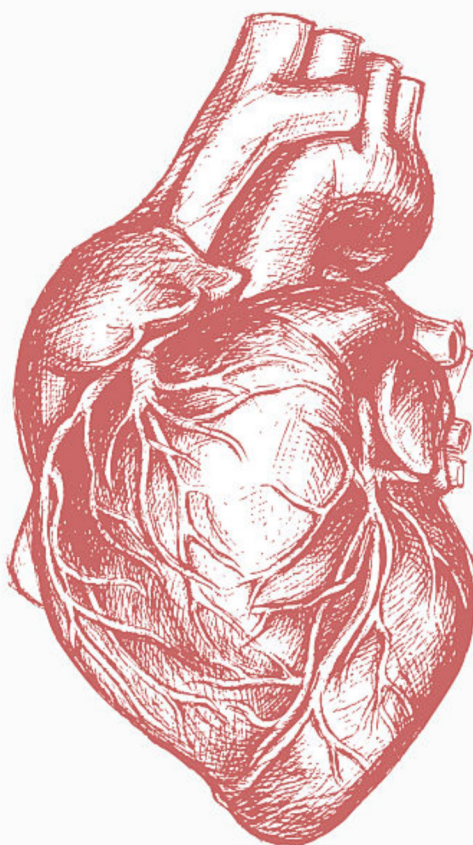




Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний



Complex Issues of Cardiovascular Diseases

16+

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

академик РАН Л. С. Барбараш (Кемерово, РФ)

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

зам. гл. редактора д-р мед. наук, чл.-корр. РАН О. Л. Барбараш (Кемерово, РФ)

зам. гл. редактора д-р мед. наук, проф. Г. В. Артамонова (Кемерово, РФ)

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР

д-р мед. наук, проф. РАН Е. В. Григорьев (Кемерово, РФ)

ЧЛЕНЫ РЕДКОЛЛЕГИИ

- | | |
|--|---|
| академик РАН Б. Г. Алесян (Москва, РФ) | д-р мед. наук С. А. Макаров (Кемерово, РФ) |
| д-р мед. наук, проф. О. Ю. Александрова (Москва, РФ) | д-р мед. наук С. Е. Мамчур (Кемерово, РФ) |
| академик РАН Л. И. Афтанас (Новосибирск, РФ) | академик РАН Ю. П. Никитин (Новосибирск, РФ) |
| д-р мед. наук, проф. С. А. Бернс (Кемерово, РФ) | академик РАН С. В. Попов (Томск, РФ) |
| чл.-корр. РАН С. А. Бойцов (Москва, РФ) | академик РАН В. П. Пузырев (Томск, РФ) |
| академик РАН М. И. Воевода (Новосибирск, РФ) | д-р мед. наук, проф. И. В. Самородская (Москва, РФ) |
| д-р мед. наук В. И. Ганюков (Кемерово, РФ) | д-р мед. наук, проф. И. И. Староверов (Москва, РФ) |
| д-р мед. наук, проф. А. А. Гарганеева (Томск, РФ) | д-р мед. наук А. Н. Сумин (Кемерово, РФ) |
| д-р мед. наук О. В. Груздева (Кемерово, РФ) | д-р мед. наук Р. С. Тарасов (Кемерово, РФ) |
| д-р мед. наук, проф. И. М. Давидович (Хабаровск, РФ) | д-р мед. наук, проф. А. Т. Тепляков (Томск, РФ) |
| д-р мед. наук С. В. Иванов (Кемерово, РФ) | академик РАН И. Е. Чазова (Москва, РФ) |
| академик РАН А. М. Караськов (Новосибирск, РФ) | д-р мед. наук, проф. А. М. Чернявский (Новосибирск, РФ) |
| академик РАН Р. С. Карпов (Томск, РФ) | д-р мед. наук, проф. Г. А. Чумакова (Барнаул, РФ) |
| д-р мед. наук В. В. Кашталап (Кемерово, РФ) | д-р мед. наук, проф. В. М. Шипулин (Томск, РФ) |
| д-р мед. наук, проф. Е. Д. Космачева (Краснодар, РФ) | академик РАН Е. В. Шляхто (Санкт-Петербург, РФ) |
| д-р биол. наук Ю. А. Кудрявцева (Кемерово, РФ) | д-р мед. наук Д. Л. Шукевич (Кемерово, РФ) |
| чл.-корр. РАН Ю. Б. Лишманов (Томск, РФ) | |

МЕЖДУНАРОДНЫЙ РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

д-р биол. наук, проф. А. В. Баранова (Вирджиния, США)

д-р Дж. А. Рейсс (Вашингтон, США)

проф. А. М. Сейфалиан (Лондон, Англия)

д-р биол. наук, проф. И. Г. Халиулин (Бристоль, Англия)

д-р мед. наук, проф. Я. Л. Эльгудин (Кливленд, США)

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор).

Свидетельство о регистрации средства массовой информации ПИ № ФС77-63011 от 10 сентября 2015 г.

Учредитель: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (650002, Кемеровская обл., г. Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6).

Решением Высшей аттестационной комиссии (ВАК) Министерства образования и науки РФ научно-практический рецензируемый журнал «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний» включен в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, выпускаемых в Российской Федерации, в которых рекомендована публикация основных результатов диссертационных исследований на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук по следующим специальностям: 14.01.05 Кардиология, 14.01.26 Сердечно-сосудистая хирургия, 14.01.20 Анестезиология и реаниматология, 14.01.24 Трансплантология и искусственные органы, 14.03.03 Патологическая физиология, 14.01.04 Внутренние болезни.

Полнотекстовые версии всех номеров размещены на веб-сайте журнала в разделе архив (<http://journal.kemcardio.ru/jour/issue/archive>), в Научной электронной библиотеке: www.elibrary.ru и Научной электронной библиотеке «CYBERLENINKA» www.cyberleninka.ru. Правила публикации авторских материалов: <http://journal.kemcardio.ru/jour/about/submissions#authorGuidelines>. Информация о подписке: www.journal.kemcardio.ru/jour/index. Подписка по каталогу «Роспечать»: индекс подписки - 25217.

Воспроизведение опубликованных материалов без письменного согласия редакции не допускается. Авторские материалы могут не отражать точку зрения редакции. Ответственность за достоверность информации в рекламных публикациях несет рекламодатель.

Периодичность: четыре раза в год. План-график выхода номеров в текущем году представлен на веб-сайте журнала (<http://journal.kemcardio.ru/jour/index>)

EDITOR-IN-CHIEF

RAS academician L. S. Barbarash (Kemerovo, RF)

ASSOCIATE EDITORS

RAS cor. member O. L. Barbarash (Kemerovo, RF)

PhD, Prof. G. V. Artamonova (Kemerovo, RF)

PUBLISHING EDITOR

PhD, RAS Prof. E. V. Grigoriev (Kemerovo, RF)

EDITORIAL BOARD

RAS academician B. G. Alekyan (Moscow, RF)

PhD, Prof. O. Yu. Aleksandrova (Moscow, RF)

RAS academician L. I. Aftanas (Novosibirsk, RF)

PhD., Prof. S. A. Berns (Kemerovo, RF)

RAS cor. member S. A. Boytsov (Moscow, RF)

RAS academician I. E. Chazova (Moscow, RF)

PhD, Prof. A. M. Chernyavsky (Novosibirsk, RF)

PhD, Prof. G. A. Chumakova (Barnaul, RF)

PhD, Prof. I. M. Davidovich (Khabarovsk, RF)

PhD V. I. Ganyukov (Kemerovo, RF)

PhD Prof. A. A. Garganeeva (Tomsk, RF)

PhD O. V. Gruzdeva (Kemerovo, RF)

PhD S. V. Ivanov (Kemerovo, RF)

RAS academician A. M. Karaskov (Novosibirsk, RF)

RAS academician R. S. Karpov (Tomsk, RF)

PhD. V. V. Kashtalap (Kemerovo, RF)

PhD., Prof. E. D. Kosmacheva (Krasnodar, RF)

PhD Yu. A. Kudryavtseva (Kemerovo, RF)

RAS cor. member Yu. B. Lishmanov (Tomsk, RF)

PhD S. A. Makarov (Kemerovo, RF)

PhD S. E. Mamchur (Kemerovo, RF)

RAS academician Yu. P. Nikitin (Novosibirsk, RF)

RAS academician S. V. Popov (Tomsk, RF)

RAS academician V. P. Puzyrev (Tomsk, RF)

PhD, Prof. I. V. Samorodskaya (Moscow, RF)

PhD, Prof. V. M. Shipulin (Tomsk, RF)

RAS academician E. V. Shlyakhto (Saint Petersburg, RF)

PhD D.L. Shukevich (Kemerovo, RF)

PhD, Prof. I. I. Staroverov (Moscow, RF)

PhD A. N. Sumin (Kemerovo, RF)

PhD R. S. Tarasov (Kemerovo, RF)

PhD, Prof. A. T. Teplyakov (Tomsk, RF)

RAS academician M. I. Voevoda (Novosibirsk, RF)

INTERNATIONAL ADVISORY BOARD

PhD, Associate Prof. A. V. Baranova (Virginia, USA)

PhD, Prof. I. G. Khaliulin (Bristol, UK)

MD J. A. Reiss (Washington, USA)

Prof. A. M. Seifalian (London, UK)

PhD, Prof. Ya. L. Elgudin (Cleveland, USA)

This periodical has been registered with Federal Service for Supervision in the Sphere of Telecom, Information Technologies and Mass Communications (Roskomnadzor, PI № FC77-63011 issued of September 10, 2015).

Founder: Federal State Budgetary Institution «Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases» (Russian Federation, Kemerovo region, Kemerovo, 6, Sosnoviy Blvd., 650002).

The journal is recommended by the Russian Highest Certifying Commission for publication of the results of degree theses on the following disciplines: 14.01.05 Cardiology, 14.01.26 Cardiovascular Surgery, 14.01.20 Anaesthesiology and Intensive Care, 14.01.24 Transplantology and artificial organs, 14.03.03 Pathological physiology, 14.01.04 Internal diseases.

Complete versions of all issues are published in the archive on the journal's official web-site (<http://journal.kemcardio.ru/jour/issue/archive>), Scientific Electronic Library (www.elibrary.ru) and open-access Research Electronic Library «CYBERLENINKA» www.cyberleninka.ru. Authors guidelines: <http://journal.kemcardio.ru/jour/about/submissions#authorGuidelines>

For subscription: www.journal.kemcardio.ru/jour/index. The subscription index in the catalog «Newspapers. Journals» Rospechat - 25217.

Reprints of the published content without written approval of the editors is not allowed. Author's manuscripts may not reflect the point of view of the editorial board. The advertiser is responsible for the reliability of information provided in the advertisements.

Published: 4 issues per year. The schedule is presented in the web-site (<http://journal.kemcardio.ru/jour/index>)



ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

EDITORIAL

О.Л. Барбараш, С.А. Бойцов, Д.Ш. Вайсман,
А.С. Галевич, О.М. Дραпкина, Ф.Г. Забозлаев,
О.В. Зайрат'янец, Е.П. Какорина, Л.В. Кактурский,
В.А. Клевно, Н.Н. Никулина, И.В. Самородская,
С.Н. Черкасов, Л.А. Эфрос, С.С. Якушин

Проблемы оценки показателей смертности от
отдельных причин Position Statement

6

O.L. Barbarash, S.A. Bojcov, D.Sh. Vajsman,
A.S. Galyavich, O.M. Drapkina, F.G. Zabozaev,
O.V. Zajrat'yanc, E.P. Kakorina, L.V. Kakturskij,
V.A. Klevno, N.N. Nikulina, I.V. Samorodskaya,
S.N. Cherkasov, L.A. Ehfros, S.S. Yakushin

Position Statement on challenges in assessing cause-
specific mortality

Л.С. Барбараш, Н.В. Рогулина,
Н.В. Рутковская, Е.А. Овчаренко

Механизмы развития дисфункций биологических
протезов клапанов сердца

10

L.S. Barbarash, N.V. Rogulina,
N.V. Rutkovskaya, E.A. Ovcharenko

Mechanisms underlying bioprosthetic heart valve
dysfunctions

L.V. Antonova, V.V. Sevostyanova, A.V. Mironov, E.O. Krivkina, E.A. Velikanova, V.G. Matveeva,
T.V. Glushkova, Ya.L. Elgudin, L.S. Barbarash

In situ vascular tissue remodeling using biodegradable tubular scaffolds with incorporated growth factors and
chemoattractant molecules

25

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

ORIGINAL STUDIES

Ю.Н. Одаренко, Н.В. Рутковская, С.Г. Кокорин,
А.Н. Стасев, Л.С. Барбараш

Непосредственные и отдаленные результаты при-
менения методики сохранения подклапанных
структур при коррекции митральных пороков с ис-
пользованием биопротезов

38

Yu.N. Odarenko, N.V. Rutkovskaya, S.G. Kokorin,
A.N. Stasev, L.S. Barbarash

Immediate and long-term outcomes after bioprosthetic
mitral valve replacement with the preservation of the
subvalvular apparatus

С.А. Федоров, А.П. Медведев, В.А. Чигинев,
С.А. Журко, А.Б. Гамзаев, Д.И. Лашманов,
Л.М. Целоусова

Сравнительная оценка клинических и гемоди-
намических результатов имплантации ксеноаор-
тальных и ксеноперикардиальных биологических
протезов при коррекции дегенеративных пороков
аортального клапана

50

S.A. Fedorov, A.P. Medvedev, V.A. Chiginev,
S.A. Zhurko, A.B. Gamzaev, D.I. Lashmanov,
L.M. Tselousova

Comparative assessment of clinical and hemodynamic
outcomes after aortic heart valve replacement with
xenoaortic and xenopericardial biological prostheses
for degenerative aortic valvular disease

С.И. Бабенко, Н.Н. Соболева, Н.П. Бакулева,
Д.А. Титов, Р.М. Муратов

Отдаленные результаты имплантации ксенопери-
кардиальных протезов «БиоЛАБ» в позицию кла-
панов левых камер сердца

61

S.I. Babenko, N.N. Soboleva, N.P. Bakuleva,
D.A. Titov, R.M. Muratov

Long-term results of mitral and aortic valve replacement
with xenopericardial prosthesis «BioLAB»

Р.М. Шарифулин, А.В. Богачев-Прокофьев,
И.И. Демин, А.Б. Опен, М.А. Овчаров,
А.М. Караськов

Реконструкция выходного отдела правого желудоч-
ка во время процедуры Росса: сравнение легочных
аллографтов и ксеноперикардиальных кондуитов

71

R.M. Sharifulin, A.V. Bogachev-Prokophiev,
I.I. Demin, A.B. Open, M.A. Ovcharov,
A.M. Karaskov

Right ventricular outflow tract reconstruction during
the Ross procedure: comparison of pulmonary
allografts and pericardial xenografts

К.Ю. Клышников, Е.А. Овчаренко,
М.А. Резцова, Т.В. Глушкова, Л.С. Барбараш

Обоснование возможности применения ePTFE в
качестве материала для створчатого аппарата про-
теза клапана сердца

79

K.U. Klyshnikov, E.A. Ovcharenko, M.A. Rezvova,
T.V. Glushkova, L.S. Barbarash

Potential benefits for using ePTFE as a material for
prosthetic heart valves

Л.В. Антонова, В.Г. Матвеева, Е.А. Великанова, М.Ю. Ханова, В.В. Севостьянова, А.В. Цепокينا, Я.Л. Эльгудин, Л.С. Барбараш Оценка in vitro активности ростовых факторов и хемоаттрактантных молекул, инкорпорированных в полимерные матриксы на основе полигидроксibuтирата/валерата и поликапролактона	89	L.V. Antonova, V.G. Matveeva, E.A. Velikanova, M.Y. Khanova, V.V. Sevostyanova, A.V. Tsepokina, Ya.L. Elgudin, L.S. Barbarash In vitro activity of bioactive molecules incorporated into poly (3-hydroxybutyrate-co-3-hydroxyvalerate)/poly(ε-caprolactone) scaffolds
Е.И. Щелкунова, А.А. Воропаева, А.В. Корель, Д.А. Майер, В.Т. Подорожная, И.А. Кирилова Заселение деминерализованного костного матрикса клетками хондрогенного ряда	102	E.I. Shchelkunova, A.A. Voropaeva, A.V. Korel, D.A. Mayer, V.T. Podorognaya, I.A. Kirilova Seeding of the demineralized bone matrix with chondrogenic cells
А.В. Дубовая, Г.Э. Сухарева Содержание эссенциальных и условно эссенциальных химических элементов в интраоперационных биоптатах детей с врожденными пороками сердца и аритмией	112	A.V. Dubovaya, G.E. Sukhareva Levels of essential and conditionally essential nutrients in the intraoperative biopsy specimens of children with congenital heart disease and heart rhythm disorders
Г.В. Лисаченко, А.В. Будаев, С.В. Банних Сократительная функция сердца у собак, перенесших клиническую смерть на фоне острого инфаркта миокарда и интактного сердца	121	G.V. Lisachenko, A.V. Budaev, S.V. Bannih Altered contractile function in dogs after clinical death following acute miocardial infarction and intact heart
АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР		REVIEWS
Н.А. Гейдаров, К.С. Гайнуллова, О.С. Дрыгина Компьютерные методы моделирования течения крови в задачах кардиологии и кардиохирургии	129	N.A. Geydarov, K.S. Gainullova, O.S. Drygina Computational blood flow simulations in cardiology and cardiac surgery
И.Н. Мамчур, Т.Ю. Чичкова, В.Н. Каретникова, С.Е. Мамчур, М.П. Романова Механическая функция левого предсердия и ее нарушения после антральной изоляции легочных вен	137	I.N. Mamchur, T.Y. Chichkova, V.N. Karetnikova, S.E. Mamchur, M.P. Romanova Left atrial mechanical function and its disorders after pulmonary vein antrum isolation
СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ		CASE STUDY
А.В. Иванова, Д.Л. Шукевич, А.С. Радивилко, Е.В. Григорьев Газ в портальной вене – редкий диагностический признак абдоминального компартмент-синдрома	146	A.V. Ivanova, D.L. Shukevich, A.S. Radivilko, B.L. Khaes, E.V. Grigoryev Portal venous gas – rare diagnostic sign of abdominal compartment-syndrome

УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ, ДРУЗЬЯ!

Статьи, опубликованные во втором номере нашего журнала, посвящены тематике протезирования в сердечно-сосудистой хирургии. Уникальность подборки статей номера заключается в том, что они описывают весь цикл жизни кардиоваскулярных протезов – от создания до клинического применения, включая изучение причин послеоперационных осложнений.

История применения биопротезов клапанов сердца насчитывает уже более полувека и не теряет своей актуальности. В передовой статье этого номера Рогулина Н.В. с соавторами на основе литературных и собственных данных выделили основные патогенетические направления формирования дисфункций биопротезов, включая процесс естественного старения клапана. Впервые предложена классификация дисфункций биопротезов на основании известных и изучаемых патогенетических вариантов их развития с учетом морфологических изменений биоткани.

В исследованиях Одаренко Ю.Н., Бабенко С.И., Федорова С.А. и Шарифулина Р.М. представлены непосредственные и отдаленные результаты при коррекции митральных и аортальных пороков с применением биопротезов клапана сердца, в том числе с использованием методики сохранения подклапанных структур.

Результаты исследования показали, что отечественные биопротезы наравне с зарубежными аналогами позволяют адекватно корригировать нарушения внутрисердечной гемодинамики и достигать хороших клинических и гемодинамических результатов.

Помимо использования тканей животного происхождения для изготовления протезов клапана сердца и сосудов не утихает интерес исследователей к синтетическим материалам. Так, Клышников К.Ю. с соавторами в своем исследовании провели оценку перспективности полимерного материала ePTFE в качестве основного компонента для изготовления протезов клапанов сердца. Антонова Л.В. и соавторы применили в каче-



стве материала для изготовления сосудистых графтов биodeградируемые полимеры. В работе описаны результаты 12-месячной имплантации лабораторным животным биodeградируемых сосудистых графтов, модифицированных ростовыми факторами и биомолекулами, а также особенности формирования новообразованной сосудистой ткани.

Интересен обзор Гейдарова Н.А., посвященный анализу текущего состояния и перспективам применения вычислительной гидродинамики в задачах сердечно-сосудистой хирургии. Перспективой развития данного направления исследований является моделирование процессов, сопровождающих работу медицинских устройств, в частности, наибольший интерес представляют процесс тромбообразования и эмболии, возможность оценки которых показана в данной работе.

Уважаемые коллеги! Надеюсь, что настоящий номер журнала будет интересен всем специалистам, связанным с проблемой снижения смертности от БСК, и повышением качества жизни наших пациентов.

Главный редактор, академик РАН
Л.С. Барбараш



УДК 614.2

DOI 10.17802/2306-1278-2018-7-2-6-9

ПРОБЛЕМЫ ОЦЕНКИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СМЕРТНОСТИ ОТ ОТДЕЛЬНЫХ ПРИЧИН POSITION STATEMENT

Рабочая группа Российского кардиологического общества

О.Л. Барбараш¹, С.А. Бойцов², Д.Ш. Вайсман³, А.С. Галявич⁴, О.М. Драпкина⁵,
Ф.Г. Забозлаев⁶, О.В. Зайратьянц⁷, Е.П. Какорина⁸, Л.В. Кактурский⁹, В.А. Клевно¹⁰,
Н.Н. Никулина¹¹, И.В. Самородская^{5✉}, С.Н. Черкасов¹², Л.А. Эфрос¹³, С.С. Якушин¹¹
(по алфавиту)

¹Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Сосновый бульвар, 6, Кемерово, Россия, 650002; ²Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. 3-я Черепковская, 15а, Москва, Россия, 121552; ³Федеральное государственное бюджетное учреждение «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Добролюбова, 11, Москва, Россия, 127254; ⁴Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Бутлерова, 49, Казань, Россия, 420012; ⁵Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Министерства здравоохранения России, Петроверигский пер., 10, стр.3, Москва, Россия, 101990; ⁶Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Институт повышения квалификации Федерального медико-биологического агентства», Волоколамское шоссе, 91, Москва, Россия, 125371; ⁷Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Делегатская, 20, стр.1, Москва, Россия, 127473; ⁸Департамент мониторинга, анализа и стратегического развития здравоохранения Министерства здравоохранения Российской Федерации, Рахмановский пер, 3, Москва, Россия, 127994; ⁹Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт морфологии человека», ул. Цюрупы, 3, Москва, Россия, 117418; ¹⁰Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Бюро судебно-медицинской экспертизы», 1-я Владимирская ул., 33, корп. 1, Москва, Россия, 111401; ¹¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Высоковольтная, 9, Рязань, Россия, 390026; ¹²Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья имени Н.А. Семашко», ул. Воронцово поле, 12, стр. 1, Москва, Россия, 105064; ¹³Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Воровского, 64, Челябинск, Россия, 454092;

Апрель 2018 года, г. Москва

Использование разной терминологии, несогласованность клинических и морфологических классификаций, их несоответствие «Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра» (МКБ-10), противоречия в действующих нормативно-методических документах приводят к проблемам в организации и оказании медицинской помощи, неверному статистическому учету. Заслушав и обсудив выступления специалистов различного профиля – статистиков, клиницистов, патологоанатомов и судебно-медицинских экспертов на симпозиумах и «круглом столе», организованных в рамках XXV Конгресса «Человек и лекарство», все участники констатировали ряд проблем, связанных

с выбором первоначальной причины смерти и последующей оценкой показателей смертности от отдельных причин.

1. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) ежегодно вносит изменения в МКБ-10, которые публикуются на официальном сайте ВОЗ, но эти изменения регулярно не переводятся, не публикуются и практически не используются в Российской Федерации, хотя отдельные новые правила кодирования и выбора первоначальной причины смерти направляются в регионы письмами Минздрава России и методическими рекомендациями ЦНИИОИЗ МЗ РФ.

2. Правила выбора «основного заболевания (состояния)» в статистике заболеваемости и «первоначальной

Для корреспонденции: Самородская Ирина Владимировна, e-mail: samor2000@yandex.ru, тел. +7-985-224-6050; адрес: 101990, Россия, г. Москва, Петроверигский переулок, 10

Corresponding author: Samorodskaya Irina, e-mail: samor2000@yandex.ru, tel. +7-985-224-6050; address: Russian Federation, 101990, Moscow, 10, Petroverigskiy lane

чальной причины смерти» в статистике смертности определены МКБ-10, однако не всегда используются практическими врачами не только в России, но и в других странах мира.

3. Международная статистическая классификация болезней не является образцом для формулирования клинического, патологоанатомического и судебно-медицинского диагнозов, а служит только для их формализации. В связи с этим невозможно достигнуть полной соподчиненности клинических и морфологических классификаций МКБ-10. Многие нозологические единицы, которые содержатся в МКБ-10, традиционно не используются клиницистами в прижизненной диагностике состояний и заболеваний, а также патологоанатомами и судебно-медицинскими экспертами по результатам вскрытий, нет согласованности между клиницистами и патологоанатомами в употреблении ряда терминов. Часть представленных в МКБ формулировок не имеет клинических и морфологических объяснений и обоснований. Не определены клинические и морфологические критерии для установления данных диагнозов, нет классификаций для данных состояний.

4. В последние годы в России посмертные диагнозы и медицинские свидетельства о смерти оформляют у 40 – 44% умерших врачи-клиницисты (без проведения вскрытий), в 20 – 23% – патологоанатоми и в 36 – 37% – судебно-медицинские эксперты (по результатам посмертных патологоанатомических и судебно-медицинских исследований). Процент вскрытий ежегодно растет, причем до 65% вскрытий в судебно-медицинской экспертизе составляют умершие от ненасильственных причин смерти (скоропостижная смерть), которые в части случаев могут направляться на патологоанатомические вскрытия. Приказ Минздрава России от 04.12.1996 г. № 398 «О кодировании (шифровке) причин смерти в медицинской документации» возложил на врачей, а не на специалистов по статистике обязанность кодировать по МКБ (тогда МКБ-9) медицинскую документацию, в то время как во многих странах это является функцией специалистов по статистике. Однако это не устраняет все ошибки кодирования причин смерти по МКБ-10, если врачи не формулируют диагнозы в соответствии с требованиями МКБ. Несмотря на определенные успехи в повышении качества оформления диагнозов, медицинских свидетельств о смерти и кодирования причин смерти по МКБ-10, а также объективизации ряда показателей смертности населения в России, сохраняются серьезные проблемы, требующие консенсуса специалистов различного профиля, – статистиков, клиницистов и морфологов. Прежде всего это касается объективизации установления

посмертных диагнозов и первоначальных причин смерти, подлежащих впоследствии кодированию по МКБ-10 и статистическому учету. Так, процент расхождений заключительного клинического и патологоанатомического диагнозов в среднем по РФ упал за 15 лет в 10 раз, с 10 – 16% в начале 2000-х гг. до 1,2% в 2016 г. По международной модели расчета, с учетом процента вскрытий, этот показатель должен быть не ниже 20% (в странах ЕС он составляет в последние годы 12 – 33%, в США – 14 – 24%). Основными факторами, влияющими на объективность формулировки и сопоставления диагнозов, являются не столько квалификация врачей, сколько экономическое (санкции ФОМС и разная «стоимость» диагнозов) и административное (парадокс снижения смертности от сердечно-сосудистых заболеваний при сохранении общего показателя смертности населения ряда регионов) давление на результаты вскрытий, накопившиеся нерешенные организационные проблемы, касающиеся работы патологоанатомической службы в стране.

5. Наиболее остро вопрос о правилах формулировки диагнозов и кодирования причин смерти стоит для класса IX МКБ-10 – болезней органов кровообращения, а именно ИБС и ЦВБ. Статистические данные о причинах смерти населения в России несопоставимы с таковыми в других странах. Так, в России, по сравнению с США, в 2000 – 2015 гг. была в 1,6 раза ниже смертность от острых форм ИБС, но в 1,3 раза выше – от хронических (хронические формы в группе ИБС составили 88%); в 200 раз выше смертность от инфаркта головного мозга, вызванного неуточненными причинами; в 200 раз выше доля «Гипертензивной энцефалопатии» в смертности от ЦВБ (причем этот код должен применяться крайне редко, только при гипертоническом кризе); в 50 раз выше доля «Других уточненных поражений сосудов мозга (хроническая ишемия мозга)» и в 105 раз ниже смертность от болезни Альцгеймера и т.д. [1 – 3]. Близкая ситуация отмечается с регистрацией смертей от алкогольной кардиомиопатии. Приведенные данные свидетельствуют о том, что статистические данные о причинах смерти населения в России носят искаженный характер.

6. В части случаев, особенно у умерших пожилого возраста, имеются коморбидные состояния, и врачам бывает сложно, руководствуясь правилами МКБ-10, выделить одно ведущее состояние (заболевание) – первоначальную причину смерти. Учитывая высокую распространенность мультиморбидной патологии в популяции, проблема требует внимания специалистов как с точки зрения оказания медицинской помощи, так и уточнения состояния здоровья пациентов, должна быть отражена в

определенных рубриках диагноза, а в перспективе подлежат обязательному статистическому учёту.

7. Наиболее распространенными ошибками при оформлении медицинских свидетельств о смерти являются (учитывая исследование, проведенное в Иркутске): переписывание диагноза из медицинских карт без изменений, включение развернутого диагноза, неправильный выбор первоначальной причины смерти, неверный порядок патологических состояний, включение нескольких заболеваний в одну строку, указание в качестве первоначальной и непосредственной причины смерти болезней, таковыми не являющихся, использование сокращений и аббревиатур, отсутствие или неверное определение кода МКБ [4].

8. Серьезной проблемой является то, что достаточно большая доля смертей регистрируется в селах и небольших населенных пунктах, пациенты пожилого возраста часто умирают дома, без обращения за медицинской помощью в течение месяцев, а иногда и лет, что приводит к появлению в свидетельствах неуточненных первоначальных причин смерти и вызывающей настороженность тенденции необоснованного расширения использования диагноза «Старость».

9. Все это, наряду с отсутствием единого учебного центра и системы обучения по МКБ в Российской Федерации, приводило к многочисленным ошибкам кодирования (межклассовым – до 20 %, внутриклассовым – до 40 %).

Таким образом, результаты обсуждения свидетельствуют о проблемах сопоставимости данных о смертности от отдельных причин (в динамике, между регионами России, между Россией и другими странами), что обусловлено:

1) проблемами в статистической оценке смертности от отдельных причин;

2) использованием разных подходов и критериев к формулировке диагнозов, несоблюдением правил выбора первоначальной причины смерти и неправильным кодированием;

3) несоответствием терминов и формулировок, используемых в МКБ, терминам и формулировкам, используемым в клинической, патологоанатомической и судебно-медицинской практике (особенно при ИБС);

4) отсутствием полноценной системы обучения врачей, ординаторов и студентов принципам формулировки диагнозов с учетом правил МКБ;

5) недостаточным внедрением автоматизированной системы кодирования, использование которой изменяет структуру смертности (например, согласно результатам пилотных исследований, доля смертей от БСК снижается с 55% до 36 – 38%).

Учитывая представленные данные, участники «Круглого стола» считают целесообразным дальнейшее изучение вышеперечисленных вопросов на

уровне профессиональных медицинских обществ с привлечением специалистов смежных специальностей.

По итогам обсуждения было принято решение о создании междисциплинарной рабочей группы под руководством Департамента мониторинга, анализа и стратегического развития здравоохранения Минздрава России с целью обсуждения и возможной реализации следующих предложений:

- поэтапно передать кодирование причин смерти по МКБ-10 в России специалистам по медицинской статистике;

- совместно с ФГБНУ «Национальный НИИ общественного здоровья им. Н.А. Семашко» РАН, ФГБУ «Центральный НИИ организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России под руководством Департамента мониторинга, анализа и стратегического развития здравоохранения Минздрава России создать, утвердить и внедрить во всех регионах страны единую автоматизированную систему для оформления и формирования базы данных медицинских свидетельств о смерти с возможным многофакторным анализом причин смерти;

- сформулировать задачи профессиональным медицинским ассоциациям по разработке единых клинико-морфологических классификаций, не противоречащих МКБ-10, с соответствующими синонимами для применения в диагнозах и кодирования по МКБ-10;

- издать на русском языке приложение к МКБ-10 (уточнения и дополнения по версии 2017 г.), доработать т. 3 МКБ-10 как справочник с клиническими, морфологическими и статистическими синонимами терминов классификаций болезней, прежде всего, ИБС; привести в соответствие с 323-ФЗ и МКБ-10 (2017) и издать единые рекомендации Минздрава России по формулировке и кодированию диагнозов;

- организовать на базе учебного центра Сотрудничающего центра ВОЗ в России по семейству международных классификаций обучение врачей всех специальностей единым правилам формулировки диагноза (пригодного для последующей кодировки по МКБ): включить раздел «учение о диагнозе» в соответствующие учебные программы вузов и НМО по всем специальностям;

- принять положение, что сам факт (и процент) расхождения диагнозов не является дефектом оказания медицинской помощи, разработать и утвердить правила сличения заключительного клинического и патологоанатомического/судебно-медицинского диагнозов, организации и проведения комиссий по анализу летальных исходов (КИЛИ) и клинико-анатомических конференций (КАК); внести соответствующие изменения в законодательные акты РФ, нормативную базу Минздрава России и ФОМС;

- завершить централизацию патологоанатомической службы, начатую в России в 1988 г. (Приказ МЗ РСФСР от 04.01.1988 г. № 2), организовать целевую подготовку кадров для скорейшего устранения острого дефицита кадров врачей-патологоанатомов, повысить качество их подготовки и внести соответствующие уточнения и дополнения в нормативные документы патологоанатомической службы;

- организовать вертикально-структурированную (регионы-центр) и постоянно действующую комиссионную структуру по контролю над оформлением и кодированием диагнозов и медицинских свидетельств о смерти с участием специалистов по статистике, врачей-патологоанатомов и судебно-медицинских экспертов.

- организовать Всероссийское совещание по вопросу смертности от БСК с приглашением главных внештатных специалистов субъектов РФ по кардиологии, патологической анатомии, судебно-медицинской экспертизе, специалистов службы медицинской статистики для решения на совещании вопроса о целесообразности создания рабочей группы и последующей разработки методических рекомендаций по вопросу формулирования диа-

гнозов при болезнях системы кровообращения, правил кодирования и выбора первоначальной причины смерти с учетом решений и предложений рабочей группы при Минздраве России.

Конфликт интересов

О.Л. Барбараш заявляет об отсутствии конфликта интересов. С.А. Бойцов заявляет об отсутствии конфликта интересов. Д.Ш. Вайсман заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.С. Галявич заявляет об отсутствии конфликта интересов. О.М. Драпкина заявляет об отсутствии конфликта интересов. Ф.Г. Забозлаев заявляет об отсутствии конфликта интересов. О.В. Зайратьянц заявляет об отсутствии конфликта интересов. Е.П. Какорина заявляет об отсутствии конфликта интересов. Л.В. Кактурский заявляет об отсутствии конфликта интересов. В.А. Клевно заявляет об отсутствии конфликта интересов. Н.Н. Никулина заявляет об отсутствии конфликта интересов. И.В. Самородская заявляет об отсутствии конфликта интересов. С.Н. Черкасов заявляет об отсутствии конфликта интересов. Л.А. Эфрос заявляет об отсутствии конфликта интересов. С.С. Якушин заявляет об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бойцов С.А., Самородская И.В., Никулина Н.Н., Якушин С.С., Андреев Е.М., Заратьянц О.В., Барбараш О.Л. Сравнительный анализ смертности населения от острых форм ишемической болезни сердца за пятнадцатилетний период в РФ и США и факторов, влияющих на ее формирование. *Терапевтический архив*. 2017; 89 (9): 53-59. doi: 10.17116/terarkh201789953-59

2. Бойцов С.А., Андреев Е.М., Самородская И.В. Оценка возможности сравнения показателей смертности от болезней системы кровообращения в России и США. *Кардиология*. 2017; 57 (1): 5-16. doi: 10.18565/cardio.2017.1.5-16

3. Бойцов С.А., Самородская И.В., Галявич А.С., Беялов

Ф.И., Вайсман Д.Ш., Явелов И.С., Никулина Н.Н., Якушин С.С., Зайратьянц О.В., Какорина Е.П. Статистическая, клиническая и морфологическая классификация ишемической болезни сердца – есть ли возможность объединения? *Российский кардиологический журнал*. 2017; 143 (3): 63-7. doi: http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-3-63-71

4. Резолюция «круглого стола» на тему «Вклад болезней системы кровообращения в структуру общей смертности: вопросы и проблемы». *Здравоохранение Российской Федерации*. 2016; 60 (5): 277-280. doi 10.18821/0044-197X-2016-60-5-277-280

REFERENCES

1. Boytsov S.A., Samorodskaya I.V., Nikulina N.N., Yakushin S.S., Andreev E.M., Zaratyants O.V., Barbarash O.L. Comparative analysis of mortality from acute forms of ischemic heart disease during a 15-year period in the Russian Federation and the United States and the factors influencing its formation. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2017; 89 (9): 53-59. (In Russ). DOI: 10.17116/terarkh201789953-59

2. Boytsov S.A., Andreev E.M., Samorodskaya I.V. Assessment of the Possibility of Comparing Mortality Rates from Diseases of the Circulatory System in the United States and Russia. *Kardiologiya*. 2017; 57 (1): 5-16. (In Russ). DOI: 10.18565/cardio.2017.1.5-16

3. Boytsov S.A., Samorodskaya I.V., Galyavich A.S., Belyalov F.I., Vaisman D. Sh., Yavelov I.S., Nikulina N.N., Yakushin S.S., Zayratyants O.V., Kakorina E.P. Statistical, clinical and morphological classifications of coronary heart disease - possible to unite? *Russian Journal of Cardiology*. 2017; 143 (3): 63-7. (In Russ). DOI: http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-3-63-71

4. Rezolyuciya kruglogo stola na temu «Vklad boleznej sistemy krovoobrashcheniya v strukturu obshchey smertnosti: voprosy i problemy». *Zdravooohranenie Rossijskoj Federacii*. 2016; 60 (5): 277-280. (In Russ). DOI 10.18821/0044-197X-2016-60-5-277-280

Для цитирования: О.Л. Барбараш, С.А. Бойцов, Д.Ш. Вайсман, А.С. Галявич, О.М. Драпкина, Ф.Г. Забозлаев, О.В. Зайратьянц, Е.П. Какорина, Л.В. Кактурский, В.А. Клевно, Н.Н. Никулина, И.В. Самородская, С.Н. Черкасов, Л.А. Эфрос, С.С. Якушин. Проблемы оценки показателей смертности от отдельных причин *Position Statement*. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2018; 7 (2): 6-9. DOI: 10.17802/2306-1278-2018-7-2-6-9

To cite: O.L. Barbarash, S.A. Boytsov, D.Sh. Vajzman, A.S. Galyavich, O.M. Drapkina, F.G. Zabozlaev, O.V. Zajrat'yanc, E.P. Kakorina, L.V. Kakturskij, V.A. Klevno, N.N. Nikulina, I.V. Samorodskaya, S.N. Cherkasov, L.A. Ehfros, S.S. Yakushin. *Position Statement on Challenges in Assessing Cause-Specific Mortality. Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2018; 7 (2): 6-9. DOI: 10.17802/2306-1278-2018-7-2-6-9



УДК 616.126.32

DOI 10.17802/2306-1278-2018-7-2-10-24

МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ДИСФУНКЦИЙ БИОЛОГИЧЕСКИХ ПРОТЕЗОВ КЛАПАНОВ СЕРДЦА

Л.С. Барбараш, Н.В. Рогулина , Н.В. Рутковская, Е.А. Овчаренко

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Сосновы бульвар, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002

Основные положения

- Предложена принципиально новая классификация дисфункций биологических протезов клапанов сердца, которая выделила процесс естественного старения (износа) биологического клапана в самостоятельную этиопатогенетическую единицу, что позволило разделить дисфункции, развивающиеся в «идеальных» и «агрессивных» условиях среды реципиента.
- Изучение неблагоприятных реципиент-ассоциированных факторов позволит идентифицировать их вклад в развитие структурных изменений ксеноткани и соответственно стратифицировать риски развития дисфункций биологических протезов.

Резюме

В настоящей работе проведен анализ современных публикаций по механизмам развития дисфункций биологических протезов (БП) клапанов сердца. На основании литературных данных о хорошо известных, а также в настоящее время активно изучаемых причинах нарушения работы БП предпринята попытка выделить основные патогенетические направления формирования дисфункций БП. Помимо процесса естественного старения (износа) ткани клапана, развивающегося в ходе непрерывных циклических механических воздействий и сопровождающегося формированием очагов кальцификации путем пассивного и активного процесса минералообразования, проведен анализ возможного неблагоприятного влияния протез-обусловленных и реципиент-ассоциированных факторов. К протез-обусловленным причинам развития дисфункций были отнесены технологические и технические факторы, неблагоприятное воздействие которых на клапан возможно на этапе предимплантационной подготовки и непосредственно в ходе имплантации. С позиций реципиент-ассоциированных неблагоприятных условий для долгосрочного функционирования биологического протеза рассмотрены основные дисметаболические, иммунные, гемостазиологические и гиперпролиферативные (гиперпластические) состояния. На основании этого впервые предложена классификация дисфункций БП, основанная на патогенетических механизмах формирования нарушения работы клапана с учетом их морфологических проявлений.

Ключевые слова

Биологические протезы клапанов сердца • Дисфункция биологического протеза • Механизм кальцификации ксеноткани • Классификация дисфункций

Поступила в редакцию: 23.04.18; поступила после доработки: 28.05.18; принята к печати: 12.06.18

MECHANISMS UNDERLYING BIOPROSTHETIC HEART VALVE DYSFUNCTIONS

L.S. Barbarash, N.V. Rogulina , N.V. Rutkovskaya, E.A. Ovcharenko

Federal State Budgetary Institution «Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases», 6, Sosnoviy Blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002

Highlights

- A new classification of bioprosthetic heart valve dysfunctions has been proposed. It distinguishes the process of natural aging of biological prostheses into an independent etiopathogenetic unit, which allowed dividing dysfunctions developing in «ideal» and «aggressive» environment.
- Further study of unfavorable patient-related factors will allow identifying their contribution to the

Для корреспонденции: Рогулина Наталья Владимировна, e-mail: rogunv@kemcardio.ru, тел. +7-951-574-3939; адрес: 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6

Corresponding author: Rogulina Natalia V., e-mail: rogunv@kemcardio.ru, tel. +7-951-574-3939; address: Russian Federation, 650002, Kemerovo, 6, Sosnovy Blvd.

development of structural changes of xenotissue and stratifying the risks of bioprosthetic heart valve dysfunction.

Abstract

The article presents new insights into the mechanisms underlying bioprosthetic heart valve dysfunctions based on the medical literature analysis. We highlighted the main pathogenetic mechanisms causing dysfunctions of bioprosthetic heart valves among the well-known and recently studied ones. In addition to the process of natural «aging» of the valve tissue that develops during continuous cyclic mechanical loads and is accompanied by the formation of calcification foci (passive and active calcification process), the negative impact of prosthesis- and recipient-related factors has been evaluated. The prosthesis-related factors contributing to the development of dysfunctions include technological and technical factors, which may produce negative effects on bioprosthetic heart valves during the preimplantation preparation and implantation itself. Main dysmetabolic, immune, hemostasis and hyperproliferative (hyperplastic) mechanisms have been reviewed from the standpoint of the recipient-related factors that may shorten the lifespan of bioprostheses. Therefore, we propose a classification of bioprosthetic heart valve dysfunctions based on the underlying pathogenetic mechanisms and specific morphological patterns.

Keywords

Bioprosthetic heart valves • Bioprosthesis dysfunction • Mechanism of xenotissue calcification • Classification of dysfunctions.

Список сокращений

АпоА	–	аполипопротеин А	ЭМП	–	эндотелиально-мезенхимальный переход
АпоВ	–	аполипопротеин В	ЭхоКГ	–	эхокардиография
БП	–	биологический протез	BMP	–	bone morphogenetic proteins
ГАП	–	гидроксиапатит	Ca ⁺⁺	–	кальцификация
ЛПНП	–	липопротеины низкой плотности	IL6	–	интерлейкин 6
ПТГ	–	паратиреоидный гормон	TNFα	–	Tumour necrosis factor alpha, фактор некроза опухоли
ПТН	–	первичная тканевая недостаточность			
ПЭ	–	протезный эндокардит			

Введение

Более чем полувековой опыт применения биологических протезов (БП) клапанов сердца позволил провести всестороннюю оценку возможных неудач, связанных с возникновением протез-обусловленных осложнений в различные сроки наблюдения [1 – 3]. Однако обилие информации, посвященной данному вопросу, по-прежнему носит разрозненный характер [4 – 8]. До сих пор отсутствует упорядоченная теория формирования дисфункций, основанная на фундаментальных механизмах развития дегенеративных изменений имплантированного ксеногенного материала, и, соответственно, их клинико-патогенетическая классификация, которая, с одной стороны, объединила бы в себе все известные виды нарушений работы биопротезов, а с другой – обеспечила их логическую преемственность.

Помимо процесса естественного старения БП, развивающегося в ходе функционирования в организме реципиента, существует целый ряд факторов, определяющих отдаленные результаты использова-

ния ксеногенных клапанов сердца. Это прежде всего исходно заданные свойства биологических конструкций (усталостная прочность, биоинертность и резистентность к минерализации), определенные на этапе их производства, особенности техники имплантации искусственных клапанов, а также влияния модифицируемых и немодифицируемых (врожденных) факторов реципиента. Последние, в свою очередь, могут способствовать созданию неблагоприятных и даже агрессивных условий для работы БП, реализуемых кратковременно или постоянно, и действовать на любом этапе естественного износа данного типа клапанных заменителей [9 – 11]. Немодифицируемые или врожденные факторы реципиента в большинстве случаев прогнозируемы, в связи с чем могут быть рассмотрены в качестве объектов изучения в вопросе выбора оптимального типа протеза, оценки вероятности формирования дисфункции и определения риска реоперации, в то время как модифицируемые факторы способны выступать в роли потенциальных точек

приложения различных терапевтических воздействий [12].

Так или иначе, всё многообразие причин и механизмов развития нарушений функционирования биологических клапанов можно условно разделить на четыре основные группы: протез-обусловленные дисфункции, естественное старение (износ) БП, реципиент-ассоциированные факторы и протезный эндокардит.

Механизмы формирования дисфункций

I. Протез-обусловленные факторы

1.1. Технологические факторы

Конструктивные характеристики имплантируемых устройств, особенности их изготовления, а также непосредственная предимплантационная подготовка БП к использованию в ходе оперативного вмешательства – всё это определяет технологические факторы развития дисфункций.

При этом следует отметить, что современное производство биологических клапанов сердца подразумевает неуклонное следование соответствующим стандартам на любом этапе технологического цикла консервации, раскрытия, моделирования и стерилизации химически модифицированной ткани, включая стендовую гидродинамическую оценку абсолютно каждого протеза с выбраковкой непригодных к использованию образцов. Поэтому настоящий раздел работы не включает ситуации возможных отклонений от жестких требований изготовления и хранения БП, связанных с предполагаемой возможностью несоблюдения технологического цикла их производства и/или условий транспортировки.

Технологические факторы могут быть обусловлены нарушением процесса отмывки протеза от консерванта, которая проводится непосредственно в ходе оперативного вмешательства. Наиболее частой проблемой является сокращение её сроков и использование холодного раствора. Повреждающее воздействие на БП также может оказать его «высушивание». При имплантации необходимо периодически орошать клапан теплым физиологическим раствором и избегать длительного контакта с атмосферным воздухом, в том числе для профилактики инфицирования. Также недопустимо грубое механическое воздействие на ксеноматериал протеза, особенно его створчатого аппарата, инструментария и рук. Из литературных данных известно, что участки измененной структуры биологической ткани, наряду с наличием следов консерванта могут выполнять роль первичных ядер нуклеации [13], запуская процесс кальцификации непосредственно после первичного контакта с внутренней средой реципиента, что значительно сокращает срок службы протезов. Кроме того, поврежденная ткань и остатки консервирующего вещества могут являть-

ся причиной тромбоза ксеногенного клапана [14].

1.2. *Технические факторы* связаны непосредственно с погрешностями, возникшими в процессе имплантации клапана. Так, деформация стоек протеза может стать причиной нарушения коаптации, захлест лигатуры приводит к ограничению подвижности створки, что способствует формированию недостаточности клапана [15]. Особенности фиксации протеза к фиброзному кольцу (глубина, частота наложения швов, качество узлов, самого шовного материала, наряду с анатомическими и морфологическими особенностями фиброзного кольца реципиента) могут послужить причиной образования в раннем послеоперационном периоде парапротезных фистул неинфекционной природы [16].

К техническим факторам можно отнести и так называемое явление протез-пациентного несоответствия – состояния, характеризующегося меньшей пропускной способностью клапана, чем удовлетворяющая физиологические «потребности» реципиента.

Отличительной чертой технических дисфункций является то, что все они диагностируются уже в раннем послеоперационном периоде и могут потребовать срочного повторного вмешательства [15, 17].

II. Естественное старение (износ) биологического протеза

Процесс естественного износа БП представляет собой взаимодействие нескольких патогенетических направлений формирования дисфункций: механических усталостных изменений, развивающихся в ходе непрерывной циклической работы клапана и приводящих к деструкции соединительно-тканной основы (коллагеновых и других фибриллярных структур); заселение (репопуляция) девитализированного и децеллюлированного матрикса клетками реципиента (в том числе незрелыми, способными к дифференцировке в различных направлениях), а также патологической минерализации. Эти механизмы, как правило, сосуществуют одновременно, активно взаимодействуют и взаимно отягощают друг друга.

Первичный контакт с внутренней средой реципиента не только запускает механизм эндотелизации биологической ткани протеза за счет миграции из кровотока клеток-предшественников и стимуляции их дифференцировки и деления [14, 18], но и способствует инициации кальцификации клапана, триггерными факторами которой могут являться как остатки клеточных мембран, структур митохондрий, деполяризованные участки коллагена [19 – 23], так и зрелые форменные элементы крови.

Таким образом, и структуры матрикса ксеноткани протеза, и клетки реципиента, заселившие биологическую ткань, могут являться причиной форми-

рования первичных ядер кальцификации как непосредственно, так и через активацию иммунологических реакций.

2.1. Биомеханические факторы или усталостные изменения биологического клапана

В отличие от большинства других видов хирургических имплантатов, элементы БП клапанов сердца находятся в постоянном непрерывном движении, испытывая циклические нагрузки – сжатие (растяжение) и сгибание (разгибание), сдвиг, что влечёт за собой развитие усталостных изменений в концентраторах напряжений. В связи с этим наиболее подвержены износу область купола створок клапана (гидродинамический удар закрытия), а также комиссуры – зоны фиксации створок протеза к стойкам каркаса [24].

Гемодинамические условия функционирования протеза, а именно давление на запирающий элемент, скорость и характер течения жидкости, омывающей клапан, определяют темпы развития его естественного старения.

При этом биологические протезы в атриовентрикулярной позиции в сравнении с полулунными клапанами одноименной стороны испытывают большую нагрузку, обусловленную механической деформацией под действием высокого запирающего давления. Ксеногенные клапаны правых отделов сердца находятся в более благоприятных условиях функционирования, что обусловлено разным давлением в камерах сердца, которое, как известно, закономерно возрастает от правого предсердия к левому желудочку. Данные обстоятельства являются причиной различий запирающего давления, действующего на створки БП в период их смыкания, которое в среднем составляет 15, 35, 120 и 80 мм рт.ст. для легочной артерии, трикуспидального, митрального и аортального клапанов соответственно [25]. Очевидно, что с уменьшением данного показателя ослабевает воздействие сил деформации, что способствует замедлению скорости развития усталостных изменений и, соответственно, дисфункций БП, что подтверждается результатами целого ряда клинических исследований [2, 26, 27].

Наличие ламинарного потока крови наряду с увеличением его скоростных характеристик препятствуют адгезии элементов крови на структурах БП. В свою очередь турбулентный поток и низкая скорость движения форменных элементов характеризуются формированием застоя и способствуют реализации прокоагуляционного потенциала [14].

Мы не нашли в доступной литературе работ, касающихся описания потоков, омывающих биологический протез в различных позициях в зависимости от фаз сердечной деятельности. По-видимому, таких исследований пока не проводилось. Однако, опираясь на источники, демонстрирующие физио-

логические показатели, с определенной степенью достоверности можно экстраполировать данные на БП. Согласно этому, с ламинарным потоком, имеющим высокую скорость, контактирует только приточная сторона протеза в фазу открытия. В фазу закрытия приточная сторона протеза омывается турбулентными потоками средней и низкой скорости [25, 28, 29].

Желудочковая (артериальная) сторона створок БП в фазу смыкания испытывает высокоскоростной гидродинамический удар, в фазу открытия – среднескоростной умеренно турбулентный поток, убывающий до нуля [25, 28, 29].

Таким образом, с точки зрения скорости и характера течения крови, омывающей элементы клапана, для любой позиции имплантации наиболее неблагоприятные условия будет иметь поверхность, обращенная к стойкам протеза. Именно здесь следует ожидать развития дисфункций, в формировании которых главенствующую роль играют механизмы адгезии и преципитации [14].

2.2. Пассивная кальцификация

В настоящее время выделяют два типа патологической кальцификации биологических тканей организма: дистрофическую и остеогенную [30]. Дистрофическая кальцификация является пассивным процессом в дегенерирующей соединительной ткани, при этом кальцификаты характеризуются аморфной структурой, и их формирование часто связывают с осаждением фосфата кальция на клеточном дебрисе: остатки клеточных мембран и ядер, элементы митохондрий и т.д. [19, 21, 23]. Кроме того, в качестве первичных центров нуклеации рассматривают активные группы консервирующего вещества, не вступившие в сшивку с коллагеном, а также измененные участки молекул коллагена, сменившие полярность в процессе длительного функционирования в организме реципиента [19, 20, 23].

Формирование аморфного кальция является начальной фазой каскада реакций минералообразования, в финале которого формируется гидроксипатит (ГАП) – наиболее стабильная фаза фосфата кальция при физиологической pH [31, 32].

Также дистрофическая кальцификация может осуществляться за счет ионов кальция, пассивно диффундирующих в цитоплазму клетки при повреждении клеточных мембран или при инактивации кальциевых насосов, например, под воздействием консерванта. Ионы кальция интрацеллюлярно реагируют с фосфолипидами мембран клеточных органелл, образуя кристалл фосфата кальция [33, 34]. При этом рост данного кристалла будет происходить путем включения свободных ионов кальция и фосфата, доставленных на его поверхность путем диффузии из окружающих жидкостей [35].

Таким образом, пассивная кальцификация био-

логической ткани происходит в отсутствии клеточных реакций, подразумевая химические взаимодействия кальция, фосфора и их соединений с внутриклеточными структурами и элементами экстрацеллюлярного матрикса с последующим фазовым ростом кристалла.

2.3. Активная кальцификация

Активную или остеогенную кальцификацию рассматривают как клеточно-опосредованный процесс, протекающий независимо от пассивного минералообразования.

Современные представления о механизмах активной кальцификации свидетельствуют о том, что первичный контакт с внутренней средой реципиента лишённого эндотелия БП, либо изменения свойств поверхностей имплантированных клапанов (в ходе продолжительной непрерывной работы), приводят к миграции в ксеноткань клеток-предшественников, которые всегда присутствуют в кровотоке (теория циркулирующих клеток) [18, 36]. Клетки-предшественники потенциально способны дать начало нескольким направлениям дифференцировки. В частности, они способны обеспечить эндотелизацию створчатого аппарата БП [18, 36], в то время как формирование эндотелиального слоя в области манжеты возможно за счет ресурсов собственной эндокардиальной выстилки.

Литературные данные свидетельствуют о том, что прогениторные клетки могут трансформироваться в остеобласты и запускать процесс кальцификации по принципу эктопической оссификации ткани [18]. Кроме того, предполагается их участие в обеспечении неоваскуляризации имплантированных клапанов.

Остеогенные кальцификаты в отличие от дистрофических характеризуются организованной кристаллической решеткой, как в случае костного гидроксиапатита [30, 37, 38]. При наличии остеогенной кальцификации обнаружены признаки активного процесса ремоделирования кости с остеобластами и резорбции костной ткани остеокластами. В кальцинированных клапанах выявлены пластинчатые остеоподобные образования, отмечены участки с признаками ранней стадии эндохондрального остеогенеза, подобного ростовой пластинке при заживлении переломов или при фибродисплазии. Отмечено также присутствие костных белков, таких как остеопонтин, остеокальцин, остеонектин и костных морфогенетических белков BMP (bone morphogenetic proteins), обладающих остеоиндуктивными свойствами [37, 38].

Таким образом, усталостные изменения потенцируют формирование очагов кальциевой дегенерации БП, а появление последних приводит к изменению физических свойств створок – потере эластичности и снижению прочности, что, в свою

очередь, является причиной перераспределения действующих сил деформации и способствует дальнейшему формированию износа и активации минералообразования в новых областях.

III. Пациент-ассоциированные факторы

3.1. Иммуно-опосредованные факторы

Распространено мнение, что большая часть материалов, используемых для изготовления БП, не обладает абсолютной иммунной инертностью [39 – 42]. Также существуют работы, демонстрирующие влияние особенностей иммунологического статуса реципиента на темпы формирования кальциевой дегенерации ксеногенных клапанов сердца [41, 43 – 45]. При этом в роли пускового фактора, инициирующего развитие минерализации протезов, рассматривают остаточные антигены биологической ткани протеза.

Изучение клеточных элементов в составе эксплантированных клапанов, в свою очередь, позволило определить наиболее часто встречающийся тип иммунной реакции на имплантированный ксеногенный материал. Установлено, что основными участниками иммуновоспалительного процесса являются макрофаги, нейтрофилы и Т-лимфоциты, обнаруживаемые на фоне фиброзных изменений створчатого аппарата БП. Количество клеток в инфильтрате закономерно варьирует в зависимости от выраженности локальной воспалительной реакции, при этом острое воспаление, как правило, сопровождается параллельной активацией нейтрофилов. Кроме того, в ряде случаев выявляется присутствие В-лимфоцитов, иммуноглобулина G и компонентов комплемента [46, 47].

Таким образом, очевидно участие клеточного и гуморального звеньев иммунитета в реализации субклинической реакции отторжения («host versus transplant»), инициируемой резидуальными антигенами животных, сохранившимися в материале ксеногенных имплантатов несмотря на использование современных методик девитализации и децеллюляризации [39, 40]. В то же время «продукты» иммунологических реакций и результаты их повреждающего действия на структуры клапана инициируют процессы оссификации ксеноткани [46, 47].

Кроме того, следует отметить, что состояние иммунной системы напрямую коррелирует с возрастом, что могло бы объяснить формирование кальций-ассоциированных структурных дисфункций преимущественно у категории более молодых пациентов [41].

3.2. Дисметаболические факторы

3.2.1. Гиперкальциемические

На текущий момент наиболее полно изучена роль нарушений кальциевого обмена в развитии минерализации БП. Согласно современным пред-

ставлениям, кальций-фосфорный гомеостаз подразумевает многокомпонентную систему, главной функцией которой является поддержание сывороточного уровня основных показателей – кальция и фосфора в пределах физиологического диапазона значений. Концентрации данных элементов и их соединений в сыворотке крови зависят от функции почек и определяются состоянием паращитовидных желез, активностью витамина D и обусловленных данными факторами особенностями метаболизма костной ткани. Прямое влияние на уровень кальция оказывает паратиреоидный гормон (ПТГ), функция которого состоит в предотвращении гипокальциемии, усилении резорбции кости, стимуляции почечной реабсорбции кальция и гидроксирования витамина D [48 – 51]. В свою очередь, недостаток витамина D способствует гиперсекреции паратирона [52].

Биологическая роль витамина D, несмотря на многолетнее интенсивное изучение, в полной мере до сих пор неясна [53]. Помимо антагонизма с ПТГ, его дефицит стимулирует экспрессию провоспалительных факторов – цитокинов, металлопротеиназ, С-реактивного белка [52, 54]. Также известно, что наряду с эстрогенами и желудочно-кишечными пептидами витамин D регулируют секрецию клетками щитовидной железы пептидного гормона кальцитонина – непрямого антагониста ПТГ [52].

Основной эффект кальцитонина заключается в снижении концентрации ионов кальция в сыворотке крови посредством ингибирования активности остеокластов [52, 55]. В свою очередь, гиперкальциемия является стимулом секреции данного гормона, под влиянием которого происходит депонирование избытка кальция в костной ткани.

Помимо нарушения функции регуляторных систем кальций-фосфорного гомеостаза, гиперкальциемические состояния могут быть следствием иных патологических процессов и заболеваний, таких как хроническая почечная недостаточность, злокачественные новообразования и даже косметические инъекции. [56, 57]. Известно, что при гиперкальциемии возрастает уровень как ионизированного (связанного с альбуминами), так и свободного кальция. Оба этих пула способны взаимодействовать с коллагеновыми и неколлагенными матриксными протеинами, многократно ускоряя процессы пассивной, активной, а также иммунно-опосредованной кальцификации.

3.2.2. Дислипидемические

В последнее время внимание исследователей привлекает изучение метаболических факторов реципиентов с позиций их возможного влияния на инициацию и темпы прогрессирования кальцификации БП. Предпосылкой явились многочисленные экспериментальные работы, демонстрирующие существование патогенетических параллелей

между развитием атеросклеротического поражения сосудов и кальцификации нативных клапанов сердца [58 – 60]. Сравнительно недавно выявлена взаимосвязь между выраженностью дегенеративных изменений аортального клапана и наличием у пациентов традиционных факторов риска развития атеросклероза (атерогенной дислипидемии, артериальной гипертензии, сахарного диабета, курения) [58, 61 – 63]. В свою очередь, известная гипотеза об универсальных механизмах патологической минерализации биологических структур послужила основанием для проведения ряда исследований, рассматривающих представленные факторы риска в качестве потенциальных предикторов развития кальцификации БП [63, 65 – 67].

Так, в ретроспективном исследовании Farivar с соавт. показана взаимосвязь между концентрацией в сыворотке крови общего холестерина и наличием кальций-ассоциированных дисфункций ксеноклапанов. При идентичных сроках наблюдения у больных с кальциевой дегенерацией БП наблюдали более высокие сывороточные концентрации холестерина в сравнении с группой лиц сопоставимого возраста с нормальным морфофункциональным состоянием имплантированных устройств [66]. Похожие выводы сделаны в работе Nollert G. et al. [67].

Среди прочих исследований, посвященных изучению профиля кардиометаболического риска реципиентов БП, особого внимания заслуживает работа Mahjoub H. et al., которая подтвердила не только влияние повышения концентрации общего холестерина, ЛПНП и аполипопротеина В на ускорение темпов кальцификации биологической ткани, но и позволила установить ведущую роль увеличения соотношения АпоВ/АпоА-I, отражающего баланс и качественный состав про- и антиатерогенных частиц липопротеинов в качестве независимого фактора риска дегенеративных изменений БП [65].

3.2.3. Гипергликемические

Не так давно стали известны итоги крупного многоцентрового ретроспективного исследования, в котором в роли предиктора кальций-ассоциированной тканевой недостаточности БП выступал сахарный диабет 2 типа [68]. При наличии метаболического синдрома также отмечены более быстрые темпы прогрессирования ЭхоКГ критериев дисфункций ксеногенных клапанов [63].

Исследователи полагают, что ключевыми механизмами, лежащими в основе развития кальциевой дегенерации БП при наличии дислипидемий и гипергликемии, являются процессы перекисного окисления липидов и хроническое неспецифическое воспаление [63]. Кроме того, на ограничение сроков функционирования ксеногенных клапанов у данной категории пациентов может оказывать влияние сам факт ожирения, поскольку абдоминальный жир яв-

ляется дополнительным источником мощных провоспалительных медиаторов (IL-6, TNF- α) [69, 70].

Принято считать, что основной «точкой приложения» действия повреждающих факторов дислипидемий и гипергликемии является эндотелий, с повреждения которого инициируется воспалительный процесс [71 – 73]. Активация эндотелиальных клеток способствует адгезии моноцитов/макрофагов с последующей их пролиферацией и продукцией протеолитических ферментов и проостеогенных цитокинов [52, 74]. Результатом последующих событий, включающих аккумуляцию и воспалительную активацию макрофагов и интерстициальных клеток, дифференцировку фибробластов и экспрессию матриксных металлопротеиназ, является деградация коллагена и минерализация экстрацеллюлярного матрикса [75 – 79].

3.3. Нарушения системы гемостаза

Сам факт наличия химически модифицированной биологической ткани в организме пациента является пусковым фактором тромбообразования [14], однако приоритетная роль в данном процессе отводится обязательному наличию механического повреждения и/или дисфункции эндотелия. Безусловно, патологические изменения в тромбоцитарном и плазменном звеньях гемостаза, наряду с нарушениями в системе фибринолиза, провоцируют возникновение гиперагрегационных и гиперкоагуляционных состояний и могут явиться самостоятельной причиной тромбоза БП. Однако этот механизм приобретает особую актуальность при развитии ранних тромботических осложнений (в сроки до завершения естественной эндотелизации ксеногенных клапанов) в зонах низкоскоростных турбулентных потоков, омывающих протез [14].

3.4. Гиперпролиферация и гиперплазия

Для феномена гиперпролиферации характерно наличие образования избыточной ткани, в частности неоинтимы, и/или фиброза. Данный процесс контролируется врожденными и приобретенными факторами иммунной системы и может быть как исходом реакции отторжения трансплантата, описанного выше, так и может быть реализован через механизм эндотелиально-мезенхимального перехода.

Эндотелиально-мезенхимальный переход (ЭМП) представляет собой частный случай эпителиально-мезенхимального перехода, который уже достаточно изучен и заключается в утрате зрелого фенотипа с образованием низкодифференцированной мезенхимальной клетки [80, 81]. Данное направление преобразования клетки причастно к фиброзированию тканей при различных патологических процессах и заболеваниях [80, 81] и, вероятно, к формированию паннуса [82].

Помимо этого, известно, что образование пан-

нуса может происходить по типу «инкапсуляции инородного тела» (foreign body reaction) и включает пять последовательных фаз: абсорбции протеина, острой и хронической воспалительной реакции, образования гигантских клеток инородного тела, необходимых для интеграции неразлагаемых и деградации разлагаемых биоматериалов и, собственно, развития фиброза [83]. Представленный патогенетический механизм объясняет преимущественное развитие гиперпролиферативной фиброзной реакции именно на границе системы «реципиент–трансплантат», то есть в области непосредственного контакта с манжетой БП и фиксирующим клапан шовным материалом.

IV. Протезный эндокардит

Течение протезного эндокардита (ПЭ), помимо взаимодействия протез-обусловленных факторов с факторами реципиента, определяется типовой принадлежностью и патогенностью инфекционного агента. Именно по этой причине данную нозологическую единицу следует отнести в особую группу развития дисфункций ксеногенных клапанов.

По локализации ПЭ наиболее часто проявляется инфекционным вальвулитом. Реже воспалительный процесс приводит к формированию парапротезных фистул и абсцессов, при вскрытии которых могут формироваться патологические сообщения между правыми и левыми отделами сердца [84].

Предполагаемый характер возбудителя во многом определяется «входными воротами» инфекции, однако, по данным литературы, микробный спектр значительно расширился за последнее десятилетие, в том числе в связи с развитием методов диагностики [85]. Основными современными тенденциями являются формирование более агрессивных и устойчивых к антибактериальным препаратам штаммов микроорганизмов, а также увеличение доли ПЭ с отрицательным ростом: микотических, вирусных и ПЭ, вызванных атипичными (внутриклеточными) бактериями, что усложняет выбор стратегии при лечении пациента [85 – 89]. Эти формы эндокардитов зачастую протекают без образования типичных вегетаций [87 – 89], что затрудняет ЭхоКГ-диагностику заболевания. Помимо этого, чаще грибковые эндокардиты сопровождают приобретенные и врожденные иммунодефицитные состояния, в связи с чем, имеют субклинические проявления, вялотекущее, затяжное течение [87, 88]. Поэтому диагностика таких форм ПЭ с использованием традиционных методов бактериологического анализа и критериев Дюка может быть значительно затруднена [89]. Кроме того, при гистологическом исследовании уже эксплантированных БП не всегда можно уверенно говорить о причастности инфекции к развитию нарушений функции клапана [24]. В таких случаях в верификации диагноза

в лабораторных условиях может помочь электронная микроскопия, спектральные методы анализа, а в клинической практике – позитрон-эмиссионная томография и метод радиомеченных лейкоцитов с применением однофотонной эмиссионной компьютерной томографии [24, 88].

Таким образом, всё разнообразие патогенетических механизмов формирования дисфункции можно отнести либо к обязательному, неотъемлемому сценарию развития событий, то есть к процессу естественного старения БП, пассивной и активной кальцификации, или к возможному воздействию факультативных протез- и реципиент-ассоциированных факторов и инфекции, которые могут при-

существовать одновременно, взаимно обуславливать и взаимно отягощать друг друга.

Клинико-патогенетическая классификация дисфункций биологических протезов клапанов сердца

На основании уже изученных, а также изучаемых причин и механизмов развития, и с учетом всех известных морфологических форм авторы приняли попытку выделить следующие классификационные категории дисфункций БП (таблица).

В настоящее время в структуре морфологических видов дисфункций отсутствует категория ранней кальцификации БП, которая может развиваться

Таблица. Этиопатогенетические факторы развития и морфологические виды дисфункций биологических протезов клапанов сердца
Table. Etiopathogenetic factors of development and morphological types of dysfunctions of bioprosthetic heart valves

Этиопатогенетические факторы / Etiopathogenetic factors		Морфологические виды / Morphological patterns
I. ПРОТЕЗ-ОБУСЛОВЛЕННЫЕ / PROSTHESIS-RELATED	1.1 Технологические / Technological	ранняя Ca++ без ПТН / early Ca++ without PTF* (3.1, 3.2)** ранняя Ca++ с ПТН / early Ca++ with PTF* (3.1, 3.2)**
	1.2 Технические / Technical	Структурные дисфункции без ПТН и Ca++ (без морфологических изменений ксеноткани протеза) / Structural dysfunctions without PTF and Ca++ (without morphological changes of prosthetic xenotissue)
		Неинфекционная парапротезная фистула / Noninfectious paravalvular fistula
		Протез-пациентное несоответствие / Prosthesis-patient mismatch
II. ЕСТЕСТВЕННОЕ СТАРЕНИЕ / NATURAL AGING	2.1 Биомеханические / Biomechanical	ПТН без Ca++ / PTF without Ca++
	2.2 Пассивная кальцификация / Passive calcification	ПТН с Ca++ / PTF with Ca++ (1.1)**
	2.3 Активная кальцификация / Active calcification	
III. ПАЦИЕНТ-АССОЦИИРОВАННЫЕ / PATIENT-RELATED	3.1. Иммунные факторы / Immune factors	
	3.2 Дисметаболические / Dysmetabolic	
	3.2.1 Гиперкальциемические / Hypercalcemia	
	3.2.2 Дислипидемические / Dyslipidemic	
	3.2.3 Гипергликемические / Hyperglycemic	
	3.3. Нарушения системы гемостаза / Hemostasis disorders	Тромбоз протеза / Prosthesis thrombosis (1.1- 4.0)**
IV. ПЭ / PVE	3.4. Гиперпролиферативные / Hyperproliferative	Паннус / Pannus (3.1)**
	4.0 Протезный эндокардит / Prosthetic valve endocarditis	Вальвулит инфекционный / Infectious valvulitis Парапротезная фистула инфекционная / Infectious paravalvular fistula Парапротезный абсцесс / Paravalvular abscess Свищ внутрисердечный инфекционный / Intracardiac infectious fistula

Примечания: * – предполагаемые формы дисфункции биопротезов; ПТН – первичная тканевая недостаточность; Ca++ – кальцификация; ПЭ – протезный эндокардит. ** – в скобках отмечены факторы, которые также могут играть роль в формировании данного морфологического вида дисфункции;
Note: * – bioprosthetic heart valve dysfunction patterns; PTF – primary tissue failure; Ca ++ – calcification; PVE-prosthetic valve endocarditis; ** – factors that may contribute to the formation of a given morphological type of dysfunction.

в течение нескольких месяцев и лет на фоне или без усталостных изменений ксеноткани. Однако такой вид имеет право на существование и уже представлен в ряде исследований [92 – 94]. Несмотря на возможность наличия нескольких патогенетических механизмов формирования ранней кальцификации, путем исключения действия неблагоприятных реципиент-ассоциированных и инфекционных факторов с применением лабораторных методов диагностики данный вид дисфункции может быть верифицирован.

Таким же образом, на основании анализа клинических данных, а также морфологических и ультраструктурных исследований элементов экспантированных БП, методом исключения могут быть выделены как основные патогенетические виды ПТН с кальцификацией (пассивная, активная кальцификация), так и подклассы патологической минерализации имплантированного ксеноматериала.

Заключение

На современном этапе исследования механизмов развития дисфункций БП далеко не всегда представляется возможным выделить их «чистый» этиопатогенетический тип. Поскольку реализация естественного старения ксеноклапана (механического износа, пассивной и активной кальцификации) в значительной степени определяется сопутствующим влиянием различных по силе, агрессивности и направленности воздействий реципиент-ассоциированных и протезообусловленных факторов, в большинстве случаев можно говорить лишь о преобладании того или иного триггерного агента. Кроме того, далеко не все процессы, происходящие в химически модифицированной ксеногенной ткани в процессе функционирования БП приводят к нарушениям замыкательной и/или пропускной способности имплантированного клапана и, соответственно, не могут быть клинически выявлены и морфологически идентифицированы на ранних стадиях своего существования.

Таким образом, процессы, наблюдаемые в удаленных БП в результате реопераций, по сути представляют собой лишь исход сложных, многофакторных и зачастую опосредующих механизмов взаимодействия компонентов системы «протез-реципиент». В связи с этим, порой очень

сложно сделать выводы о причинно-следственных связях и конкретном направлении развития патологического процесса, разграничив иницирующие, предрасполагающие и модулирующие факторы дисфункций БП.

Авторы надеются, что предложенный вариант классификации положит начало дальнейшему научному поиску, целью которого может стать определение возможностей получения более детальной информации о критериях оценки работы имплантируемых устройств в определенных клинических ситуациях. Это позволит не только детализировать характер и силу влияния описанных нарушений на продолжительность сроков службы БП, но и получить представление об индивидуальном профиле риска развития различных вариантов дисфункций. Кроме того, определение вклада приведенных реципиент-ассоциированных факторов в процесс естественного износа имплантированных ксеноклапанов и их влияния на компенсаторные возможности организма реципиента в ряде случаев предоставит возможность прогнозировать стабильность отдаленных результатов хирургической коррекции пороков сердца, что, с одной стороны, может быть рассмотрено в качестве подхода к снижению риска реопераций, а с другой – явиться значимым шагом в направлении персонификации выбора типа имплантируемого устройства для конкретного пациента.

Конфликт интересов

Л.С. Барбараш заявляет об отсутствии конфликта интересов. Н.В. Рогулина заявляет об отсутствии конфликта интересов. Н.В. Рутковская заявляет об отсутствии конфликта интересов. Е.А. Овчаренко заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Работа выполнена при поддержке комплексной программы фундаментальных научных исследований СО РАН в рамках фундаментальной темы НИИ КПССЗ № 0546-2015-0011 «Патогенетическое обоснование разработки имплантатов для сердечно-сосудистой хирургии на основе биосовместимых материалов, с реализацией пациент-ориентированного подхода с использованием математического моделирования, тканевой инженерии и геномных предикторов».

Информация об авторах

Барбараш Леонид Семенович, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, главный научный сотрудник ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация.

Рогулина Наталья Владимировна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории кардиоваскулярного биопротезирования ФГБНУ «Научно-иссле-

Information about authors

Barbarash Leonid S., PhD, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Chief Researcher, Federal State Budgetary Institution «Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases», Kemerovo, Russian Federation.

Rogulina Natalia V., PhD, Researcher at the Laboratory of Bioprosthetic Replacement, Federal State Budgetary Institution «Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular

тельский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация.

Рутковская Наталья Витальевна, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории кардиоваскулярного биопротезирования ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация.

Овчаренко Евгений Андреевич, кандидат технических наук, заведующий лабораторией новых биоматериалов отдела экспериментальной и клинической кардиологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация.

Diseases», Kemerovo, Russian Federation.

Rutkovskaya Natalia V., PhD, Senior Researcher at the Laboratory of Bioprosthetic Replacement, Federal State Budgetary Institution «Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases», Kemerovo, Russian Federation.

Ovcharenko Evgeny A., Ph.D., Head of the Laboratory of Novel Biomaterials, Department of Experimental and Clinical Cardiology, Federal State Budgetary Institution «Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases», Kemerovo, Russian Federation.

Вклад авторов в статью

БЛС – написание статьи.

РНВ – анализ литературных данных, написание статьи.

РНВ – анализ литературных данных, написание статьи.

ОЕА – анализ литературных данных, написание статьи.

Authors contribution

BLS – manuscript writing.

RNV – literature analysis, manuscript writing.

RNV – literature analysis, manuscript writing.

OEA – literature analysis, manuscript writing.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Oakley El.R., Kleine P., Bach D.S. Choice of Prosthetic Heart Valve in Today's Practice. *Circulation*. 2008; 117 (2): 253-256.
2. Hammermeister K., Sethi G.K., Henderson W.G., Grover F.L., Oprian C., Rahimtoola S.H. Outcomes 15 years after valve replacement with a mechanical versus a bioprosthetic valve: final report of the Veterans Affairs randomized trial. *JACC*. 2000; 36: 1152–1158.
3. Huygens S.A., Mokhles M.M., Hanif M., Bekkers J.A., Bogers A.J., Rutten-van Mölken M.P. et al. Contemporary outcomes after surgical aortic valve replacement with bioprostheses and allografts: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2016; 50(4):605-616. doi:10.1093/ejcts/ezw101.
4. Edmunds L. Jr., Clark R.E., Cohn L.H., Grunkemeier G.L., Miller D.C., Weisel R.D. Guidelines for reporting morbidity and mortality after cardiac valvular operations. The American Association for Thoracic Surgery, Ad Hoc Liaison Committee for Standardizing Definitions of Prosthetic Heart Valve Morbidity. *Ann Thorac Surg*. 1996; 62(3):932-935. doi: [https://doi.org/10.1016/S0003-4975\(96\)00531-0](https://doi.org/10.1016/S0003-4975(96)00531-0)
5. Mohler E. R. Are atherosclerotic processes involved in aortic valve calcification? *Lancet*. – 2000; 356 (9229): 524-525.
6. Despres J. P. Inflammation and cardiovascular disease: is abdominal obesity the missing link? *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2003; 27 (3): 22-24.
7. Zhang J.F., Wu Y.C., Shen W.F., Kong Y. Impact of prosthesis-patient mismatch on survival after mitral valve replacement: a systematic review. *Chin Med J (Engl)*. 2013; 126(19): 3762-3766.
8. Arnáiz-García M.E., González-Santos J.M., Bueno-Codoñer M.E., López-Rodríguez J., Dalmau-Sorlí M.J., Arévalo-Abascal A. et al. Perivalvular pannus and valve thrombosis: two concurrent mechanisms of mechanical valve prosthesis dysfunction. *Rev Port Cardiol*. 2015; 34(2):141.e1-143. doi: 10.1016/j.repc.2014.08.024.
9. Nair V., Law K.B., Li A.Y. et al. Characterizing the inflammatory reaction in explanted Medtronic Freestyle stentless porcine aortic bioprosthesis over a 6-year period. *Cardiovasc. Pathol*. 2012; 21: 158-168.
10. Coen G. Calcimimetics, parathyroid hormone, and vascular calcification in chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2008;74: 1229-1231.
11. Yamamoto K., Yamamoto H., Yoshida K. et al. Prognostic factors for progression of early- and late-stage calcific aortic valve disease in Japanese: the Japanese aortic stenosis study (JASS) retrospective analysis. *Hypertens. Res*. 2010; 33: 269-274.
12. Понасенко А.В., Кутихин А.Г., Хуторная М.В., Южалин А.Е., Цепочкина А.В., Головкин А.С. и др. Генетические предикторы кальцинирующей болезни клапанов сердца. *Креативная кардиология*. 2016; 10 (2):103-112. doi: 10.15275/kreatkard.2016.02.01.
13. Schoen F.J. Mechanisms of Function and Disease of Natural and Replacement Heart Valves. *Annu Rev Pathol Mech Dis*. 2012; 7: 161-183.
14. Dangas G.D., Weitz J.I., Giustino G., Makkar R., Mehran R. Prosthetic Heart Valve Thrombosis. *JACC*. 2016;68: 2675. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.09.958 .
15. Pang P.Y., Garwood S., Hashim S.W. Intraoperative Bioprosthetic Valve Dysfunction Causing Severe Mitral Regurgitation. *Ann Thorac Surg*. 2017;103(4):e317-e319. doi: 10.1016/j.athoracsurg.2016.09.019.
16. Иванов В.А., Гавриленко А.В., Мью С.Х., Евсеев Е.П., Айдамиров Я.А. Повторные операции на клапанах сердца (обзор литературы). *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2015; 2:50. doi: 10.17116/kardio20158249-53.
17. Goel S., Monga N., Majhi S., Panigrahi B., Sinha S.K. Intraoperative detection of a stuck bioprosthetic mitral valve leaflet causing severe mitral regurgitation. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2011; 25:e44–e45.
18. Pal S.N., Golledge J. Osteo-progenitors in vascular calcification-A circulating cell theory. *J of Atherosclerosis and thrombosis*. 2011; 18: 551-559.
19. Giachelli C.M. Inducers and inhibitors of biomineralization: lessons from pathological calcification. *Orthod Craniofacial Res*. 2005; 8: 229-231.
20. Johnson T.R., Tomaszewski J.E., Carpenter J.P. Cellular repopulation of human vein allograft bypass grafts. *J Vase Surg*. 2000; 31(5): 994-1002.
21. Akatov B. C. Calcification of heart and vascular valve transplants: mechanisms of calcification and its prevention. Saarbrücken: AV Akademikerverlag GmbH. Publ. & Co. KG, 2012.
22. Bailey M., Xiao H., Ogle M., Vyavahare N. Aluminum chloride pretreatment of elastin inhibits elastolysis by matrix metalloproteinases and leads to inhibition of elastin-oriented

calcification. *Am J Pathol.* 2001; 159: 1981-1986.

23. Schoen F.J., Levy R.J. Calcification of tissue heart valve substitutes: progress toward understanding and prevention. *Ann Thorac Surg.* 2005; 79(3):1072-1080.

24. Барбараш Л.С., Борисов В.В., Рутковская Н.В., Бураго А.Н., Одаренко Ю.Н., Кокорин С.Г. Клинико-морфологическое исследование причин дисфункций эпоксиобработанных ксеноаортальных биопротезов в митральной позиции. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия.* 2014; 4: 84-86.

25. Grossman W: Pressure measurement. In Grossman W., Baim D.S. (eds): *Cardiac Catheterization, Angiography, and Intervention.* 7th ed. Philadelphia, Lea & Febiger. 2006

26. Khan S.S., Chaux A., Blanche C. A 20-year experience with the Hancock porcine xenograft in the elderly. *Ann. Thorac. Surg.* 1998; 66: 35-39.

27. Rizzoli G., Mirone S., Ius P., Polesel E., Bottio T., Salvador L. et al. Fifteen-year results with the Hancock II valve: a multicenter experience. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2006; 132(3):602-609.

28. Markl M., Kilner P.J., Ebbers T. Comprehensive 4D velocity mapping of the heart and great vessels by cardiovascular magnetic resonance. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* 2011; 13:7.

29. Sengupta P.P., Pedrizzetti G., Kilner P.J., Kheradvar A., Ebbers T., Tonti G. Emerging Trends in CV Flow Visualization. *JACC. Cardiovascular imaging.* 2012; 5 (3): 305-316.

30. Chen J., Peacock J.R., Branch J., Merryman D.W. Biophysical analysis of dystrophic and osteogenic models of valvular calcification. *J Biomech Eng.* 2015; 137(2):020903. doi: 10.1115/1.4029115.

31. Naidu S., Scherer G.W. Nucleation, growth and evolution of calcium phosphate films on calcite. *Journal of Colloid and Interface Science.* 2014 (435): 128–137.

32. Sánchez-Navas A., Martín-Algarra F., Sánchez-Román M., Jiménez-López C., Nieto F., Ruiz-Bustos A. Crystal Growth of Inorganic and Biomediated Carbonates and Phosphates. *Intech*; 2013. doi: 10.5772/52062.

33. Pettenazzo E., Deiwick M., Thiene G., Molin G., Glasmacher B., Martignago F. et al. Dynamic in vitro calcification of bioprosthetic porcine valves evidence of apatite crystallization. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2001; 121(3):500-509. doi: 10.1067/mtc.2001.112464.

34. Kim K.M., Herrera G.A., Battarbee H.D. Role of glutaraldehyde in calcification of porcine aortic valve fibroblasts. *Am J Pathol* 1999; 154(3): 843-852. doi: 10.1016/S0002-9440(10)65331-X.

35. Grases F., Sohnel O., Zelenkova M. Ultrafine Structure of Human Aortic Valve Calcific Deposits. *J Cytol Histol* 2014; 5(2): 214. doi.org/10.4172/2157-7099.1000214.

36. Leszczynska A., Murphy J.M. Vascular Calcification: Is it rather a Stem/ Progenitor Cells Driven Phenomenon? *Front. Bioeng. Biotechnol.* 2018; 6:1-8. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2018.00010>.

37. Mohler E.R. 3rd, Gannon F., Reynolds C., Zimmerman R., Keane M.G., Kaplan F.S. Bone Formation and Inflammation in Cardiac Valves. *Circulation.* 2001; 103(11):1522-1528. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.103.11.1522>

38. Balachandran K., Sucusky P., Jo H., Yoganathan A. P. Elevated Cyclic Stretch Induces Aortic Valve Calcification in a Bone Morphogenic Protein-Dependent Manner. *The American Journal of Pathology.* 2010; 177(1): 49-57. doi: 10.2353/ajpath.2010.090631.

39. Helder M.R.K., Stoyles N.J., Tefft B.J., Hennessy R.S., Hennessy R.R.C., Dyer R. et al. Xenoantigenicity of porcine decellularized valves. *J Cardiothorac Surg.* 2017; 12(1):56. doi: 10.1186/s13019-017-0621-5.

40. Manji R.A., Zhu L.F., Nijjar N.K., Rayner D.C., Korbitt G.S., Churchill T.A. et al. Glutaraldehyde-fixed bioprosthetic heart valve conduits calcify and fail from xenograft rejection. *Circulation.* 2006; 114 (4): 318-327. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.549311>.

41. Mathapati S., Verma R.S., Cherian K.M., Guhathakurta S. Inflammatory responses of tissue-engineered xenografts in a clinical scenario. *Int. Card. Vasc. Thorac. Surg.* 2011; 12: 360-365.

42. Pibarot Ph., Dumesnil J. Prosthetic heart valves: selection of the optimal prosthesis and long-term management. *Circulation.* 2009; 119(7): 1034-1048. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.778886.

43. Manji R.A., Menkis A.H., Eksler B., Cooper D.K.C. Porcine bioprosthetic heart valves: The next generation. *JACC.* 2012; 164(2):177-185. doi: 10.1016/j.ahj.2012.05.011.

44. Manji J.S., Rajotte R.V., Koshal A., Manji R.A. Increased apoptosis in porcine cardiac xenografts perfused with human ABO plasma containing the anti-B antibody. *Xenotransplantation.* 2004; 11: 378-379. doi: 10.1111/j.1399-3089.2004.00140.x.

45. Muratov R., Britikov D., Sachkov A., Akatov V., Soloviev V., Fadeeva I. New approach to reduce allograft tissue immunogenicity. *Experimental data. Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery.* 2010; 10 (3): 408-412.

46. Honge J.L., Funder J.A., Pedersen T.B., Kronborg M.B., Hasenkam J. M. Degenerative processes in bioprosthetic mitral valves in juvenile pigs. *J Cardiothorac Surg.* 2011; 6: 72-76. doi: 10.1186/1749-8090-6-72.

47. Nair V., Law K.B., Li A.Y., Phillips K.R. B., David T.E., Butany J. Characterizing the inflammatory reaction in explanted Medtronic Freestyle stentless porcine aortic bioprosthesis over a 6-year period. *Cardiovascular Pathology.* 2012; 21:158-168.

48. Coen G., Manni M., Mantella D., Pierantozzi A., Balducci A., Condò S. et al. Are PTH serum levels predictive of coronary calcifications in haemodialysis patients? *Nephrol Dial. Transplant.* 2007; 22: 3262-3267.

49. Naves-Díaz M., Passlick-Deetjen J., Guinsburg A., Marelli C., Fernández-Martín J.L., Rodríguez-Puyol D. et al. Calcium, phosphorus, PTH and death rates in a large sample of dialysis patients from Latin America. *The CORES Study. Nephrology Dialysis Transplantation.* 2011; 26:1938-1947.

50. Coen G. Calcimimetics, parathyroid hormone, and vascular calcification in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2008; 74:1229-1231. doi:10.1038/ki.2008.417.

51. Floege J., Kim J., Ireland E., Chazot C., Drueke T., de Francisco A. et al. Serum iPTH, calcium and phosphate, and the risk of mortality in a European haemodialysis population. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 2011; 26: 1948-1955. doi:10.1093/ndt/gfq219.

52. Hamerman D. Osteoporosis and atherosclerosis: biological linkages and the emergence of dual-purpose therapies. *Q. J. Med.* 2005; 98: 467-484. doi:10.1093/qjmed/hci077.

53. Hu P., Xuan Q., Hu B., Lu L., Wang J., Qin Y.H. Fibroblast growth factor-23 helps explain the biphasic cardiovascular effects of vitamin D in chronic kidney disease. *Int. J. Biol. Sci.* 2012; 8: 663-671. doi:10.7150/ijbs.3886.

54. Zitterman A. Vitamin D in preventive medicine: are we ignoring the evidence? *Br. J. Nutr.* 2003; 89 (5): 552-572. doi:10.1079/BJN2003837.

55. Conway S. Osteoporosis in cystic fibrosis. *J. Cystic. Fibr.* 2003. 2 (4): 161-162.

56. Vakiti A., Mewawalla P. Malignancy-Related Hypercalcemia. *Source Stat Pearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2018.*

57. Tachamo N., Donato A., Timilsina B., Nazir S., Lohani S., Dhital R. et al. Hypercalcemia associated with cosmetic injections: A systematic review. *European Journal of Endocrinology* 2018; 178 (4): 425-430. doi: 10.1530/EJE-17-0938.

58. Freeman R.V., Otto C.M. Spectrum of calcific aortic valve disease, pathogenesis, disease progression, and treatment strategies. *Circulation.* 2005; 111:3316-3326. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.486738.

59. Briand M., Pibarot P., Després J.P., Voisine P., Dumesnil J.G., Dagenais F. et al. Metabolic syndrome is associated with

faster degeneration of bioprosthetic valves. *Circulation*. 2006;114: 1512-1517. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.000422

60. Rajamannan N.M., Gersh B., Bonow R.O. Calcific aortic stenosis: from bench to the bedside: emerging clinical and cellular concepts. *Heart*. 2003; 89: 801-805.

61. Côté C., Pibarot P., Després J.P., Mohty D., Cartier A., Arsenault B.J. et al. Association between circulating oxidized low-density lipoprotein and fibrocalcific remodelling of the aortic valve in aortic stenosis. *Heart*. 2008; 94: 1175-1180. doi: 10.1136/hrt.2007.125740.

62. Yamamoto K., Yamamoto H., Yoshida K., Kisanuki A., Hirano Y., Ohte N. et al. Prognostic factors for progression of early- and late-stage calcific aortic valve disease in Japanese: the Japanese aortic stenosis study (JASS) retrospective analysis. *Hypertens. Res.* 2010; 33: 269-274. doi: 10.1038/hr.2009.225. Epub 2010 Jan 8.

63. Briand M., Lemieux I., Dumesnil J.G., Mathieu P., Cartier A., Després J.P. et al. Metabolic syndrome negatively influences disease progression and prognosis in aortic stenosis. *JACC*. 2006; 47: 2229-2236. doi:10.1016/j.jacc.2005.12.073.

64. Mohler E.R. Are atherosclerotic processes involved in aortic valve calcification? *Lancet*. 2000; 356 (9229): 524-525. doi:10.1016/S0140-6736(00)02572-1.

65. Mahjoub H., Mathieu P., Sénéchal M., Larose E., Dumesnil J., Després J.P. et al. ApoB/ ApoA ratio is associated with increased risk bioprosthetic valve degeneration. *JACC*. 2013;61:752-761. doi: 10.1016/j.jacc.2012.11.033.

66. Farivar R.S., Cohn L.H. Hypercholesterolemia is a risk factor for bioprosthetic valve calcification and explantation. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2003;126: 969-975. doi:10.1016/S0022.

67. Nollert G., Miksch J., Kreuzer E., Reichart B. Risk factors for atherosclerosis and the degeneration of pericardial valves after aortic valve replacement. *J. Thoracic. Cardiovasc. Surg.* 2003;126: 965-968. doi:10.1016/S0022.

68. Lorusso R., Gelsomino S., Lucà F., De Cicco G., Billè G., Carella R. et al. Type 2 diabetes mellitus is associated with faster degeneration of bioprosthetic valve: results from a propensity score-matched Italian multicenter study. *Circulation*. 2012;125: 604-614. doi:10.1161/CIR.0b013e31824f1e03.

69. Arsenault B.J., Després J.P., Stroes E.S., Wareham N.J., Kastelein J.J., Khaw K.T. et al. Lipid assessment, metabolic syndrome and coronary heart disease risk. *Eur. J. Clin. Invest.* 2010;40:1081-1093. doi: 10.1111/j.1365-2362.2010.02357.x.

70. Despres, J.P. Inflammation and cardiovascular disease: is abdominal obesity the missing link? *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 2003; 27 (3): 22-24. doi: 10.1038/sj.ijo.0802495.

71. Tanaka K., Sata M., Fukuda D., Suematsu Y., Motomura N., Takamoto S. et al. H Age-associated aortic stenosis in apolipoprotein E-deficient mice. *JACC*. 2005;46 (1):134-141. doi: 10.1016/j.jacc.2005.03.058.

72. Yu Z., Seya K., Daitoku K., Motomura S., Fukuda I., Furukawa K. et al. Tumor necrosis factor- α accelerates the calcification of human aortic valve interstitial cells obtained from patients with calcific aortic valve stenosis via the BMP2-Dlx5 pathway. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2011; 337 (1):16-23. doi: 10.1124/jpet.110.177915.

73. Hess K., Ushmorov A., Fiedler J., Brenner R.E., Wirth T. et al. TNF α promotes osteogenic differentiation of human mesenchymal stem cells by triggering the NF- κ B signaling pathway. *Bone*. 2009; 45: 367-376. doi: 10.1016/j.bone.2009.04.252.

74. New S.E., Aikawa E. Molecular imaging insights into early inflammatory stages of arterial and aortic valve calcification. *Circ. Res.* 2011;108:1381-1391. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.110.234146.

75. Rabkin-Aikawa E., Farber M., Aikawa M., Schoen F.J. Dynamic and reversible changes of interstitial cell phenotype during remodeling of cardiac valves. *J Heart Valve Dis.* 2004;13: 841-847.

76. Rabkin E., Hoerstrup S.P., Aikawa M., Mayer J.E. Jr.,

Schoen F.J. Evolution of cell phenotype and extracellular matrix in tissue-engineered heart valves during in-vitro maturation and in-vivo remodeling. *J. Heart Valve Dis.* 2002;11: 308-314.

77. New S.E., Aikawa E. Molecular imaging insights into early inflammatory stages of arterial and aortic valve calcification. *Circ. Res.* 2011; 108: 1381-1391. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.110.234146.

78. Helske S., Syvänta S., Lindstedt K.A., Lappalainen J., Öörni K., Mäyränpää M.I. et al. Increased expression of elastolytic cathepsins S, K, and V and their inhibitor cystatin C in stenotic aortic valves. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2006;26: 1791-1798. doi: 10.1161/01.ATV.0000228824.01604.63.

79. Deguchi J.O., Aikawa E., Libby P., Vachon J.R., Inada M., Krane S.M. et al. Matrix metalloproteinase-13/collagenase-3 deletion promotes collagen accumulation and organization in mouse atherosclerotic plaques. *Circulation*. 2005; 112: 2708-2715. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.562041.

80. Kim J. MicroRNAs as Critical Regulators of the Endothelial to Mesenchymal Transition in Vascular Biology. *BMB Rep.* 2018; 51 (2): 65-72.

81. Cooley B.C., Nevado J., Mellad J., Yang D., Hilaire C.S., Negro A. et al. TGF-beta signaling mediates endothelial-to-mesenchymal transition (EndMT) during vein graft remodeling. *Sci. Transl. Med.* 2014; (227): 227ra34. doi: 10.1126/scitranslmed.3006927.

82. MicroRNAs as Critical Regulators of the Endothelial to Mesenchymal Transition in Vascular Biology. Kim J. *BMB Rep.* 2018 Jan 22. pii: 4082.

83. Klopffleisch R. Macrophage reaction against biomaterials in the mouse model - Phenotypes, functions and markers. *Acta Biomater.* 2016; 43: 3-13. doi: 10.1016/j.actbio.2016.07.003.

84. Tourmousoglou C., Meineri M., Feindel C., Brister S. Repair of aorto-left ventricular and aorto-right ventricular fistulas following prosthetic valve endocarditis. *J Card Surg.* 2013;28(6):654-9. doi: 10.1111/jocs.12197.

85. Vogkou C.T., Vlachogiannis N.I., Palaodimos L., Kousoulis A.A. The causative agents in infective endocarditis: a systematic review comprising 33,214 cases. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect Dis.* 2016;35(8):1227-45. doi: 10.1007/s10096-016-2660-6.

86. Muñoz P., Kestler M., De Alarcon A., Miro J.M., Bermejo J., Rodríguez-Abella H. et al. Current Epidemiology and Outcome of Infective Endocarditis: A Multicenter, Prospective, Cohort Study. *Medicine (Baltimore)*. 2015; 94(43):e1816. doi: 10.1097/MD.0000000000001816.

87. Antinori S., Ferraris L., Orlando G., Tocalli L., Ricaboni D., Corbellino M. et al. Fungal endocarditis observed over an 8-year period and a review of the literature. *Mycopathologia.* 2014;178(1-2):37-51. doi: 10.1007/s11046-014-9754-4.

88. Stear T.J., Shersher D., Kim G.J., Smego D.R.. Valvular Cytomegalovirus Endocarditis. *Ann Thorac Surg.* 2016;102(2):e105-7. doi: 10.1016/j.athoracsur.2016.01.074.

89. Habib G., Lancellotti P., Antunes M.J., Bongiorni M.G., Casalta J.P., Del Zotti F. et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *European Heart Journal.* 2015; 36(44):3075-3128. doi:10.1093/eurheartj/ehv319.

90. Sun X.L., Zhang J., Wang G.G., Zhuang X.F. Clinical characteristics of 22 cases of fungal infective endocarditis. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2013;93(8):569-73. Chinese.

91. Vaideeswar P. Candidial Endocarditis: A Single-Institute Pathological Analysis. *Mycopathologia.* 2015;180(1-2):81-7. doi: 10.1007/s11046-015-9876-3.

92. Crocchia M.G., Pratali S., Basso C., Sciotti G., Della Barbera M., Thiene G. et al. Early calcification of a stentless pericardial bioprosthesis in the elderly. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2009; 137(5):1273-5. doi: 10.1016/j.jtcvs.2008.03.042.

93. Alvarez J.R., Sierra J., Vega M., Adrio B., Martinez-

Comendador J., Gude F. et al. Early calcification of the aortic Mitroflow pericardial bioprosthesis in the elderly. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2009; 9(5):842-846. doi: 10.1510/icvts.2009.204958.

94. Iyer A., Malik P., Prabha R., Kugathasan G., Kuteyi O., Marney L. et al. Early postoperative bioprosthetic valve calcification. *Heart Lung Circ.* 2013; 22(10): 873-874. doi: 10.1016/j.hlc.2012.12.016.

REFERENCES

- Oakley El.R., Kleine P., Bach D.S. Choice of Prosthetic Heart Valve in Today's Practice. *Circulation.* 2008; 117 (2): 253-256.
- Hammermeister K., Sethi G.K., Henderson W.G., Grover F.L., Oprian C., Rahimtoola S.H. Outcomes 15 years after valve replacement with a mechanical versus a bioprosthetic valve: final report of the Veterans Affairs randomized trial. *JACC.* 2000; 36: 1152-1158.
- Huygens S.A., Mokhles M.M., Hanif M., Bekkers J.A., Bogers A.J., Rutten-van Mölken M.P., et al. Contemporary outcomes after surgical aortic valve replacement with bioprostheses and allografts: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2016; 50(4):605-616. doi:10.1093/ejcts/ezw101.
- Edmunds, L. Jr., Clark R.E., Cohn L.H., Grunkemeier G.L., Miller D.C., Weisel R.D. Guidelines for reporting morbidity and mortality after cardiac valvular operations. The American Association for Thoracic Surgery, Ad Hoc Liaison Committee for Standardizing Definitions of Prosthetic Heart Valve Morbidity. *Ann Thorac Surg.* 1996; 62(3):932-935. doi: https://doi.org/10.1016/S0003-4975(96)00531-0
- Mohler E. R. Are atherosclerotic processes involved in aortic valve calcification? *Lancet.*—2000; 356 (9229): 524-525.
- Despres J. P. Inflammation and cardiovascular disease: is abdominal obesity the missing link? *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2003; 27 (3): 22-24.
- Zhang J.F., Wu Y.C., Shen W.F., Kong Y. Impact of prosthesis-patient mismatch on survival after mitral valve replacement: a systematic review. *Chin Med J (Engl).* 2013; 126(19): 3762-3766.
- Arnáiz-García M.E., González-Santos J.M., Bueno-Codoñer M.E., López-Rodríguez J., Dalmau-Sorlí M.J., Arévalo-Abascal A. et al. Perivalvular pannus and valve thrombosis: two concurrent mechanisms of mechanical valve prosthesis dysfunction. *Rev Port Cardiol.* 2015; 34(2):141.e1-143. doi: 10.1016/j.repc.2014.08.024.
- Nair V., Law K.B., Li A.Y. et al. Characterizing the inflammatory reaction in explanted Medtronic Freestyle stentless porcine aortic bioprosthesis over a 6-year period. *Cardiovasc. Pathol.* 2012; 21: 158-168.
- Coen G. Calcimimetics, parathyroid hormone, and vascular calcification in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2008;74: 1229-1231.
- Yamamoto K., Yamamoto H., Yoshida K. et al. Prognostic factors for progression of early- and late-stage calcific aortic valve disease in Japanese: the Japanese aortic stenosis study (JASS) retrospective analysis. *Hypertens. Res.* 2010; 33: 269-274.
- Ponassenko A.V., Kutikhin A.G., Khutornaya M.V., Yuzhalin A.E., Tsepokina A.V., A.S. Golovkin A.S. et al. Genetic predictors of calcific valvular heart disease. *Creative Cardiology.* 2016; 10 (2):103-112. doi: 10.15275/kreatkard.2016.02.01. (in Russian).
- Schoen F.J. Mechanisms of Function and Disease of Natural and Replacement Heart Valves. *Annu Rev Pathol Mech Dis.* 2012; 7: 161-183.
- Dangas G.D., Weitz J.I., Giustino G., Makkar R., Mehran R. Prosthetic Heart Valve Thrombosis. *JACC.* 2016;68: 2675. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.09.958 .
- Pang P.Y., Garwood S., Hashim S.W. Intraoperative Bioprosthetic Valve Dysfunction Causing Severe Mitral Regurgitation. *Ann Thorac Surg.* 2017;103(4):e317-e319. doi: 10.1016/j.athoracsurg.2016.09.019.
- Ivanov V.A., Gavrilenko A.V., M'yo S.K.H., Evseev E.P., Aydamirov YA.A. Repeated heart valve surgery (review). *Kardiologiya i serdechno-sosudistaya khirurgiya (Cardiology and Cardiovascular Surgery).* 2015; 2:50. doi: 10.17116/kardio20158249-53 (in Russian).
- Goel S., Monga N., Majhi S., Panigrahi B., Sinha, S.K. Intraoperative detection of a stuck bioprosthetic mitral valve leaflet causing severe mitral regurgitation. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2011; 25:e44-e45.
- Pal S.N., Golledge J. Osteo-progenitors in vascular calcification-A circulating cell theory. *J of Atherosclerosis and thrombosis.* 2011; 18: 551-559.
- Giachelli C.M. Inducers and inhibitors of biomineralization: lessons from pathological calcification. *Orthod Craniofacial Res.* 2005; 8: 229-231.
- Johnson T.R., Tomaszewski J.E., Carpenter J.P. Cellular repopulation of human vein allograft bypass grafts. *J Vase Surg.* 2000; 31(5): 994-1002.
- Akatov B. C. Calcification of heart and vascular valve transplants: mechanisms of calcification and its prevention. Saarbrücken: AV Akademikerverlag GmbH. Publ. & Co. KG, 2012.
- Bailey M., Xiao H., Ogle M., Vyavahare N. Aluminum chloride pretreatment of elastin inhibits elastolysis by matrix metalloproteinases and leads to inhibition of elastin-oriented calcification. *Am J Pathol.* 2001; 159: 1981-1986.
- Schoen F.J., Levy R.J. Calcification of tissue heart valve substitutes: progress toward understanding and prevention. *Ann Thorac Surg.* 2005; 79(3):1072-1080.
- Barbarash L.S., Borisov V.V., Rutkovskaia N.V., Burago A.Iu., Odarenko Iu.N., Kokorin S.G. Clinical and morphological study of epoxy-treated xenoaortic bioprostheses dysfunctions in mitral position. *Kardiologiya i serdechno-sosudistaya khirurgiya (Cardiology and Cardiovascular Surgery).* 2014; 4: 84-86 (in Russian).
- Grossman W: Pressure measurement. In Grossman W., Baim D.S. (eds): *Cardiac Catheterization, Angiography, and Intervention.* 7th ed. Philadelphia, Lea & Febiger. 2006
- Khan S.S., Chaux A., Blanche C. A 20-year experience with the Hancock porcine xenograft in the elderly. *Ann. Thorac. Surg.* 1998; 66: 35-39.
- Rizzoli G., Mirone S., Ius P., Polesel E., Bottio T., Salvador L., et al. Fifteen-year results with the Hancock II valve: a multicenter experience. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2006; 132(3):602-609.
- Markl M., Kilner P.J., Ebbers T. Comprehensive 4D velocity mapping of the heart and great vessels by cardiovascular magnetic resonance. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* 2011; 13:7.
- Sengupta P.P., Pedrizzetti G., Kilner P.J., Kheradvar A., Ebbers T., Tonti G. Emerging Trends in CV Flow Visualization. *JACC. Cardiovascular imaging.* 2012; 5 (3): 305-316.
- Chen J., Peacock J.R., Branch J., Merryman D.W. Biophysical analysis of dystrophic and osteogenic models of valvular calcification. *J Biomech Eng.* 2015; 137(2):020903. doi: 10.1115/1.4029115.
- Naidu S., Scherer G.W. Nucleation, growth and evolution of calcium phosphate films on calcite. *Journal of Colloid and Interface Science.* 2014 (435): 128-137.
- Sánchez-Navas A., Martín-Algarra F., Sánchez-Román M., Jiménez-López C., Nieto F., Ruiz-Bustos A. Crystal Growth of Inorganic and Biomediated Carbonates and Phosphates. *Intech;* 2013. doi: 10.5772/52062.
- Pettenazzo E., Deiwick M., Thiene G., Molin G., Glasmacher B., Martignago F. et al. Dynamic in vitro

calcification of bioprosthetic porcine valves evidence of apatite crystallization. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2001; 121(3):500-509. doi: 10.1067/mtc.2001.112464.

34. Kim K.M., Herrera G.A., Battarbee H.D. Role of glutaraldehyde in calcification of porcine aortic valve fibroblasts. *Am J Pathol* 1999; 154(3): 843-852. doi: 10.1016/S0002-9440(10)65331-X.

35. Grases F., Sohnel O., Zelenkova M. Ultrafine Structure of Human Aortic Valve Calcific Deposits. *J Cytol Histol* 2014; 5(2): 214. doi.org/10.4172/2157-7099.1000214.

36. Leszczynska A., Murphy J.M. Vascular Calcification: Is it rather a Stem/ Progenitor Cells Driven Phenomenon? *Front. Bioeng. Biotechnol.* 2018; 6:1-8. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2018.00010>.

37. Mohler E.R. 3rd, Gannon F., Reynolds C., Zimmerman R., Keane M.G., Kaplan F.S. Bone Formation and Inflammation in Cardiac Valves. *Circulation.* 2001; 103(11):1522-1528. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.103.11.1522>

38. Balachandran K., Sucusky P., Jo H., Yoganathan A. P. Elevated Cyclic Stretch Induces Aortic Valve Calcification in a Bone Morphogenic Protein-Dependent Manner. *The American Journal of Pathology.* 2010; 177(1): 49-57. doi: 10.2353/ajpath.2010.090631.

39. Helder M.R.K., Stoyles N.J., Tefft B.J., Hennessy R.S., Hennessy R.R.C., Dyer R. et al. Xenoantigenicity of porcine decellularized valves. *J Cardiothorac Surg.* 2017; 12(1):56. doi: 10.1186/s13019-017-0621-5.

40. Manji R.A., Zhu L.F., Nijjar N.K., Rayner D.C., Korbitt G.S., Churchill T.A. et al. Glutaraldehyde-fixed bioprosthetic heart valve conduits calcify and fail from xenograft rejection. *Circulation.* 2006; 114 (4): 318-327. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.549311>.

41. Mathapati S., Verma R.S., Cherian K.M., Guhathakurta S. Inflammatory responses of tissue-engineered xenografts in a clinical scenario. *Int. Card. Vasc. Thorac. Surg.* 2011;12: 360-365.

42. Pibarot Ph., Dumesnil J. Prosthetic heart valves: selection of the optimal prosthesis and long-term management. *Circulation.* 2009; 119(7): 1034-1048. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.778886.

43. Manji R.A., Menkis A.H., Eksler B., Cooper D.K.C. Porcine bioprosthetic heart valves: The next generation. *JACC.* 2012; 164(2):177-185. doi: 10.1016/j.ahj.2012.05.011.

44. Manji J.S., Rajotte R.V., Koshal A., Manji R.A. Increased apoptosis in porcine cardiac xenografts perfused with human ABO plasma containing the anti-B antibody. *Xenotransplantation.* 2004;11: 378-379. doi: 10.1111/j.1399-3089.2004.00140.x.

45. Muratov R., Britikov D., Sachkov A., Akatov V., Soloviev V., Fadeeva I. New approach to reduce allograft tissue immunogenicity. *Experimental data. Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery.* 2010;10 (3): 408-412.

46. Hong J.L., Funder J.A., Pedersen T.B., Kronborg M.B., Hasenkam J. M. Degenerative processes in bioprosthetic mitral valves in juvenile pigs. *J Cardiothorac Surg.* 2011; 6: 72-76. doi: 10.1186/1749-8090-6-72.

47. Nair V., Law K.B., Li A.Y., Phillips K.R. B., David T.E., Butany J. Characterizing the inflammatory reaction in explanted Medtronic Freestyle stentless porcine aortic bioprosthesis over a 6-year period. *Cardiovascular Pathology.* 2012;21:158-168.

48. Coen G., Manni M., Mantella D., Pierantozzi A., Balducci A., Condò S. et al. Are PTH serum levels predictive of coronary calcifications in haemodialysis patients? *Nephrol Dial. Transplant.* 2007; 22: 3262-3267.

49. Naves-Díaz M., Passlick-Deetjen J., Guinsburg A., Marelli C., Fernández-Martín J.L., Rodríguez-Puyol D. et al. Calcium, phosphorus, PTH and death rates in a large sample of dialysis patients from Latin America. *The CORES Study. Nephrology Dialysis Transplantation.* 2011;26:1938-1947.

50. Coen, G. Calcimimetics, parathyroid hormone, and vascular calcification in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2008;74:1229-1231. doi:10.1038/ki.2008.417.

51. Floege J., Kim J., Ireland E., Chazot C., Drueke T., de Francisco A. et al. Serum iPTH, calcium and phosphate, and the risk of mortality in a European haemodialysis population. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 2011; 26: 1948-1955. doi:10.1093/ndt/gfq219.

52. Hamerman, D. Osteoporosis and atherosclerosis: biological linkages and the emergence of dual-purpose therapies. *Q. J. Med.* 2005; 98: 467-484. doi:10.1093/qjmed/hci077.

53. Hu P., Xuan Q., Hu B., Lu L., Wang J., Qin Y.H. Fibroblast growth factor-23 helps explain the biphasic cardiovascular effects of vitamin D in chronic kidney disease. *Int. J. Biol. Sci.* 2012;8: 663-671. doi:10.7150/ijbs.3886.

54. Zitterman A. Vitamin D in preventive medicine: are we ignoring the evidence? *Br. J. Nutr.* 2003; 89 (5): 552-572. doi:10.1079/BJN2003837.

55. Conway S. Osteoporosis in cystic fibrosis. *J. Cystic. Fibr.* 2003. 2 (4): 161-162.

56. Vakiti A., Mewawalla P. Malignancy-Related Hypercalcemia. *Source Stat Pearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2018.*

57. Tachamo N., Donato A., Timilsina B., Nazir S., Lohani S., Dhital R. et al. Hypercalcemia associated with cosmetic injections: A systematic review. *European Journal of Endocrinology* 2018, 178 (4): 425-430. doi: 10.1530/EJE-17-0938.

58. Freeman R. V., Otto C. M. Spectrum of calcific aortic valve disease, pathogenesis, disease progression, and treatment strategies. *Circulation.* 2005;111:3316-3326. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.486738.

59. Briand M., Pibarot P., Després J.P., Voisine P., Dumesnil J.G., Dagenais F. et al. Metabolic syndrome is associated with faster degeneration of bioprosthetic valves. *Circulation.* 2006;114: 1512-1517. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.000422

60. Rajamannan, N. M., Gersh, B., Bonow, R. O. Calcific aortic stenosis: from bench to the bedside: emerging clinical and cellular concepts. *Heart.* 2003; 89: 801-805.

61. Côté C., Pibarot P., Després J.P., Mohty D., Cartier A., Arsenault B.J. et al. Association between circulating oxidized low-density lipoprotein and fibrocalcific remodelling of the aortic valve in aortic stenosis. *Heart.* 2008; 94: 1175-1180. doi: 10.1136/hrt.2007.125740.

62. Yamamoto K., Yamamoto H., Yoshida K., Kisanuki A., Hirano Y., Ohte N. et al. Prognostic factors for progression of early- and late-stage calcific aortic valve disease in Japanese: the Japanese aortic stenosis study (JASS) retrospective analysis. *Hypertens. Res.* 2010; 33: 269-274. doi: 10.1038/hr.2009.225. Epub 2010 Jan 8.

63. Briand M., Lemieux I., Dumesnil J.G., Mathieu P., Cartier A., Després J.P. et al. Metabolic syndrome negatively influences disease progression and prognosis in aortic stenosis. *JACC.* 2006; 47: 2229-2236. doi:10.1016/j.jacc.2005.12.073.

64. Mohler E. R. Are atherosclerotic processes involved in aortic valve calcification? *Lancet.* 2000; 356 (9229): 524-525. doi:10.1016/S0140-6736(00)02572-1.

65. Mahjoub H., Mathieu P., Sénéchal M., Larose E., Dumesnil J., Després J.P. et al. ApoB/ ApoA ratio is associated with increased risk bioprosthetic valve degeneration. *JACC.* 2013;61:752-761. doi: 10.1016/j.jacc.2012.11.033.

66. Farivar, R. S., Cohn L. H. Hypercholesterolemia is a risk factor for bioprosthetic valve calcification and explantation. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2003;126: 969-975. doi:10.1016/S0022.

67. Nollert G., Miksch J., Kreuzer E., Reichart B. Risk factors for atherosclerosis and the degeneration of pericardial valves after aortic valve replacement. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2003;126: 965-968. doi:10.1016/S0022.

68. Lorusso R., Gelsomino S., Lucà F., De Cicco G., Billè G., Carella R. et al. Type 2 diabetes mellitus is associated with faster degeneration of bioprosthetic valve: results from a propensity

- score-matched Italian multicenter study. *Circulation*. 2012;125: 604-614. doi:10.1161/CIR.0b013e31824f1e03.
69. Arsenault B.J., Després J.P., Stroes E.S., Wareham N.J., Kastelein J.J., Khaw K.T. et al. Lipid assessment, metabolic syndrome and coronary heart disease risk. *Eur. J. Clin. Invest.* 2010;40:1081-1093. doi: 10.1111/j.1365-2362.2010.02357.x.
70. Despres, J. P. Inflammation and cardiovascular disease: is abdominal obesity the missing link? *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 2003; 27 (3): 22-24. doi: 10.1038/sj.ijo.0802495.
71. Tanaka K., Sata M., Fukuda D., Suematsu Y., Motomura N., Takamoto S. et al. H Age-associated aortic stenosis in apolipoprotein E-deficient mice. *JACC*. 2005;46 (1):134-141. doi: 10.1016/j.jacc.2005.03.058.
72. Yu Z., Seya K., Daitoku K., Motomura S., Fukuda I., Furukawa K. et al. Tumor necrosis factor- α accelerates the calcification of human aortic valve interstitial cells obtained from patients with calcific aortic valve stenosis via the BMP2-Dlx5 pathway. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2011; 337 (1):16-23. doi: 10.1124/jpet.110.177915.
73. Hess K., Ushmorov A., Fiedler J., Brenner R.E., Wirth T. et al. TNF α promotes osteogenic differentiation of human mesenchymal stem cells by triggering the NF- κ B signaling pathway. *Bone*. 2009; 45: 367-376. doi: 10.1016/j.bone.2009.04.252.
74. New S. E., Aikawa E. Molecular imaging insights into early inflammatory stages of arterial and aortic valve calcification. *Circ. Res.* 2011;108:1381-1391. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.110.234146.
75. Rabkin-Aikawa E., Farber M., Aikawa M., Schoen F.J. Dynamic and reversible changes of interstitial cell phenotype during remodeling of cardiac valves. *J Heart Valve Dis.* 2004;13: 841-847.
76. Rabkin E., Hoerstrup S.P., Aikawa M., Mayer J.E. Jr., Schoen F.J. Evolution of cell phenotype and extracellular matrix in tissue-engineered heart valves during in-vitro maturation and in-vivo remodeling. *J. Heart Valve Dis.* 2002;11: 308-314.
77. New S. E., Aikawa E. Molecular imaging insights into early inflammatory stages of arterial and aortic valve calcification. *Circ. Res.* 2011; 108: 1381-1391. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.110.234146.
78. Helske S., Syväntä S., Lindstedt K.A., Lappalainen J., Öörni K., Mäyränpää M.I. et al. Increased expression of elastolytic cathepsins S, K, and V and their inhibitor cystatin C in stenotic aortic valves. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2006;26: 1791-1798. doi: 10.1161/01.ATV.0000228824.01604.63.
79. Deguchi J.O., Aikawa E., Libby P., Vachon J.R., Inada M., Krane S.M. et al. Matrix metalloproteinase-13/collagenase-3 deletion promotes collagen accumulation and organization in mouse atherosclerotic plaques. *Circulation*. 2005; 112: 2708-2715. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.562041.
80. Kim J. MicroRNAs as Critical Regulators of the Endothelial to Mesenchymal Transition in Vascular Biology. *BMB Rep.* 2018; 51 (2): 65-72.
81. Cooley B.C., Nevado J., Mellad J., Yang D., Hilaire C.S., Negro A. et al. TGF- β signaling mediates endothelial-to-mesenchymal transition (EndMT) during vein graft remodeling. *Sci. Transl. Med.* 2014; (227): 227ra34. doi: 10.1126/scitranslmed.3006927.
82. MicroRNAs as Critical Regulators of the Endothelial to Mesenchymal Transition in Vascular Biology. Kim J. *BMB Rep.* 2018 Jan 22. pii: 4082.
83. Klopffleisch R. Macrophage reaction against biomaterials in the mouse model - Phenotypes, functions and markers. *Acta Biomater.* 2016; 43: 3-13. doi: 10.1016/j.actbio.2016.07.003.
84. Tourmousoglou C., Meineri M., Feindel C., Brister S. Repair of aorto-left ventricular and aorto-right ventricular fistulas following prosthetic valve endocarditis. *J Card Surg.* 2013;28(6):654-9. doi: 10.1111/jocs.12197.
85. Vogkou C.T., Vlachogiannis N.I., Palaodimos L., Kousoulis A.A. The causative agents in infective endocarditis: a systematic review comprising 33,214 cases. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2016;35(8):1227-45. doi: 10.1007/s10096-016-2660-6.
86. Muñoz P., Kestler M., De Alarcon A., Miro J.M., Bermejo J., Rodriguez-Abella H. et al. Current Epidemiology and Outcome of Infective Endocarditis: A Multicenter, Prospective, Cohort Study. *Medicine (Baltimore)*. 2015; 94(43):e1816. doi: 10.1097/MD.0000000000001816.
87. Antinori S., Ferraris L., Orlando G., Tocalli L., Ricaboni D., Corbellino M. et al. Fungal endocarditis observed over an 8-year period and a review of the literature. *Mycopathologia*. 2014;178(1-2):37-51. doi: 10.1007/s11046-014-9754-4.
88. Stear T.J., Shersher D., Kim G.J., Smego D.R.. Valvular Cytomegalovirus Endocarditis. *Ann Thorac Surg.* 2016;102(2):e105-7. doi: 10.1016/j.athoracsur.2016.01.074.
89. Habib G., Lancellotti P., Antunes M.J., Bongiorni M.G., Casalta J.P., Del Zotti F. et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *European Heart Journal*. 2015; 36(44):3075-3128. doi:10.1093/eurheartj/ehv319.
90. Sun X.L., Zhang J., Wang G.G., Zhuang X.F. Clinical characteristics of 22 cases of fungal infective endocarditis. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2013;93(8):569-73. Chinese.
91. Vaideeswar P. Candidial Endocarditis: A Single-Institute Pathological Analysis. *Mycopathologia*. 2015;180(1-2):81-7. doi: 10.1007/s11046-015-9876-3.
92. Crocchia M.G., Pratali S., Basso C., Scioti G., Della Barbera M., Thiene G. et al. Early calcification of a stentless pericardial bioprosthesis in the elderly. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2009; 137(5):1273-5. doi: 10.1016/j.jtcvs.2008.03.042.
93. Alvarez J.R., Sierra J., Vega M., Adrio B., Martinez-Comendador J., Gude F. et al. Early calcification of the aortic Mitroflow pericardial bioprosthesis in the elderly. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2009; 9(5):842-846. doi: 10.1510/icvts.2009.204958.
94. Iyer A., Malik P., Prabha R., Kugathasan G., Kuteyi O., Marney L. et al. Early postoperative bioprosthetic valve calcification. *Heart Lung Circ.* 2013; 22(10): 873-874. doi: 10.1016/j.hlc.2012.12.016.

Для цитирования: Л.С. Барбараш, Н.В. Роггулина, Н.В. Рутковская, Е.А. Овчаренко. Механизмы развития дисфункций биологических протезов клапанов сердца. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2018; 7 (2): 10-24. DOI: 10.17802/2306-1278-2018-7-2-10-24

To cite: L.S. Barbarash, N.V. Rogulina, N.V. Rutkovskaya, E.A. Ovcharenko. Mechanisms underlying bioprosthetic heart valve dysfunctions. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2018; 7 (2): 10-24. DOI: 10.17802/2306-1278-2018-7-2-10-24

УДК 616.13-77:577.11:59.084:599.323.45

DOI 10.17802/2306-1278-2018-7-2-25-36

IN SITU VASCULAR TISSUE REMODELING USING BIODEGRADABLE TUBULAR SCAFFOLDS WITH INCORPORATED GROWTH FACTORS AND CHEMOATTRACTANT MOLECULES

L.V. Antonova¹✉, V.V. Sevostyanova¹, A.V. Mironov¹, E.O. Krivkina¹, E.A. Velikanova¹,
V.G. Matveeva¹, T.V. Glushkova¹, Ya.L. Elgudin², L.S. Barbarash¹

¹Federal State Budgetary Institution «Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases», 6, Sosnoviy blvd, Kemerovo, Russian Federation, 650002; ²Harrington Heart and Vascular Institute, University Hospitals Cleveland Medical Center, 11100 Euclid Avenue, Cleveland, Ohio 44106, Unites States of America

Highlights

- The study demonstrates the benefits of using functionalized small-diameter biodegradable vascular graft for de novo vascular tissue formation.
- The release of growth factors and chemoattractant molecules into the vascular bed after the graft implantation stimulates neotissue formation and levels out inflammation and calcification.

Background	Currently, the search for the bioactive molecules capable of promoting formation of the vascular tissue is still ongoing. We have previously demonstrated that incorporation of the growth factors and chemoattractant molecules into the biodegradable tubular scaffolds can increase their primary patency upon the implantation into rat abdominal aorta. However, further studies are required to investigate tissue remodeling using functionalized vascular grafts with the same diameter as a replaced native vessel.
Aim	To investigate the specific aspects of de novo vascular tissue formation and calcification employing rat abdominal aorta interposition model and vascular grafts with 1.5 mm diameter with incorporated vascular endothelial growth factor (VEGF), basic fibroblast growth factor (bFGF), and stromal cell-derived factor (SDF)-1 α .
Methods	Tubular grafts with a diameter of 1.5 mm were blended of poly(3-hydroxybutyrate-co-3-hydroxyvalerate) and poly(ϵ -caprolactone) (PHBV/PCL). Grafts without growth factors were fabricated using standard electrospinning technique whilst grafts with incorporated growth factors were prepared utilizing emulsion electrospinning. VEGF was incorporated into the inner third, whereas bFGF and SDF-1 α were incorporated into the outer two-thirds of the graft. Grafts were implanted into the abdominal aortas of Wistar rats for 1, 3, 6, and 12 months following scanning electron microscopy along with histological and immunofluorescent examination.
Results	Primary patency of the grafts with VEGF, bFGF, and SDF-1 α reached 93% indicative of structural integrity of the vascular tissue. Neither signs of inflammation nor severe calcification was detected.
Conclusion	As in 2 mm diameter vascular grafts, incorporation of bioactive factors into 1.5 mm diameter grafts increased their long-term primary patency and improved vascular tissue formation in comparison with non-modified grafts.
Keywords	Biodegradable polymers • Vascular grafts • Electrospinning • Growth factors • Chemoattractants • Biological activity

Received: 15.03.18; received in revised form: 12.05.18; accepted: 24.05.18

Список сокращений

bFGF – basic fibroblast growth factor	PHBV – polyhydroxybutyrate / valerate
BSA – bovine serum albumin	SDF-1 α – stromal cell-derived factor-1
Ca – calcium	VEGF – vascular endothelial growth factor
PBS – phosphate buffered saline	vWF – von Willebrand factor
PCL – polycaprolactone	

Background

High prevalence of coronary artery disease and peripheral artery disease leads to a high demand for small-diameter vascular prostheses suitable for surgical revascularization. Tissue engineering of small diameter blood vessels has become a promising approach for generating alternatives to autologous vascular grafts [1]. Therefore, the development of a functionalized biodegradable vascular prosthesis allowing neovessel formation is of paramount importance [1]. We have previously demonstrated that the incorporation of growth factors and chemoattractant molecules directly into the electrospun tubular polymeric scaffold with 2 mm diameter may enhance its angiogenesis [2, 3]. Potential benefits of the layered incorporation of several growth factors and chemoattractant molecules into the scaffold and their influence on the cells have been shown [4]. The incorporation of vascular endothelial growth factor (VEGF) into the inner third, and the basic fibroblast growth factor (bFGF) and chemoattractant molecule SDF-1 α into the outer 2/3 of the graft wall may stimulate the formation of the endothelial and smooth muscle layers and enhance 100% patency noted at 12 months after their implantation into the vascular bed of small laboratory animals. The technology of imparting nanoscale internal surfaces to improve adhesion and further vital activity of mature and progenitor endothelial cells has been tested in the grafts with three biologically active molecules. But the small number of the implanted grafts in the previous experiments ($n = 4$), the mismatch between the diameters of the rat aorta ($\varnothing$ 1.2 mm) and the graft itself ($\varnothing$ 2.0 mm) point specific gaps in evidence and set challenges for vascular tissue remodeling using biodegradable scaffolds with improved morphology of the internal surface that we addressed in the current study.

The aim of the study was to assess specific aspects of vascular neotissue formation and calcification evidenced from the long-term implantation of biodegradable vascular grafts with 1.5 mm diameter and incorporated VEGF, bFGF and the chemoattractant molecule SDF-1 α .

Methods

Fabrication of functionalized polymeric tubular scaffolds

Tubular matrices with 1.5 mm diameter containing a complex of biologically active molecules (GFmix) were fabricated by a two-phase electrospinning (Nanon-01A, MECC, Japan) at a voltage of 23 kV, a solution feeding rate of 0.5 ml / h and 1.5 mm rotating drum diameter from the composite suspension prepared from a mixture of 5% polyhydroxybutyrate / valerate (PHBV, Sigma-Aldrich, USA) and 10% polycaprolactone (PCL, Sigma-Aldrich, USA) dissolved in chloroform and a solution of biomolecules in phosphate buffered saline (PBS). Recombinant rat growth factors (vascular

endothelial growth factor (VEGF, Sigma-Aldrich, USA), basic fibroblast growth factor (bFGF, Sigma-Aldrich, USA) and the recombinant rat chemoattractant molecule SDF-1 α (Sigma-Aldrich, USA) were used as biologically active molecules for the incorporation into the matrices. Biologically active molecules were dissolved in the polymer solution at a ratio of 20 : 1. The final concentration of biomolecules was 500 ng/ml. The inner 1/3 of the scaffold wall was made from the composite suspension of PHBV/PCL and VEGF at 20 : 1 ratio using a 27G needle to produce more nano-sized polymer filaments on the inner surface of the grafts. Then, the electrospinning was continued using a 22G needle through which an emulsion of the PHBV/PCL solution with bFGF and SDF-1 α equally diluted in PBS at a final ratio of 20: 1 was fed. The final concentration for each biomolecule was 500 ng/ml in the polymer solution.

Unmodified biodegradable PHBV/PCL scaffolds were fabricated with electrospinning from a 5% polyhydroxybutyrate / valerate mixture (PHBV, Sigma-Aldrich, USA) and 10% polycaprolactone (PCL, Sigma-Aldrich, USA) dissolved in chloroform without introducing a liquid phase with biologically active molecules in the following mode: applied voltage of 23 kV, solution feeding rate of 0,5 ml / h and rotating drum diameter of 1,5 mm.

In vivo implantation

6-month-old male Wistar rats weighing 400-450 g ($n = 120$) were used to implant biodegradable vascular grafts. All procedures were carried out in accordance with the principles of the European Convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes (Strasbourg, 1986). All animals received 3% isoflurane anesthesia which was then maintained with a concentration of 1.5% isoflurane. Vascular grafts with a diameter of 1.5 mm and a length of 10 mm after sterilization by γ -irradiation were implanted into the rat abdominal aorta by end-to-end anastomosis. All surgical procedures were performed under sterile conditions. After surgery, all animals were returned to free access of food and water. Rats with implanted grafts were withdrawn from the experiment at 1, 3, 6 and 12 months ($n = 15$ at every control point; the total number of the PHBV/PCL / GFmix grafts implanted to the study group was 60, the total number of the PHBV/PCL grafts implanted to the control group was 60). Polymeric vascular grafts were isolated from the adjacent aorta and divided into two parts. One part was frozen at -140 °C for the subsequent immunofluorescent analysis. The second part was fixed in 10% buffered formalin (Electron Microscopy Sciences) for 24 hours at 4 °C for the histological assessment. Three grafts from both group at each control point underwent scanning electron microscopy to assess endothelialization of the inner graft

surface and conduct elemental analysis.

Histological examination

The implanted samples were fixed in formalin for 24 hours, then washed in running tap water, and dehydrated in a graded series of alcohols for 5 hours, then cleared in xylene for 1 hour and in pure xylene for 1 hour. The samples in a mixture of xylene-paraffin were placed in a thermostat overnight (for 16-18 hours) at 37 °C. Impregnation of the samples with paraffin wax (3 portions) was performed at 56 °C for 30 – 40 minutes. Impregnated samples were poured into paraffin HISTOMIX (BioVitrum, Russia). All the samples were glued on the block. The embedded samples were cut into 8- μ m-thick using a conventional microtome (model HM 325, Thermo Scientific, USA). The samples were then placed in a thermostat and dried overnight at 37 °C. After complete drying of the samples, they were dewaxed in o-xylene (3 portions) for 1-2 min and rehydrated in 96% alcohol (3 portions) for 1-2 min.

Hematoxin-eosin staining required the dewaxed sections to be washed in distilled water and placed in a Hariss' hematoxylin solution (BioVitrum, Russia) for 15 min, followed by the washing with water for 3-10 min. Subsequently, the sections were immersed in a solution of eosin (BioVitrum, Russia) for 0.5 min, washed in water for 1 min, dehydrated in a graded series of alcohols for 1 min, and cleaned in xylene for 3 min under control. Sections were mounted onto the microscope glasses using the mounting medium.

For Van-Gieson staining, the dewaxed sections were washed in water and placed in Weigert's hematoxylin (BioVitrum, Russia) for 2 minutes, then washed in water until bleaching was achieved. The sections were stained with picrofuxin (BioVitrum, Russia) for 2-3 minutes, then washed in running tap water, dehydrated in a graded series of alcohols up to 5 minutes, cleaned in xylene for several minutes under control while bleaching. Sections were mounted onto the microscope glasses using the mounting medium.

Elastin staining was performed using commercially available kits («Orsein», BioVitrum, Russia). The dewaxed sections were placed in distilled water, then treated with 5 drops of potassium permanganate solution and 5 drops of activating acid buffer for 4 minutes. After that the sections were rinsed with distilled water and treated with 10 drops of oxalic acid for 1 min. After bleaching, the sections were washed twice in distilled water. 20 drops of the alcohol reagent were added to provide the moist chamber. The sections were placed in the container, after being treated with 10 drops of Shikata's orsein, closed and incubated for 30 minutes. The sections were then rinsed in distilled water. Finally, they were treated with 10 drops of the differentiating solution for 2 min and rinsed in running tap water for 1 min, dehydrated, cleaned and mounted onto the microscope glasses. After that the samples

were studied with light microscopy using the AXIO Imager A1 microscope (Carl Zeiss, Germany).

Calcification assessment

We assessed the presence of amorphous calcium or its crystalline fractions using the sections cut from the explanted PHBV/PCL and PHBV/PCL/GFmix grafts with the diameter of 1.5 mm which were stained with alizarin red C (Himservice, Russia) and DAPI (Sigma-Aldrich, USA). In addition, the sections of the PHBV/PCL/VEGF, PHBV/PCL/bFGF, and PHBV/PCL/SDF-1a grafts with the diameter of 2 mm, which long-term patency has been reported previously in [3, 5], and the sections of the non-woven PHBV/PCL/VEGF, PHBV/PCL/bFGF, PHBV/PCL/SDF-1a matrices, the respond to their subcutaneous implantation has been studied in [6], underwent the similar staining procedure for the assessment. They were then immersed in a 2% aqueous solution of alizarin red C for 70 seconds, then nuclei of cells were stained with DAPI 10 μ g/ml for 3 minutes. The specimens were then washed with distilled water, and dried. Cover slips were used to keep the specimens in place. After that, all specimens underwent light and fluorescence microscopy using the AXIO Imager A1 microscope (Carl Zeiss, Germany) with $\times 50$, $\times 100$ and $\times 200$ magnifications.

Immunofluorescent staining

The tissue sections of 8 μ m thickness from the frozen samples were cut with a cryotome Microm HM 525 Cryostat (Thermo Scientific, USA) and mounted on poly-L-lysine coated glasses. Immunofluorescent staining of the sections was performed using the following primary antibodies: mouse anti-rat CD31 (ab119339, Abcam) and rabbit anti-CD34 (ab185732, Abcam), or anti-rat collagen type I antibodies (ab28028, Abcam) and rabbit anti rat collagen type IV antibodies (ab6586, Abcam), or von Willebrand factor antibody conjugated to FITC (ab8822, Abcam). If unconjugated primary antibodies were used, then a mixture of secondary antibodies was applied: goat anti-mouse Ig antibodies, AlexaFluor568 conjugate (ab175473, Abcam), and donkey anti-rabbit Ig antibodies, AlexaFluor488 conjugate (ab150105, Abcam). Autofluorescence was removed with the Autofluorescence Eliminator Reagent (Millipore, USA) according to the manufacturer's instructions. The sections were stained with DAPI (Sigma-Aldrich, USA) and mounted onto the labeled glasses with the ProLong mountant (Life Technologies, USA). Native rat aorta was used as a positive control for anti-CD31 and anti-vWF staining whereas rat embryo was used as a positive control for anti-CD34 staining, and rat skin sections for collagen I and IV. Negative controls were performed by replacing primary antibodies with BSA-PBS while following the staining protocol. The specimens were then analyzed with LSM 700 Confocal

Laser Scanning Microscope (Carl Zeiss, Germany).

Scanning electron microscopy

Endothelialization of the internal surface of the explanted vascular grafts was assessed with scanning electron microscopy. First, the samples were fixed with 1% glutaraldehyde (Sigma-Aldrich, USA) for 1.5 hours, and then postfixed with 1% osmium tetroxide (Serva Electrophoresis, Germany) in 0.1 M phosphate buffer for 3 hours. Further, the samples were dehydrated in a graded series of alcohols by 15 min incubation with 30% to 90% and twice by 30 min incubation at 100%. The samples from both groups were mounted on special tables, then the ion-sputtered method was employed to form conductive coating (gold-palladium coating) using the Emitech SC 7640 (Quorum Technologies, England). The surface of the samples was assessed with a scanning electron microscope (S-3400N, Hitachi, Japan) under high vacuum mode at an accelerating voltage of 5 kV in the secondary electrons imaging.

Statistical analysis

Statistical analysis was performed using GraphPad Prism (GraphPad Software). A sampling distribution was assessed by the Kolmogorov–Smirnov test. Two independent groups were compared by Mann–Whitney U-test. More than three independent groups were compared using Kruskal–Wallis test, and the Dunn's t-test was used for a pairwise comparison. P of ≤ 0.05 were regarded as statistically significant. Data are presented as the median and the 25th and 75th percentiles of Me (25%, 75%).

Results

All the animals with the PHBV/PCL implanted grafts survived up to the withdrawal from the experiment. Histological examination reported that 33.3% (5 out of 15) and 26.7% (4 out of 15) of the PHBV/PCL grafts had thrombi partially occluding the graft lumen. There were no signs of the neointima and endothelial layer formation (Fig. 1). Only 66.7% (10 out of 15) and 73.3% (11 out of 15) of the PHBV/PCL grafts were 100% patent within 1 and 3 months after the implantation. However, the high cellularity of the PHBV/PCL graft walls reported at 1 month developed into moderate granulomatous wall inflammation in 26.7% of the implanted grafts (4 of 15), and moderate neointimal hypertrophy in one case (6.7%, 1 out of 15) within the 3-months implantation period (Fig. 1). A very thin interrupted neointimal layer proliferated on the inner surface in the rest of the samples. Single cells with the transitional phenotypes CD31+, CD34+ were found within 1 month after the implantation, whereas a discontinuous layer of endothelial cells with the transitional phenotypes CD31+, CD34+ synthesizing von Willebrand factor was determined within 3 months

after the implantation (Fig. 2).

Collagen fibers were detected in the graft walls and in the outer capsule (Fig. 1). Collagen type IV was represented by separate inclusions on the inner surface of the grafts (Fig. 2). There were no elastin fibers found (Fig. 1).

All animals who underwent the PHBV/PCL/GFmix graft implantation survived over the 1- and 3-months implantation period. All the PHBV/PCL/GFmix samples (15 out of 15) were 100% patent according to the findings of the morphological examination (Fig. 3).

The inner surface of the grafts was covered with a thin neointimal layer, which further thickened in the zones with calcium crystals within 3 months after the implantation. The graft neointimal surface was covered with the interrupted endothelial layer containing cells with the transitional phenotypes CD31+, CD34+ at 1 month. It suggests the active involvement of hematopoietic progenitor cells attached to the graft surface from the blood flow, which then differentiated into mature endothelial cells and actively expressed the von Willebrand factor (Fig. 4). 3 months after the implantation, the neointimal layer in the PHBV/PCL/GFmix grafts was covered with a continuous or interrupted endothelial layer with the phenotypes CD31+, and CD34-, actively secreting von Willebrand factor (Fig. 4). A layer of collagen type IV was formed (Fig. 4).

Type I and IV collagen fibers were defined in the graft walls and the outer capsule as well. None elastin fibers were found (Fig. 3, 4). There were no signs of granulomatous inflammation (Fig. 3).

Two animals from the PHBV/PCL group died within 2 – 2.5 weeks before the 6-months control point. The cause of death in both cases was the graft thrombosis, accompanied by lower extremity ischemia. When the rest animals were withdrawn from the experiment, the thrombus was found in one more case. It almost occluded the graft lumen. Thus, the 6-months rate of thrombosis was 20.0% among the PHBV/PCL grafts (3 out of 15). 80.0% of the PHBV/PCL grafts (12 out of 15) were patent. However, anterior wall aneurysms were found in 13.3% (2 out of 15) of cases. 46.7% (7 out of 15) of the samples demonstrated moderate granulomatous wall inflammation, which did not interfere in the formation of the elements of the newly formed vascular tissue, but visually increased the cellularity of the graft wall (Fig. 1). The inner surface of the PHBV/PCL grafts was covered with a thin semilunar neointimal layer or had uniformly thin layer. However, the neointima thickened in the zones of the calcium crystal deposits (Fig. 1).

At 6 months control point, all PHBV/PCL/GFmix grafts (15 out of 15) were patent (Fig. 3). Histological examination reported that the inner lumen of each graft was lined with a thin neointimal layer covered with endothelium. There were no signs of neointimal

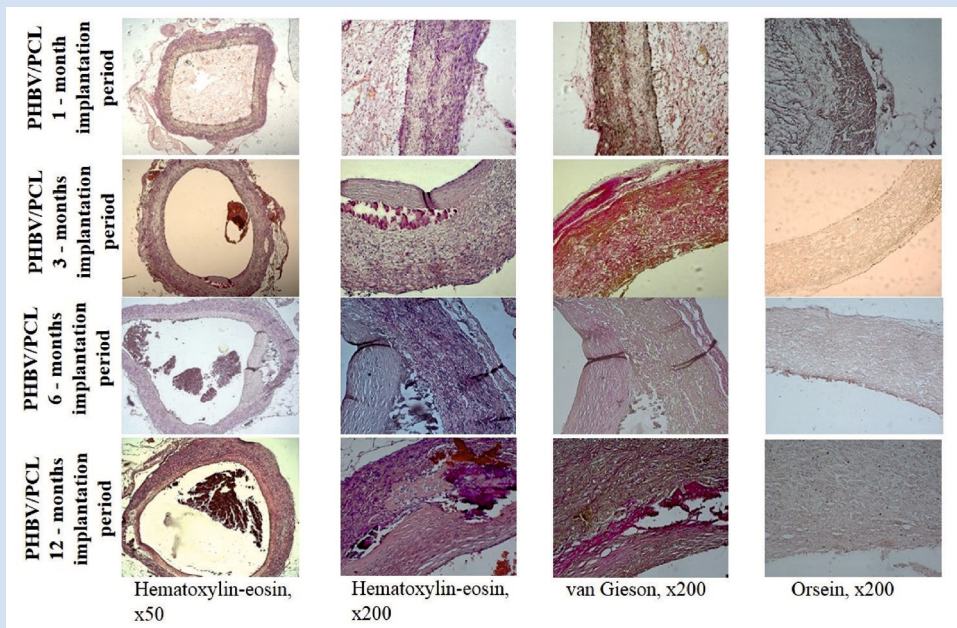


Figure 1. Histological examination of the non-modified PHBV/PCL vascular grafts (1.5 mm diameter) implanted into rat abdominal aorta at 1, 3, 6, and 12 months

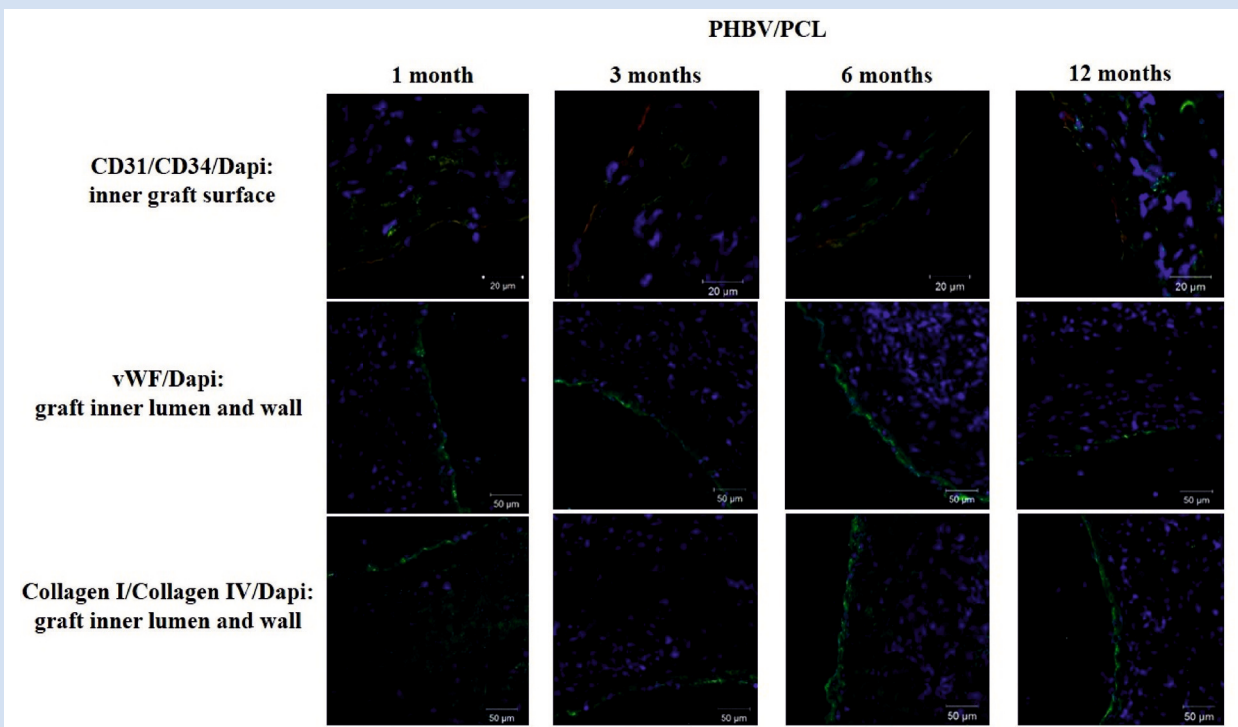


Figure 2. Immunofluorescent examination of the non-modified PHBV/PCL vascular grafts (1.5 mm diameter) implanted into the rat abdominal aorta for 1, 3, 6, and 12 months. vWF staining of endothelial cells (green, x200); CD31 staining of mature endothelial cells (red, x630) and CD34 staining of endothelial progenitor cells (green, x630); DAPI staining of nuclei (blue); collagen IV (green, x200) and collagen I (red, x200) staining of extracellular matrix

hyperplasia. Neointima thickened in the zones of the calcium crystal deposits. The cellularity and the development of the connective tissue of the graft wall were moderate and more pronounced in the outer 2/3 of the graft wall (Fig. 3). The inner surface of the modified and non-modified grafts was covered with a layer of mature endothelial cells with the phenotypes CD31+, CD34-, vWF+ (Fig. 2, 4). The layer in the PHBV/PCL grafts was intermittent, whereas in the PHBV/PCL/GFmix grafts it was continuous. A well-

defined layer of type IV collagen was detected under the endothelium. In addition, the inclusions of type I and IV collagen were found in the graft wall as well (Fig. 2, 4).

1 animal from the PHBV/PCL group died 6 months before the 12-months control point due to the graft thrombosis, which was accompanied by lower extremity ischemia. 4 more grafts had thrombi according to the histological and immunofluorescent analyses. Thus, 33.3% of the PHBV/PCL grafts (5 out

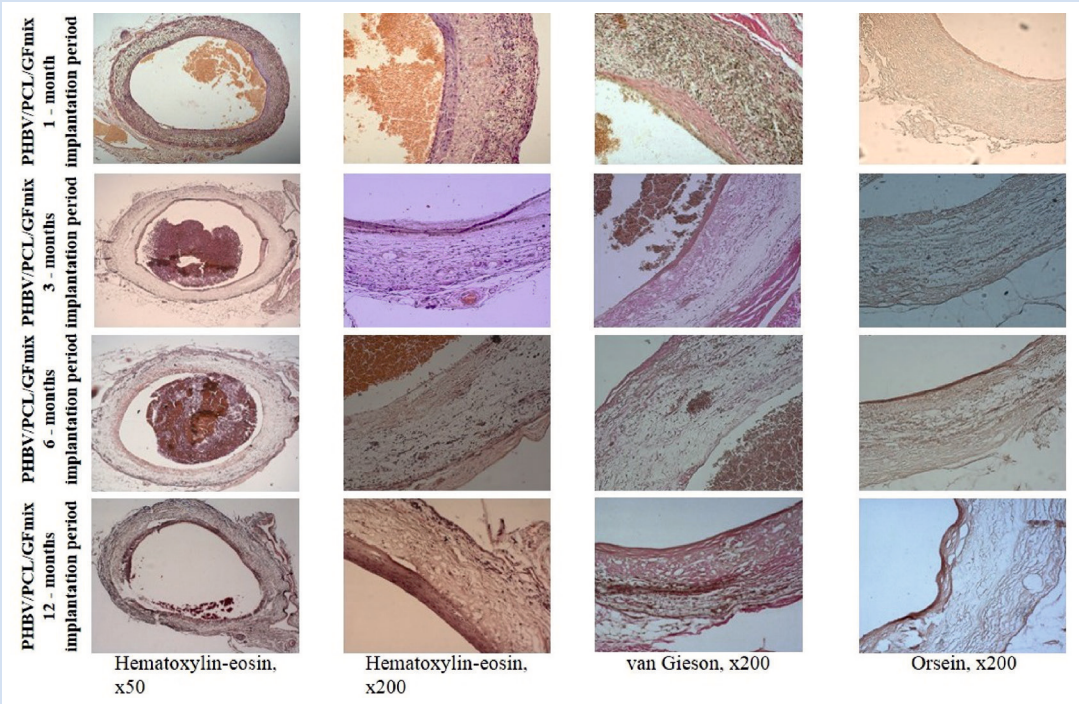


Figure 3. Histological examination of the PHBV/PCL vascular grafts (1.5 mm diameter) with incorporated bioactive factors (VEGF, bFGF, and SDF-1 α) implanted into the rat abdominal aorta at 1, 3, 6, and 12 months

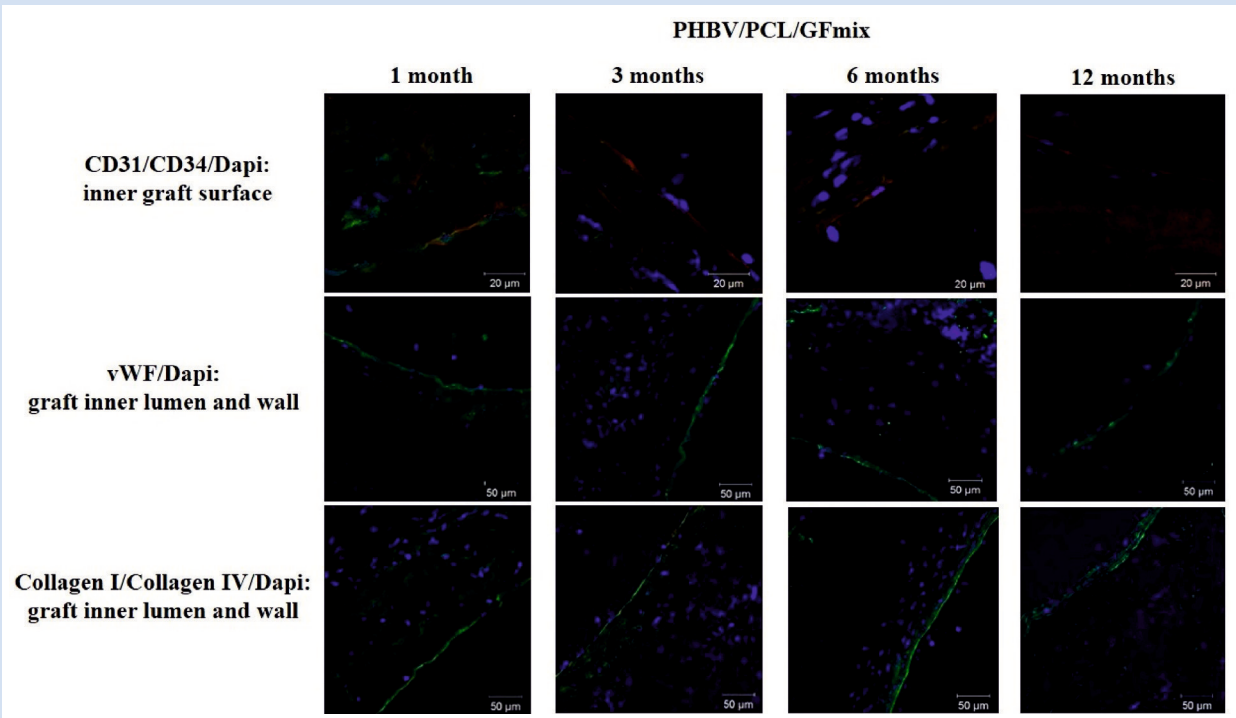


Figure 4. Immunofluorescent examination of the PHBV/PCL vascular grafts (1.5 mm diameter) with incorporated bioactive factors (VEGF, bFGF, and SDF-1 α) implanted into the rat abdominal aorta at 1, 3, 6, and 12 months. vWF staining of endothelial cells (green, x200); CD31 staining of mature endothelial cells (red, x630) and CD34 staining of endothelial progenitor cells (green, x630); DAPI staining of nuclei (blue); collagen IV (green, x200) and collagen I (red, x200) staining of extracellular matrix

of 15) had thrombi almost occluding the entire graft lumen after the 12-months implantation period. These grafts had reduced wall cellularity, no endothelium and none calcium crystal deposits (Fig. 5). However, 66.7% of the PHBV/PCL grafts (10 out of 15) were patent (Fig. 1), but 33.3% of them (5 out of 15) had moderate granulomatous wall inflammation, accompanied by a large number of foreign cell bodies,

which, however, did not lead to the narrowing of the graft lumen and preventing of the neointima formation, compared to polycaprolactone used for manufacturing a tubular biodegradable scaffold [7]. Due to moderate granulomatous wall inflammation, the cellularity of the non-modified graft walls was visually higher than those in the GFmix grafts. Therefore, the difference in the number of cells in the non-modified and modified

graft walls suggests the absence of any advantages associated with the non-modified substitutes, but, vice versa, states the problem of an unfavorable cellular response to their implantation. The semilunar neointimal layer covered with endothelial cells was found in all grafts (Fig. 1). Neointimal hypertrophy was observed only in the areas with calcium deposits (Fig. 1). Anterior wall aneurisms were found in 13.3% of the grafts (2 out of 15) after their explantation.

All animals from the PHBV/PCL/GFmix group survived up to the end of the experiment. Histological and immunohistochemical studies of the explanted specimens reported that 93.33% of the PHBV/PCL/GFmix grafts (14 out of 15) were absolutely patent (Fig. 2). However, 1 graft had an obturating recanalized thrombus occluding the graft lumen. The cellularity of the graft walls was moderate and more pronounced in the outer 2/3 of the walls. There were no cases of granulomatous wall inflammation, compared to the non-modified specimens (Fig. 2).

The inner surface of the PHBV/PCL/GFmix grafts was covered with a thin neointimal layer with a monolayer formed by mature endothelial cells CD31+, CD34-, vWF+ (Fig. 4), whereas an endothelial layer on the inner surface of the PHBV/PCL grafts was intermittent and contained both mature endothelial cells CD31+, CD34-, vWF+ and cells with the transitional phenotypes CD31+, CD34+, vWF+. It suggested that the last endothelial layer was instable and was constantly renewing (Fig. 4). The subendothelial layer of collagen type IV as well as type I and IV collagen fibers were found in the graft walls and outer capsules of the grafts from both groups (Fig. 2, 4). There were no elastin fibers found at 12 months (Fig. 1, 3).

3 months after the implantation, the deposits of the amorphous and crystalline calcium were first determined in the PHBV/PCL grafts, regardless of the presence or absence of the modification. Thus, 46.7% of the patent PHBV/PCL grafts (7 out of 15) had amorphous and crystalline calcium foci under the neointimal layer: from single foci to up to 1/2 of the graft circumference (Fig. 5). One small focus was detected only in 6.7% (1 out of 15) of the studied specimens, while extended deposits up to 1/6 to 1/2 of the graft circumference were found in 40.0% of the studied grafts (6 out of 15). The focal deposits of fine-grained crystals of calcium have been determined in 20.0% of the PHBV/PCL/GFmix grafts (3 out of 15) (Fig. 5). 80.0% of the grafts (12 out of 15) were free of the calcium deposits.

In order to determine the possible pathway of the graft calcification, all grafts with calcium deposits were further divided into 2 groups either with the predominant Ca deposits in the zone of anastomoses propagating to the central part of the graft wall or uniform Ca deposits along the entire length of the graft, including anastomoses. Only one graft (6.7%, 1 out of 15) had calcium-enriched anastomosis zone, whereas 40.0% of the studied grafts (6 out of 15) had uniform distribution of Ca throughout the entire length of the graft. Importantly, 4 patent (26.7%) and 4 thrombosed (26.7%) grafts did not have any calcium deposits.

6 months after the implantation, there were no calcium deposits in the failed grafts (20.0% of the total number, 3 out of 15) and in 20.0% of the patent PHBV/PCL grafts (3 out of 15). 60.0% (9 out of 15) of the non-modified grafts demonstrated the deposits of calcium crystals, semilunar or rounded, spread up to 1/10 - 1/2 of

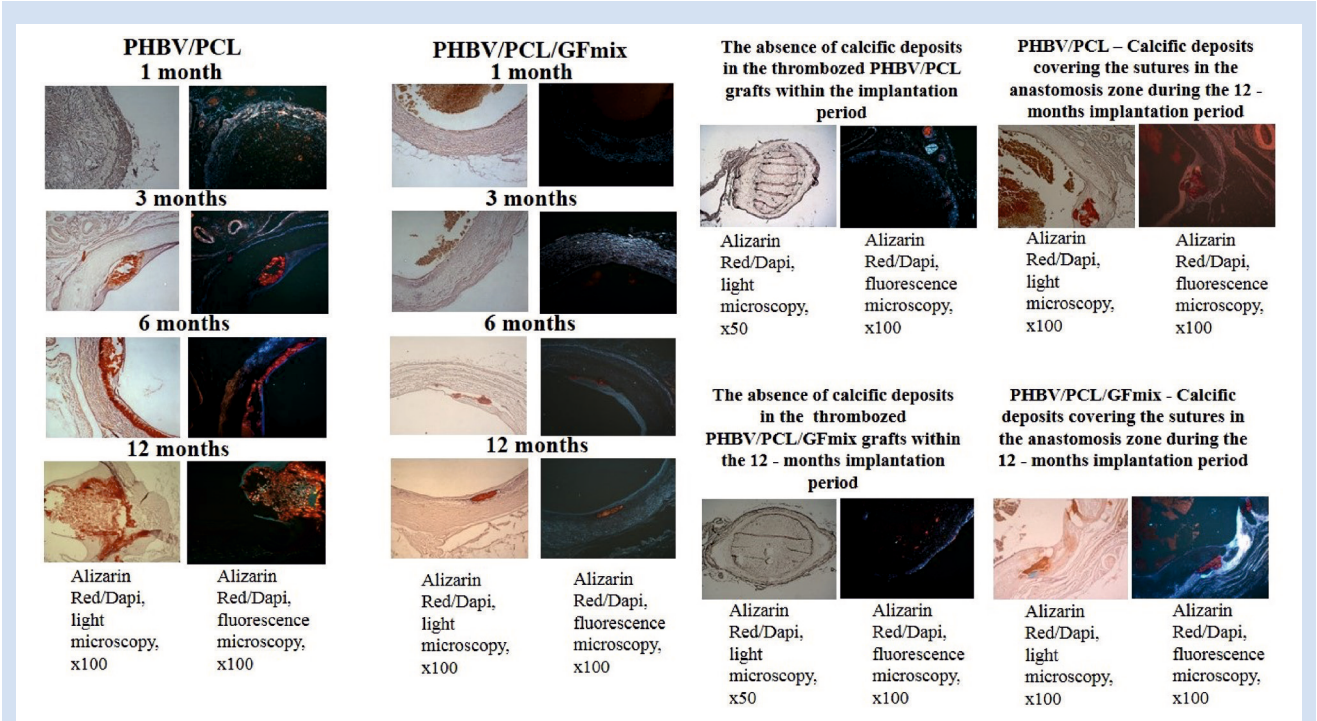


Figure 5. Light and fluorescence microscopy of the non-modified PHBV/PCL vascular grafts and PHBV/PCL vascular grafts with incorporated bioactive factors after combined alizarin red S and DAPI staining for calcium (red) and nuclei (blue), respectively

the graft circumference (Fig. 5). Nevertheless, calcium deposits in the anastomosis zone and around the suture material prevailed in 13.3% (2 out of 15) of the studied grafts, whereas calcium deposits throughout the graft length were found in 46.7% of the PHBV/PCL grafts (7 out of 15).

There were no Ca deposits in 20.0% of the explanted PHBV/PCL/GFmix grafts (3 out of 15) within 6 months after the implantation. 80.0% of the grafts had calcific walls and anastomoses. The more pronounced calcification of the anastomosis zones was found in 13.3% of the PHBV/PCL/GFmix grafts (2 out of 15), including Ca deposits around the suture material (Fig. 5). 66.7% of the grafts (10 out of 15) had uniform calcification throughout the entire length and in the zones of anastomoses. Importantly, one small Ca site in the graft wall was detected in 46.7% of the studied grafts (7 out of 15), and two or more foci, or the distribution of crystalline calcium up to 1.8 of the graft circumference was determined in 33.3% of the PHBV/PCL/GFmix grafts (5 out of 15). Thus, the grafts with single Ca foci prevailed in the modified group within 6 months after the implantation.

12 months after the implantation, the failed grafts did not have any signs of calcification among the PHBV/PCL grafts. Large-grained crystals of calcium were detected in all patent grafts (Fig. 5): 13.3% of the grafts (2 out of 15) had one large focus of crystalline calcium underneath the neointimal layer, and 53.3% of the grafts (8 out of 15) had semilunar deposits of crystalline calcium from 1/8 to 1/2 of the graft circumference, or multiple individual foci along the entire circumference under the neointimal layer. 26.7% of the grafts (4 out of 15) had large Ca deposits in the anastomosis zones, whereas 40.0% of the grafts (6 out of 15) had heavy calcification throughout the entire length of the grafts, including anastomoses.

There were no signs of calcification in 26.7% of the patent PHBV/PCL/GFmix grafts (4 out of 15) and in 6.67% of the failed PHBV/PCL/GFmix grafts (1 out of 15) within 12 months after the implantation. Two patent grafts without any signs of the wall calcification had Ca deposits mainly around the suture material in the anastomosis zones (Fig. 5). 66.7% patent PHBV/PCL/GFmix grafts (10 out of 15) had crystalline Ca located underneath the neointimal layer (Fig. 5). The size and extent of the calcium deposits varied significantly from single small foci to the severe calcification throughout the entire graft length. One small focus was found in 26.7% of the grafts (4 out of 15), whereas 40.0% of the PHBV/PCL/GFmix grafts (6 out of 15) had several and large deposits.

The layered cutting performed in 26.7% of the PHBV/PCL/GFmix grafts (4 out of 15) allowed tracing the pattern of calcium distribution from the anastomosis zone, where calcium deposits were mostly accumulated, to the center of the graft, where

they were mostly represented by single small foci located under the neointimal layer. However, it was impossible to determine the vector of Ca spreading into the graft stratum in 40.0% of the PHBV/PCL/GFmix grafts as the calcium deposits were almost identical in various parts of the grafts, ranging from single foci to insignificant deposits of amorphous Ca throughout the entire graft length.

Scanning electron microscopy of the inner graft surface was performed to assess endothelialization of the explanted vascular grafts with 1.5 mm. 1 month after the implantation, the PHBV/PCL/GFmix grafts had more pronounced endothelialization of the inner surface, covering almost the entire studied area. Importantly, there were no exposed areas of the polymer surface, as in the PHBV/PCL grafts. 3 months after the implantation, a continuous endothelial lining covered the entire inner surface of the GFmix grafts was observed. Its integrity preserved until the end of the experiment. The endothelial lining of the non-modified grafts appeared only within 6 months after the implantation and was equal to that in the PHBV/PCL/GFmix grafts. However, the degree and uniformity of the endothelial lining in the area of anastomoses were higher in the PHBV/PCL/GFmix grafts since they were similar to the inner surface of the adjacent segments of the native aorta (Fig. 6).

The experiment suggested that calcification developed only in the patent grafts. It means that blood, being a biological medium saturated with cells and calcium, and the blood flow, supports and / or provokes the development of calcification processes. This assumption is further supported by the fact that the failed non-modified and modified PHBV/PCL grafts did not have any calcium deposits.

To confirm this assumption that blood as a biological medium and blood flow capable to mediate mechanotransduction trigger the development of prosthesis calcification after its implantation into the vascular bed, additional studies were conducted to detect calcium in the samples of non-woven matrices implanted subcutaneously for a 12-months period (Fig. 7). Therefore, we analyzed the explanted samples of the non-woven PHBV/PCL matrices with incorporated VEGF, bFGF and SDF-1a. The tissue reaction to the subcutaneous implantation of these matrices has been previously discussed in [6]. In addition, we used other vascular graft samples with 2 mm diameter containing VEGF, bFGF, SDF-1a which were previously implanted for a 12-months period in our previous experiments [2, 3] to assess the impact of the modification approach of biodegradable vascular grafts on their calcification. These samples were additionally stained with alizarin red and DAPI and subjected to fluorescence microscopy (Fig. 7).

We found that there were no calcium deposits in the samples of non-woven matrices implanted subcutaneously within the 12-months period (Fig. 7).

Despite the modification approach, calcium crystals were found in all explanted samples of the PHBV/PCL vascular grafts of 2 mm in diameter. The calcium crystals were mainly located under the neointimal layer and around the suture material (Fig. 7).

Thus, the incorporation of the growth factors and chemoattractant molecules into the biodegradable tubular scaffolds, at least in an isolated form, does not provoke calcification processes that starts in the graft wall after their implantation into the vascular bed of

small laboratory animals. A key role of the blood flow in the initiation of calcification processes is indirectly evidenced by the results of the 12-month subcutaneous implantation of the same matrices and the absence of any Ca deposits in the failed grafts.

Discussion

Rapid endothelization, the formation of smooth muscle cells and a large number of cells that produce an intercellular matrix are the decisive factors that ensure

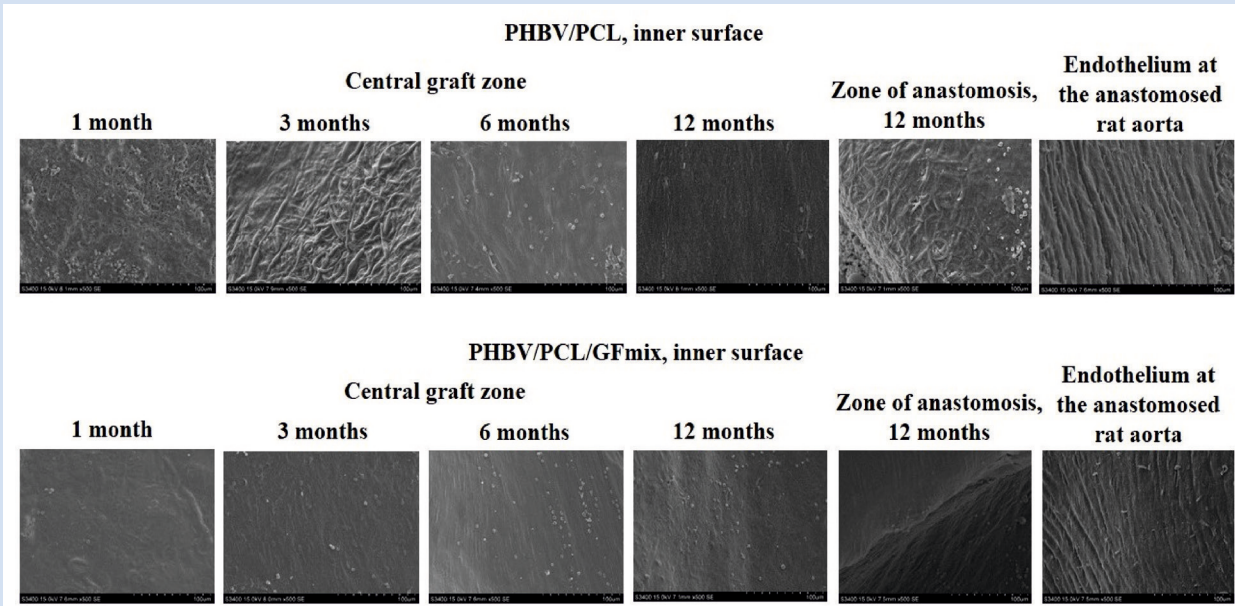


Figure 6. Scanning electron microscopy of the luminal surface of the non-modified PHBV/PCL vascular grafts and PHBV/PCL vascular grafts with incorporated bioactive factors along with an adjacent aortic segment, x500

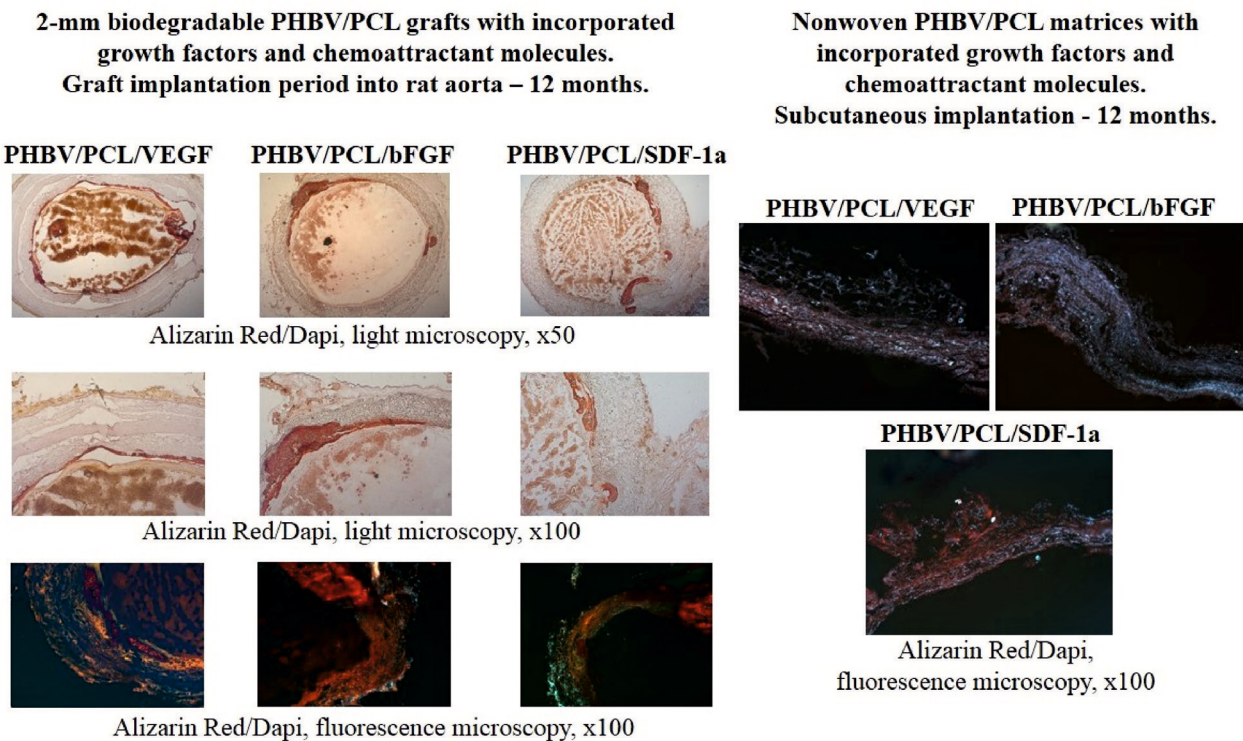


Figure 7. Light and fluorescence microscopy of 2 mm diameter PHBV/PCL vascular grafts with incorporated bioactive factors upon 12-month intraaortic and subcutaneous implantation. Combined alizarin red S and DAPI staining for calcium (red) and nuclei (blue), respectively

high primary patency of vascular grafts [8, 9, 10]. Importantly, the PHBV/PCL/GFmix grafts were 100% patent within the 12-months implantation period. GFmix contributes to the active sticking of precursor cells from the bloodstream to the inner surface of the grafts, which led to the formation of the mature endothelial cell layer within the 3-months implantation period. There was no granulomatous wall inflammation in the PHBV/PCL/GFmix grafts. However, the cellularity of the grafts was inferior to the non-modified substitutes, which may be explained with the increased nanostructure of the inner graft surface and limited cell migration into the thickness of the tubular scaffolds. The similar reason could affect the absence of a visible difference in the formation of the connective tissue in the modified and non-modified grafts represented by type I and IV collagens. The total patency of the PHBV/PCL/GFmix vascular grafts within the 12-months implantation period was 93.33% due to the stable endothelization of the inner graft surface *in situ*. 12 months after the implantation of the non-modified PHBV/PCL vascular grafts, there were signs of endothelial layer desquamation and endothelial population renewal with moderate granulomatous wall inflammation observed in 33.3% of the grafts, which resulted in the preservation of the primary patency in 66.7% of the PHBV/PCL grafts.

Pathological calcification of the cardiac structures is one of the main challenges of modern medicine. Despite the fact that the mechanisms underlying these processes are poorly understood [11], researchers agree that the initiating factors of calcification include endothelial dysfunction, inflammatory reactions and oxidative stress, leading to remodeling and mineralization of cardiac structures [12, 13]. Recent studies have shown that cardiovascular calcification is triggered through the activation of cellular processes in the presence of an uncontrolled pathological environment that cannot be reproduced in the *in vitro* models. Therefore, it limits the opportunities to investigate the cause-effect relationships, mostly studied by the endpoints of the affected tissues [14, 15]. Smooth muscle cells are considered to be the main source of origin of osteogenic cells in calcified vascular lesions [16]. Other data indicate that the occurrence of ectopic medial calcifications is associated with adventitious cells [17]. Vessel and valve endothelial cells serve as a cellular barrier between the blood and the main tissue components, but participate in the endothelial-mesenchymal transition, playing a key role in tissue fibrosis and calcification [18]. *In vitro* and *ex vivo* studies have established the involvement of inflammation in the calcification of both valves and vessels [19, 20]. Calcification in these tissues follows the accumulation of macrophages, and its final stage is accompanied by the induction during inflammation [14]. Importantly, a new concept suggesting that

progenitor cells circulating in the blood under certain conditions can exhibit their osteogenic potential and promote intimal [21] and valvular calcification [22] has recently emerged. It was shown that with increasing progression of aortic valve stenosis, the number of circulating osteocalcin-positive endothelial progenitor cells (CD34+ / OCN+) increased with their subsequent accumulation in the calcified aortic valve tissue [22]. Thus, this cascade results in the deposition of calcium, primarily in the zones with critical stress [14].

The hypothesis of mechanical stress, as a factor contributing to the onset of calcification, has been confirmed in several studies indicating that the accumulation of calcium deposits is mainly associated with the areas with increased stress experienced by tissues during functioning under pulsatile flow [23]. Similar patterns have been described both in clinical studies [14] and in *in vitro* studies [24]. However, some researchers state that dynamic stress promotes the development of calcification, but it is not its primary cause [13]. Suture material may be considered an additional factor contributing to the calcification of prosthetic substitutes [25], which in our experiments was not used for subcutaneous implantation of the non-woven matrices, but was used for placing anastomoses during the implantation of biodegradable vascular grafts. Thus, calcification of both cardiac structures and implanted devices is more likely to be the end-product of cellular processes and resultant stresses under pulsatile flow.

The comparative analysis of the nature and prevalence of calcification of the non-modified and modified graft walls, almost a third of the explanted grafts showed that the onset of calcification processes was triggered by anastomoses and surgical suture material. There were no differences in the severity of Ca deposits in the various zones among 40% of the grafts. However, more severe calcification prevailed in the non-modified grafts. 53.3% of the grafts had semilunar crystalline calcium deposits located beneath the neointima and occupied almost half of circumference of the graft wall.

The absence of calcification in both, the non-woven PHBV/PCL matrices during subcutaneous implantation and thrombosed biodegradable vascular grafts, confirms the assumption that blood being an aggressive biological medium and pulsatile flow provoke calcification of the implanted grafts. An additional factor that may also contribute to the onset of the graft wall calcification is the process of biodegradation accompanied by the activation of cells of the monocyte-macrophage system, which are actively involved in the processes of developing inflammatory response, for example, granulomatous inflammation. Graft wall biodegradation of the thrombosed and patent PHBV/PCL vascular grafts is associated with the activity of cells of the monocyte-macrophage system and does not

reliant on the presence or absence of blood flow. Therefore, the absence of Ca deposits in the thrombosed grafts indicates that cellular reactions accompanying biodegradation processes are not involved in the onset and maintenance of calcification processes.

Conclusion

Thus, the growth factors and chemoattractant molecules incorporated into the 1.5 mm biodegradable PHBV/PCL vascular grafts preserve their biological activity in the grafts after their implantation into the vascular bed of laboratory animals. Promising effects of the GFmix impact on the cellular response during remodeling of the vascular tissue in situ was confirmed by the high primary patency of the PHBV/PCL/GFmix grafts within the 12-months implantation period as well as complete formation of the newly formed vascular tissues in the absence of any signs of granulomatous inflammation and a certain decrease in the rate and severity of calcification.

Conflict of interest

L.V. Antonova declares that there are no conflicts

of interest related to this article. V.V. Sevostyanova declares that there are no conflicts of interest related to this article. A.V. Mironov declares that there are no conflicts of interest related to this article. E.O. Krivkina declares that there are no conflicts of interest related to this article. E.A. Velikanova declares that there are no conflicts of interest related to this article. V.G. Matveeva declares that there are no conflicts of interest related to this article. T.V. Glushkova declares that there are no conflicts of interest related to this article. Ya.L. Elgudin declares that there are no conflicts of interest related to this article. L.S. Barbarash declares that there are no conflicts of interest related to this article.

Funding

The study was supported under the fundamental research program of the Siberian Branch of the RAS, Research Projects № 0546-2015-0011 «Pathogenetic rationale for developing novel cardiovascular implants made from biocompatible materials using patient-centered approach with computational modeling, tissue engineering and genomic predictors».

Information about authors

Antonova Larisa V., PhD, the Head of the Laboratory of Cell Technologies, Federal State Budgetary Institution «Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases», Kemerovo, Russian Federation.

Sevostyanova Viktoria V., PhD, researcher at the Laboratory of Cell Technologies, Federal State Budgetary Institution «Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases», Kemerovo, Russian Federation.

Mironov Andrey V., research assistant at the Laboratory of Cell Technologies, Federal State Budgetary Institution «Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases», Kemerovo, Russian Federation.

Krivkina Evgenia O., research assistant at the Laboratory of Cell Technologies, Federal State Budgetary Institution «Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases», Kemerovo, Russian Federation.

Velikanova Elena A., PhD, researcher at the Laboratory of Cell Technologies, Federal State Budgetary Institution «Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases», Kemerovo, Russian Federation.

Matveeva Vera G., PhD, senior researcher at the Laboratory of Cell Technologies, Federal State Budgetary Institution «Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases», Kemerovo, Russian Federation.

Glushkova Tatyana V., PhD, researcher at the Laboratory of Novel Biomaterials, Federal State Budgetary Institution «Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases», Kemerovo, Russian Federation.

Elgudin Yakov L., MD, PhD, Assistant Professor, Surgery, Case Western Reserve University School of Medicine, Cleveland, Ohio, United States of America; Chief, Division of Cardiothoracic Surgery Louis Stokes Cleveland VA Medical Center Cleveland, Ohio, United States of America.

Barbarash Leonid S., PhD, Professor, Academician of the RAS, chief researcher, Federal State Budgetary Institution «Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases», Kemerovo, Russian Federation.

Authors contribution

ALV – analysis of the results, manuscript writing.

SVV – fabrication of vascular grafts using electrospinning.

VEA – immunofluorescent analysis of the explanted grafts.

MVG – immunofluorescent analysis of the explanted grafts.

GTV – scanning electron microscopy.

MAV – grafts implantation.

KEO – histological assessment of the explanted grafts.

EYaL – analysis of the results.

BLS – interpretation of the findings and manuscript writing.

REFERENCES

1. Tara S., Rocco K.A., Hibino N., Sugiura T., Kurobe H., Breuer C.K. et al. Vessel bioengineering. *Circ J.* 2014; 78(1): 12–9.
2. Antonova L.V., Seifalian A.M., Kutikhin A.G., Sevostyanova V.V., Matveeva V.G., Velikanova E.A. et al. Conjugation with RGD peptides and incorporation of vascular endothelial growth factor are equally efficient for biofunctionalization of tissue-engineered vascular grafts. *International Journal of Molecular Sciences* 2016; 17(11): 1920. doi:10.3390/ijms17111920.

3. Sevostyanova V.V., Matveeva V.G., Antonova L.V., Velikanova E.A., Shabaev A.R., Senokosova E.A. et al. Constructing a Blood Vessel on the Porous Scaffold Modified with Vascular Endothelial Growth Factor and Basic Fibroblast Growth Factor. AIP Conference Proceedings. 2016; 1783(1): 020204. doi: 10.1063/1.4966498.
4. Antonova L.V., Krivkina E.O., Sevostyanova V.V., Velikanova E.A., Matveeva V.G., Mironov A.V. et al. Efficiency of using bioactive molecules in creation of functional biodegraded vascular grafts of small diameter. Siberian Medical Review. 2017;(6): 85-93. DOI: 10.20333/2500136-2017-6-85-9 (in Russian).
5. Glushkova T.V., Sevostyanova V.V., Antonova L.V., Klyshnikov K.Y., Ovcharenko E.A., Sergeeva E.A. et al. Biomechanical remodeling of biodegradable small-diameter vascular grafts in situ. Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs. 2016; 18(2):99-109. (in Russian).
6. Nasonova M.V., Shishkova D.K., Antonova L.V., Sevostyanova V.V., Kudryavtseva Y.A., Barbarash O.L. et al. Subcutaneous Implantation of Poly(3-hydroxybutyrate-co-3-hydroxyvalerate) and Poly(ϵ -caprolactone) Scaffolds Modified with Growth Factors. Sovremennye tehnologii v medicine. 2017; 9(2): C 7-18. (in Russian)
7. Matveeva V.G., Antonova L.V., Sevost'yanova V.V., Velikanova E.A., Krivkina E.O., Glushkova T.V. et al. Modification by RGD-peptides of vascular grafts of small diameter from polyparolactone: experimental study results. Kompleksnye problemy serdechno-sosudistykh zabolevanij. 2017. (3): 13-24 (in Russian).
8. Ren X., Feng Y., Guo J., Wang H., Li Q., Yang J. et al. Surface modification and endothelialization of biomaterials as potential scaffolds for vascular tissue engineering applications. Chem Soc Rev. 2015; 44(15): 5680-742.
9. Kurobe H., Maxfield M.W., Tara S., Rocco K.A., Bagi P.S., Yi T. et al. Development of small diameter nanofiber tissue engineered arterial grafts. PLoS One. 2015; 10(4): e0120328.
10. Chong D.S., Lindsey B., Dalby M.J., Gadegaard N., Seifalian A.M., Hamilton G. Luminal surface engineering, 'micro and nanopatterning': potential for self endothelialising vascular grafts? Eur J Vasc Endovasc Surg. 2014; 47(5): 566-76.
11. d'Arcy J.L., Prendergast B.D., Chambers J.B., Ray S.G., Bridgewater B. et al. Valvular heart disease: the next cardiac epidemic. Heart 2011; 97(2): 91-93. doi: 10.1136/hrt.2010.205096.
12. Farzaneh-Far A., Proudfoot D., Shanahan C. Weissberg P.L. Vascular and valvar calcification: recent advances. Heart 2001; 85: 13-17. doi: 10.1136/heart.85.1.13.
13. Schoen F.J., Levy R.J. Calcification of Tissue Heart Valve Substitutes: Progress Toward Understanding and Prevention. Ann Thorac Surg 2005; 79: 1072-80. doi: 10.1016/j.athoracsur.2004.06.033.
14. New S.E., Aikawa E. Role of extracellular vesicles in de novo mineralization: an additional novel mechanism of cardiovascular calcification. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2013; 33(8): 1753-8. doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.110.234146.
15. Goettsch C., Hutcheson J.D., Aikawa E. MicroRNA in cardiovascular calcification: focus on targets and extracellular vesicle delivery mechanisms. Circ Res 2013; 112(7): 1073-84.
16. Leopold J.A. Vascular calcification: mechanisms of vascular smooth muscle cell calcification. Trends Cardiovasc Med. 2015; 25(4): 267-74. doi: 10.1016/j.tcm.2014.10.021.
17. Bujan J., Bellh J.M., Sabater C., Jurado F., Garcia-Hondurilla N., Dominguez B. et al. Modifications induced by atherogenic diet in the capacity of the arterial wall in rats to respond to surgical insult. Atherosclerosis 1996; 122(2): 141-52.
18. Bostrom K.I., Rajamannan N.M., Towler D.A. The regulation of valvular and vascular sclerosis by osteogenic morphogens. Circ Res 2011; 109(5): 564-577. doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.110.234278.
19. Tintut Y., Patel J., Parhami F., Demer L.L. Tumor necrosis factor- α promotes in vitro calcification of vascular cells via the cAMP pathway. Circulation 2000; 102(21): 2636-42. doi.org/10.1161/01.CIR.102.21.2636.
20. Cote N., Mahmut A., Bosse Y., Couture C., Pagé S., Trahan S. et al. Inflammation is associated with the remodeling of calcific aortic valve disease. Inflammation 2013; 36(3): 573-581. doi.org/10.1007/s10753-012-9579-6.
21. Fadini G.P., Rattazzi M., Matsumoto T., Asahara T., Khosla S. Emerging role of circulating calcifying cells in the bone-vascular axis. Circulation 2012; 125(22): 2772-81. doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.090860.
22. Gossel M., Khosla S., Zhang X., Higano N., Jordan K.L., Loeffler D. et al. A. Role of circulating osteogenic progenitor cells in calcific aortic stenosis. J. Am Coll Cardiol 2012; 60(19): 1945-1953. doi.org/10.1016/j.jacc.2012.07.042.
23. Cottignoli V., Cavarretta E., Salvador L., Valfré C., Maras A. Morphological and Chemical Study of Pathological Deposits in Human Aortic and Mitral Valve Stenosis: A Biomineralogical Contribution. Patholog Res Int. 2015; 2015: 342984. doi: 10.1155/2015/342984.
24. Pettenazzo E., Deiwick M., Thiene G., Molin G., Glasmacher B., Martignago F. et al. Dynamic in vitro calcification of bioprosthetic porcine valves evidence of apatite crystallization. The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery 2001; 121(3): 500-509. doi: 10.1067/mtc.2001.112464.
25. Kudryavtseva Ju.A., Nasonova M.V., Akent'eva T.N., Burago A.Ju., Zhuravleva I.Ju. The role of suture material in the calcification of cardiovascular bioprosthesis. Kompleksnye problemy serdechno-sosudistykh zabolevanij. 2013; 4: 22-27 (in Russian).

To cite: L.V. Antonova, V.V. Sevostyanova, A.V. Mironov, E.O. Krivkina, E.A. Velikanova, V.G. Matveeva, T.V. Glushkova, Ya.L. Elgudin, L.S. Barbarash. In situ vascular tissue remodeling using biodegradable tubular scaffolds with incorporated growth factors and chemoattractant molecules. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2018; 7 (2): 25-36. DOI: 10.17802/2306-1278-2018-7-2-25-36

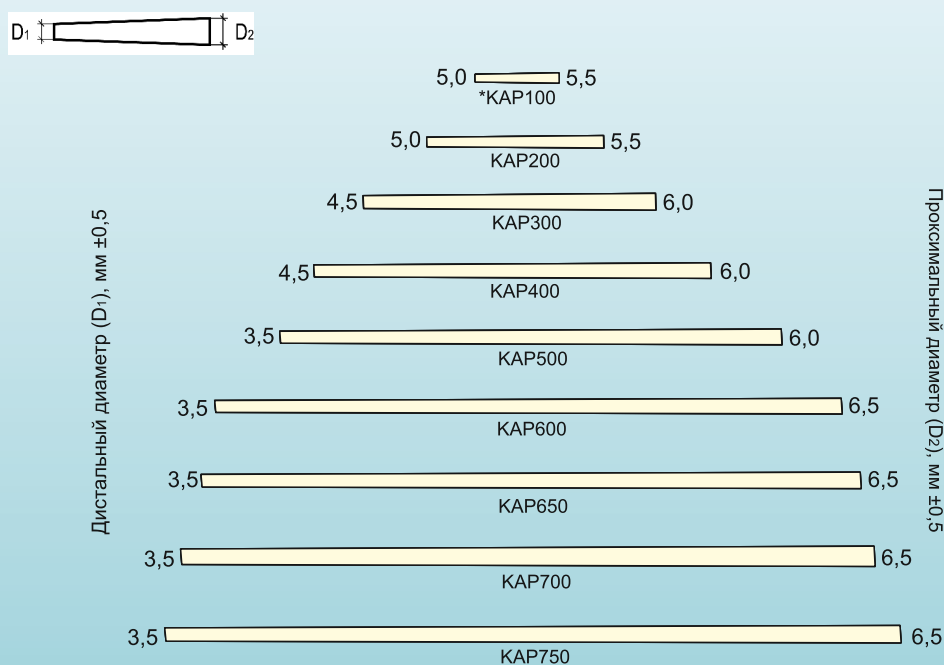
“КемАнгиопротез” - единственный в мире протез кровеносного сосуда из ткани животного происхождения, используемый для постоянного замещения сегментов сосудистого русла при инфраингвинальных реконструкциях.

Широко используются в хирургической практике с 1993 года.

Сохранение архитектоники естественного сосуда

“КемАнгиопротез” - часть внутренней грудной артерии крупного рогатого скота, обработанной эпоксисоединением. Для получения требуемой длины ксенопротезы сосудов изготавливают из одного, двух или трех сегментов артерий.

Типоразмеры для заказа



*KAP100 - номер по каталогу, где 100 номинальная длина протеза (мм).

1. Барбараш Л.С., Криковцов А.С., Журавлева И.Ю. «Биологические протезы артерий». - Кемерово: Кемеровский полиграфкомбинат, 1996г. - с. 208.
2. Барбараш Л.С., Иванов С.В., Журавлева И.Ю., Ануфриев А.И., Казачек Я.В., Кудрявцева Ю.А., Зинец М.Г., «12-летний опыт использования биопротезов для замещения инфраингвинальных артерий», Ангиология и сосудистая хирургия том 12 №3/2006, с. 91-97.
3. Сафонов В.А., Ганичев А.Ф., Ким И.Н., Худашов В.Г., Яковлев Д.О., Алттарев А.С., Лукьяненко М.Ю., «Опыт применения сосудистых биопротезов «КемАнгиопротез» в реконструктивной хирургии магистральных артерий нижних конечностей». Ангиология и сосудистая хирургия том 15 №2/2009, с. 103-106.
4. Золкин В.Н., Тищенко И.И., Максимов Н.В., Коротков И.Н., «Результаты использования биопротезов при инфраингвинальных реконструкциях у пациентов с критической ишемией», Ангиология и сосудистая хирургия том 19 №2/2013 (приложение), с. 129-130.
5. Суковатых Б.С., Беликов Л.Н., Родионов О.А., Родионов А.О., Болوماتов Н.В., «Сравнительная эффективность синтетического и биологического протезов в подмышечно-бедренной позиции при лечении критической ишемии нижних конечностей», Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова, том 12 №1/2017, с. 32-36.
6. Суковатых Б.С., Беликов Л.Н., Сидоров Д.В., «Оценка эффективности биологического и синтетического протезов при бедренно-подколенном шунтировании ниже щели коленного сустава», Ангиология и сосудистая хирургия том 21 №4/2015 (приложение).



УДК 616.126.42

DOI 10.17802/2306-1278-2018-7-2-38-49

НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ И ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ МЕТОДИКИ СОХРАНЕНИЯ ПОДКЛАПАННЫХ СТРУКТУР ПРИ КОРРЕКЦИИ МИТРАЛЬНЫХ ПОРОКОВ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ БИОПРОТЕЗОВ

Ю.Н. Одаренко[✉], Н.В. Рутковская, С.Г. Кокорин, А.Н. Стасев, Л.С. Барбараш

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Сосновый бульвар, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002

Основные положения

- Данное исследование подтвердило эффективность методики сохранения подклапанных структур при протезировании митрального клапана как в ближайшем, так и в отдаленном послеоперационном периодах.
- Применение биопротезов, благодаря их конструктивным особенностям, позволяет выполнить имплантацию с максимальным сохранением хордального аппарата, минимизировав при этом риски развития осложнений, обусловленных ограничением подвижности створчатого аппарата сохраненными структурами и обеспечить физиологичность внутрисердечных потоков крови.

Цель

Оценить непосредственные и отдаленные результаты использования методики сохранения подклапанных структур при коррекции митральных пороков с применением биопротезов.

Материалы и методы

В период с 2001 по 2009 гг. 304 пациентам было выполнено первичное протезирование митрального клапана (МК) с применением биопротезов. Пациенты разделены на две группы: в 47% случаев ($n = 142$) структуры МК были сохранены в различном объеме – группа I, в остальных случаях ($n = 162$) оперативные вмешательства выполнены с полным иссечением структур МК – группа II. С целью объективизации эффективности клапансберегающей методики у части пациентов I ($n = 75$) и II ($n = 40$) групп до коррекции порока и в раннем послеоперационном периоде выполняли инвазивную оценку состояния центральной гемодинамики методом термодилуции при помощи легочного четырехпросветного катетера Swan-Ganz.

Результаты

Госпитальная летальность в I группе пациентов составила 1,4% ($n = 2$), во II – 4,3%. Среди причин госпитальных летальных исходов превалировала острая левожелудочковая недостаточность. При оценке непосредственных результатов протезирования МК было установлено, что использование методики сохранения подклапанных структур, независимо от преобладающего гемодинамического варианта порока, позволяет обеспечить оптимальную динамику линейных и объемных показателей ЭхоКГ. Однако выраженность позитивных тенденций была значительно выше у пациентов с исходно превалирующей клапанной недостаточностью. При интерпретации данных эхокардиографии в отдаленном периоде наблюдения, в группе оперированных без иссечения хордального аппарата МК продемонстрирована большая стабильность результатов хирургической коррекции. Анализ показателей инвазивного мониторинга центральной гемодинамики позволил установить, что в случае полного сохранения подклапанных структур имели место более значительное снижение давления в малом круге кровообращения (среднее давление в легочной артерии, давление заклинивания легочных капилляров) и наибольший прирост сердечного индекса и выброса, при возможности сохранения лишь задней створки МК наблюдаемые изменения были менее отчетливы, в то время как в группе лиц, оперированных рутинным методом, продемонстрированы наихудшие непосредственные результаты протезирования.

Для корреспонденции: Одаренко Юрий Николаевич, e-mail: odarun3@mail.ru, тел. +7 (3842) 64-43-17; адрес: 650002, Россия, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6

Corresponding author: Odarenko Yuri, e-mail: odarun3@mail.ru, tel. +7 (3842) 64-43-17; address: Russian Federation, 650002, Kemerovo, 6, Sosnoviy Blvd.

Заключение

Результаты представленного исследования позволяют сделать вывод, что для улучшения непосредственных и отдаленных результатов митрального протезирования необходимо по возможности более полное сохранение хордального аппарата. При этом в качестве оптимального подхода для коррекции поражений МК следует рассматривать использование БП благодаря их конструктивным особенностям, позволяющим наиболее корректно выполнить имплантацию с сохранением подклапанных структур и обеспечить физиологичность внутрисердечных потоков крови.

Ключевые слова Митральный клапан • Подклапанные структуры • Протезирование

Поступила в редакцию: 25.02.18; поступила после доработки: 24.03.18, 08.04.18; принята к печати: 11.05.18

IMMEDIATE AND LONG-TERM OUTCOMES
AFTER BIOPROSTHETIC MITRAL VALVE REPLACEMENT
WITH THE PRESERVATION OF THE SUBVALVULAR APPARATUS

Yu.N. Odarenko✉, N.V. Rutkovskaya, S.G. Kokorin, A.N. Stasev, L.S. Barbarash

Federal State Budgetary Institution «Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases», 6, Sosnoviy Blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002

Highlights

- This study confirmed the effectiveness of subvalvular apparatus preservation during mitral valve replacement in the immediate and long-term postoperative periods.
- Bioprostheses due to their design may be implanted with the preservation of the chordal apparatus leading to decreased risks of developing complications commonly caused by restricted leaflet mobility and ensure the physiology of intracardiac blood flows.

Aim

To assess the immediate and long-term outcomes after bioprosthetic mitral valve replacement with the preservation of the subvalvular apparatus.

Methods

304 patients who underwent primary bioprosthetic mitral valve replacement in the period from 2001 to 2009 were included in the study. Patients were enrolled into two groups with either preserved subvalvular structures (Group 1. n = 142, 47%) or resected structures (Group 2, n = 162) during bioprosthetic mitral valve replacement. For the unbiased assessment of the efficiency of valve-preserving approach, randomly selected patients from Group 1 (n = 75) and Group 2 (n = 40) underwent preoperative and postoperative invasive monitoring of the central hemodynamics using the Swan-Ganz thermodilution catheter.

Results

In-hospital mortality was 1.4% (n = 2) in Group 1 and 4.3% in Group 2. The most common cause of death was acute left ventricular failure. We found that the preservation of subvalvular structures allows ensuring the optimal linear and volumetric echocardiography parameters in the immediate postoperative period, despite the hemodynamic profile of the defect. However, the positive effects were more pronounced in patients with more severe mitral regurgitation. Patients with preserved subvalvular structures had more durable surgical mitral valve replacement according to the echocardiographic findings in the long-term period. The invasive monitoring of central hemodynamics allowed determining that total subvalvular apparatus preservation was associated with more significant pressure decline in the pulmonary circulation (mean pulmonary arterial pressure and pulmonary capillary wedge pressure) and improved cardiac index and output. Posterior leaflet preservation was associated with less pronounced changes and patients who underwent routine mitral valve replacement had the worst intermediate outcomes.

Conclusion

The results of the presented study suggest that the preservation of subvalvular apparatus, unless otherwise indicated, is associated with improved immediate and

long-term outcomes after mitral valve replacement.

Keywords Mitral valve • Subvalvular apparatus • Valve replacement

Список сокращений

БП	– биопротез	СВ	– сердечный выброс
ДЗЛК	– давление закаливания легочных капилляров	СИ	– сердечный индекс
КДО	– конечно-диастолический объем	УО	– ударный объем
КСО	– конечно-систолический объем	ФВ	– фракция выброса
ЛА	– легочная артерия	ФК	– функциональный класс
ЛЖ	– левый желудочек	ХСН	– хроническая сердечная недостаточность
МК	– митральный клапан	ЭхоКГ	– эхокардиография
ОИМ	– острый инфаркт миокарда		

Введение

Протезирование митрального клапана (МК) является наиболее распространенным методом коррекции его приобретенных поражений. При этом поиск возможностей сохранения естественных резервов миокарда после выполнения оперативных вмешательств до сих пор не теряет актуальности.

К настоящему времени данные экспериментальных и клинических исследований убедительно демонстрируют, что использование клапансберегающей методики в хирургии митральных пороков представляется наиболее физиологичным подходом [1 – 3]. Однако морфологические изменения митрального комплекса, а также конструктивные особенности механических протезов клапанов сердца, к сожалению, далеко не всегда позволяют адекватно применить на практике данный метод [4 – 6].

Целью настоящей работы явилась оценка непосредственных и отдаленных результатов использования методики сохранения подклапанных структур при коррекции митральных пороков с применением биопротезов (БП).

Материал и методы

Дизайн исследования был одобрен Локальным этическим комитетом учреждения. Все пациенты до включения в исследование подписали письменное информированное согласие.

Более четверти века в Научно-исследовательском институте комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний (г. Кемерово) для коррекции приобретенных пороков сердца наряду с механическими клапанами используют каркасные эпокси-обработанные ксеноаортальные и ксеноперикардальные протезы. В период с 2001 по 2009 гг. в клинике НИИ первичное протезирование МК с применением БП «КемКор» и «ПериКор» выполнено 304 больным. В 47% случаев (n = 142) структуры МК были сохранены в различном объеме – группа I, в остальных случаях (n = 162) оперативные вмеша-

тельства проведены по рутинной методике с иссечением нативного клапана и его хордального аппарата – группа II. Краткая характеристика больных представлена в Табл. 1.

Пациенты обеих групп были сопоставимы по возрастному и гендерному признакам, количеству предшествующих вмешательств на МК и степени тяжести исходных нарушений системной гемодинамики, оцененной показателем функционального класса (ФК) хронической сердечной недостаточности (ХСН) по классификации NYHA. Вместе с тем, в I группе имел место меньший процент случаев массивного кальциноза митрального комплекса и его инфекционных поражений, что во многом и определило выбор техники хирургического вмешательства.

При отсутствии активного воспалительного процесса и кальцификации створок, а также грубых деформаций подклапанного аппарата, применяли методику имплантации протеза с максимально полным сохранением структур МК. В случаях выраженных изменений створок выполняли их резекцию, дополненную, при необходимости, декальцинацией с иссечением оторванных сухожильных хорд и папиллотомией гипертрофированных мышц.

После мобилизации клапанного аппарата подбирали необходимый размер БП с учетом ведущего гемодинамического синдрома. При хронической недостаточности МК использовали протезы 32 (n = 6) и 30 (n = 7) размеров, при стенозе – 28 (n = 27) и 30 (n = 78), при их сочетании – 30 (n = 24) размера. Манжету опорного каркаса прошивали П-образными швами с фиксацией нативных створок «на площадке» или их резецированных частей под фиброзным кольцом. Таким образом, опорная манжета ксенопротеза как бы «садилась» на фиброзное кольцо, а сохраненные подклапанные структуры надежно фиксировались стойками каркаса к миокарду левого желудочка (ЛЖ). Затем осуществляли имплантацию БП по принятой в клинике методике в супрааннулярную позицию (Рис. 1 а, б).

На дооперационном этапе возможности и предполагаемый объем сохранения подклапанных структур определяли на основании данных трансторакальной эхокардиографии (ЭхоКГ). Исследования выполняли на ультразвуковых системах экспертного класса (Philips, USA; Aloka-Prosound α 10, Япония) из стандартных доступов с синхронной записью ЭКГ. Для оценки морфометрических параметров и сократительной функции миокарда использовали традиционные режимы визуализации. После

выбора соответствующего режима сканирования и оптимизации положения датчика регистрировали линейные и объемные показатели ЛЖ, толщину его стенок и массу, фракцию выброса (ФВ), расчётное давление в легочной артерии (ЛА), а также гемодинамические характеристики нативного МК. После выполнения хирургических вмешательств динамику ЭхоКГ оценивали непосредственно перед выпиской пациентов из клиники и спустя год. При этом дополнительно исследовали

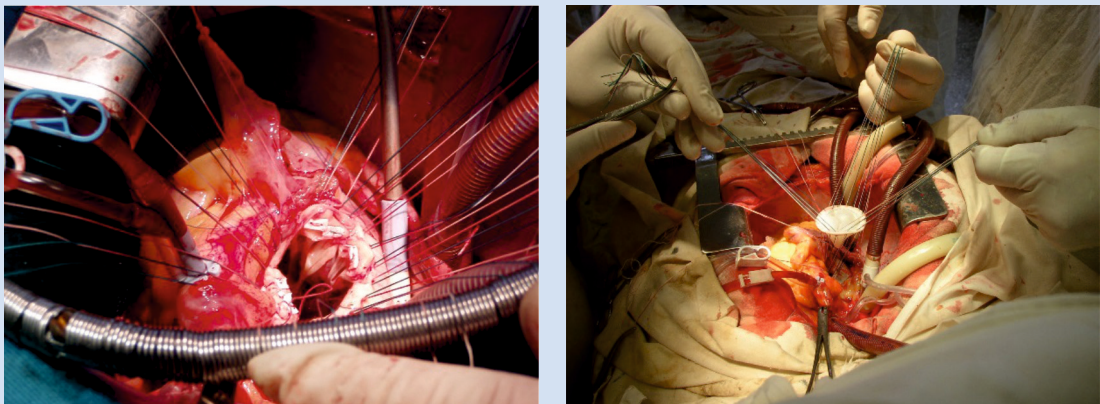


Рисунок 1. а – сохранение подклапанных структур передней и задней створок на «площадках»; б – имплантация биопротеза в супрааннулярную позицию
Figure 1. a – preservation subvalvular apparatus of the anterior and posterior leaflets; b – implantation of bioprosthesis in the supra-annular position

ORIGINAL STUDIES

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов
Table 1. Clinical data of the study population

Показатель / Parameter	I группа, n (%) / Group 1, n (%)	II группа, n (%) / Group 2, n (%)
Возраст (M+m) / Age (M+m)	51,3±7,8	48,7±6,4
III – IV ФК ХСН / CHF class 3-4	140 (98,6)	160 (98,8)
Предшествующие вмешательства на МК / Prior mitral interventions	21 (14,8)	28 (17,3)
Тромбоз ЛП / LA thrombosis	13 (9,2)	17 (10,5)
Кальциноз II-III ст. / Grade 2-3 calcification	5 (3,5)*	42 (25,9)*
Этиология порока / Defect etiology		
РБС / RHD	113 (79,6)	96 (59,3)
Инфекционный эндокардит / Infective endocarditis	11 (7,7)*	54 (33,3)*
ССТД / CTDS	14 (9,9)	5 (3,1)
Дегенеративный порок / Degenerative disorder	4 (2,8)	5 (3,1)
Ишемическая дисфункция / Ischemic dysfunction	–	2 (1,2)
Морфология поражения МК / Morphology of MV lesions		
Стеноз / Stenosis	105 (73,9)	101 (62,3)
Недостаточность / Insufficiency	13 (9,2)*	42 (26,0)*
Стеноз + недостаточность / Stenosis + insufficiency	24 (16,9)	19 (11,7)

Примечание: * – $p<0,05$; ФК – функциональный класс; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; МК – митральный клапан; ЛП – левое предсердие, РБС – ревматическая болезнь сердца; ССТД – Синдром соединительно-тканной дисплазии;
Note: * – $p<0,05$; CHF – chronic heart failure; MV – mitral valve; LA – left atrial; RHD – rheumatic heart disease; CTDS – connective tissue dysplasia syndrome.

функциональные показатели имплантированных БП. Учитывая ограниченную продолжительность периода послеоперационного наблюдения, для проведения последующего сравнительного анализа из ряда представленных параметров отобраны наиболее демонстративные.

С целью объективизации эффективности клапансберегающей методики у части пациентов I (n = 75) и II (n = 40) групп до коррекции порока и в раннем послеоперационном периоде выполняли инвазивную оценку состояния центральной гемодинамики методом термодиллюции при помощи легочного четырехпросветного катетера Swan-Ganz. Фиксировали показатели среднего давления в легочной артерии (Р ср. ЛА), давления заклинивания легочных капилляров (ДЗЛК), а также сердечного индекса (СИ) и сердечного выброса (СВ). При этом в I группе больных мониторинг проводили изолированно у лиц с сохраненными структурами задней створки (n = 36) или обеих створок (n = 39) МК.

Статистическую обработку результатов выполняли с использованием пакета прикладных программ STATISTICA 6.0. Различия между группами оценены с применением непараметрического критерия Mann-Whitney U Test. Результаты исследования рассматривали как статистически значимые при $p \leq 0,05$.

Результаты

Госпитальная летальность в I группе пациентов составила 1,4% (n = 2). Один больной умер на восьмые сутки от острого инфаркта миокарда (ОИМ). Причиной второй смерти явилась техническая ошибка: при выполнении методики полного сохранения клапанного аппарата у пациента с синдромом Барлоу передняя створка в систолу «перекрыла» выводной отдел левого желудочка («SAM-синдром»), что привело к развитию неконтролируемой острой сердечной недостаточности.

У оперированных рутинным способом летальность составила 4,3%, что более чем в 3 раза превышало аналогичный показатель в группе пациентов с сохранением аннулопапиллярной непрерывности. Среди причин госпитальных летальных исходов превалировала острая левожелудочковая недостаточность. Она же явилась наиболее распространенным осложнением реанимационного периода у больных II группы (Табл. 2).

При изучении непосредственных и отдаленных результатов хирургических вмешательств с целью более корректной интерпретации изменений ЭхоКГ параметров проведено сопоставление групп пациентов с сохранением подклапанных структур (I группа) и полным иссечением хордального аппарата МК (II группа) в зависимости от варианта

Таблица 2. Структура госпитальной летальности и осложнений раннего послеоперационного периода
Table 2. In-hospital mortality and complications in the early postoperative period

	I группа / Group 1, n (%)	II группа / Group 2, n (%)
Летальные осложнения / Fatal complications		
Острая сердечная недостаточность / Acute heart failure		3 (1,9%)
ОИМ / AMI	1 (0,7%)	1 (0,6%)
ДВС – синдром / DIC		1 (0,6%)
Нарушения ритма / Heart rhythm disorders		1 (0,6%)
Септический шок / Septick shock		96 (59,3)
«SAM-синдром» / SAM syndrome	1 (0,7%)	–
Всего / Total	2 (1,4%)	7 (4,5%)
Нелетальные осложнения / Non-fatal complications		
Острая сердечная недостаточность / Acute heart failure	3 (2,1%)	9 (5,8%)
ПОН / MODS	4 (2,8%)	8 (5,23%)
Медиастинит / Mediastinitis	1 (0,7%)	1 (0,6%)
Кровотечение / Bleeding	4 (2,8%)	5 (3,2%)
Нарушения ритма / Heart rhythm disorders	6 (4,3%)	8 (5,2%)
Пневмония / Pneumonia	5 (36%)	6 (3,9%)
Артериальная эмболия / Arterial embolism	–	2 (1,3%)
Всего / Total	23 (16,4%)	39 (25,2%)

Примечание: ОИМ – острый инфаркт миокарда; ДВС – диссеминированное внутрисосудистое свёртывание; ПОН – полиорганная недостаточность;
Note: AIM – acute myocardial infarction; DIC – disseminated intravascular coagulation; SAM – systolic anterior movement; MODS – multiple organ dysfunction syndrome

гемодинамической картины порока, а именно преобладания стеноза или недостаточности (Табл. 3, Табл. 5).

При исследовании внутригрупповой динамики показателей ЭхоКГ непосредственно после хирургических вмешательств отмечено, что у пациентов, оперированных с сохранением аннулопапиллярной непрерывности по поводу преобладающего митрального стеноза, после устранения препятствия поступлению крови в ЛЖ в раннем послеоперационном периоде наблюдается тенденция к закономерному увеличению его систолического и диастолического размеров, однако за счет сохранения ударного объема (УО) ФВ, характеризующая глобальную сократительную способность миокарда, остается практически неизменной. Хирургическая коррекция преобладающей митральной недостаточности с использованием клапансберегающей методики также приводит к адекватному ремодели-

рованию ЛЖ при неизменной ФВ. Однако в данном случае восстановление замыкательной функции МК сопровождается ожидаемым и достоверным уменьшением всех его объемов.

У больных, оперированных стандартным методом (группа II), независимо от варианта порока в период госпитализации происходит увеличение как линейных, так и объемных ЭхоКГ показателей в сравнении с исходными. Однако, если в случае превалирующего стеноза МК данная динамика является позитивной и отражает физиологическую реакцию ЛЖ на увеличение преднагрузки (возросший приток крови), то при исходном нарушении замыкательной функции МК развивается дальнейшая дилатация ЛЖ, приводящая к истощению миокардиального резерва и снижению ФВ.

Сопоставление непосредственных результатов протезирования МК в сравниваемых группах показало, что в случае частичного или полного сохра-

Таблица 3. Оценка ЭхоКГ показателей в госпитальном периоде при различных гемодинамических вариантах порока
Table 3. ECHO-CG findings for different hemodynamic patterns in patients with different valvular disease in the in-hospital period

Показатели / Parameters	Митральный стеноз / Mitral stenosis			
	I группа / Group 1, n = 113 (80,7%)		II группа / Group 2, n = 110 (71,0%)	
	До операции / Before surgery	После операции / After surgery	До операции / Before surgery	После операции / After surgery
КДО, мл / EDV, ml	109,4±19,2	114,5±18,4*	110,1±8,1	146,5±9,3*
КСО, мл / ESV, ml	49,3±9,8	53,2±8,2*	51,4±3,2	71,1±5,2*
УО, мл / SV, ml	60,1±8,2	61,5±7,8*	58,7±4,1	75,4±5,3*
КДР, см / EDD, cm	4,5±0,2	4,9±0,2	4,6±0,2	5,5±0,2
КСР, см / ESD, cm	2,7±0,2	3,3±0,3	2,8±0,2	3,6±0,3
ФВ / EF, %	54,9±7,2	56,3±6,8	53,3±6,4	51,5±6,8
	Митральная регургитация / Mitral regurgitation			
	I группа / Group 1, n = 27 (19,3%)		II группа / Group 2, n = 45 (29,0%)	
	До операции / Before surgery	После операции / After surgery	До операции / Before surgery	После операции / After surgery
КДО, мл / EDV, ml	247,6±22,5	188,2±21,3*	257,4±6,5	281,5±14,3*
КСО, мл / ESV, ml	101,0±13,7	89,2±14,3*	107,9±9,7	145,3±10,3*
УО, мл / SV, ml	116,6±12,7	99,0±9,4*	149,5±11,1	136,2±10,2*
КДР, см / EDD, cm	6,3±0,6	5,4±0,4	6,6±1,2	7,0±1,1
КСР, см / ESD, cm	4,0±0,3	3,7±0,3	4,1±0,7	5,4±0,8
ФВ, / EF %	55,6±4,8	55,1±4,9*	56,1±5,1	48,4±3,8*

Примечание: □ – $p < 0,05$ – внутригрупповая динамика показателей по сравнению с дооперационными данными; * – $p < 0,05$ – различия показателей между I и II группами сравнения; КДО – конечно-диастолический объем; КСО – конечно-систолический объем; УО – ударный объем; КДР – конечно-диастолический размер; КСР – конечно-систолический размер; ФВ – фракция выброса;
Note: □ – $p < 0.05$ – between group comparison of pre-operative and postoperative parameters; * – $p < 0.05$ – for groups 1 and 2; EDV – end-diastolic volume; ESV – end-systolic volume; SV – stroke volume; EDD – end-diastolic dimension; ESD – end-systolic dimension; EF – ejection fraction.

нения хордального аппарата (группа I) при преобладании митрального стеноза имеет место лишь тенденция к приросту ФВ, в то время как коррекция превалирующей митральной недостаточности сопровождается статистически значимым относительным её увеличением. При этом независимо от исходного варианта внутрисердечной гемодинамики при сохранении аннулопапиллярной непрерывности отмечены достоверно меньшие значения систолического (КСО) и диастолического (КДО) объемов ЛЖ (Табл. 3).

Исследование параметров центральной гемодинамики, полученных при помощи катетера Swan-Ganz (Табл. 4), позволило установить, что в подгруппе пациентов с сохранением задней створки после адекватной коррекции порока имеет место снижение Р ср. ЛА и ДЗЛК при параллельном увеличении СИ и СВ ($p<0,05$). У лиц с сохраненным хордальным аппаратом обеих створок динамика данных показателей была более выраженной ($p<0,01$). В свою очередь, у оперированных по стандартной методике (группа II) отмечали лишь тенденцию к уменьшению Р ср. ЛА и ДЗЛК, а наблюдаемый в данной группе больных статистически значимый прирост СВ и СИ обеспечивался использованием высоких доз одного или двух кардиотоников в течение нескольких суток.

Следует отметить, что у лиц с сохраненными структурами задней створки инотропная поддержка одним препаратом требовалась в течение 12 – 24 часов после операции, в то время как применение методики полного сохранения клапанного аппарата позволяло сократить данный временной интервал до 6 – 12 часов. Соответственно период пребывания

пациентов в реанимационном отделении ограничивался одними сутками.

К концу первого года наблюдения показатели смертности оперированных пациентов достоверно не различались и составили 1,4% ($n = 2$) и 1,3% ($n = 2$) в I и II группах. Причиной летальных исходов во всех случаях явилось развитие септических осложнений и прогрессирующей полиорганной недостаточности на фоне протезного эндокардита. Контрольные обследования проведены 96,4% ($n = 133$) пациентов I группы и 94,1% ($n = 144$) – II. В отдаленном периоде также отмечено сопоставимое снижение среднего ФК ХСН до $1,9\pm0,3$ у лиц с сохраненным хордальным аппаратом и $2,1\pm0,2$ у больных, оперированных рутинным методом ($p>0,05$).

Оценка результатов ЭхоКГ-исследований спустя год после хирургических вмешательств по поводу превалирующего митрального стеноза продемонстрировала некоторую тенденцию к увеличению ФВ у пациентов с сохраненными подклапанными структурами в сравнении с группой лиц, оперированных традиционным способом, при сопоставимой динамике прочих анализируемых показателей. Однако более значительные межгрупповые различия в отдаленном периоде наблюдения отмечены после оперативной коррекции преобладающей недостаточности МК. Если в I группе имело место уменьшение размеров и объемов ЛЖ, то при невозможности сохранения хордального аппарата (группа II) развивалась прогрессирующая его дилатация, закономерно приводящая к снижению глобальной сократительной способности ($p<0,05$), при этом её выраженность была большей в сравнении с дооперационными данными и не зависела от функционального состо-

Таблица 4. Показатели центральной гемодинамики до и после операций по данным катетера Swan-Ganz
Table 4. Parameters of central hemodynamics measured with Swan-Ganz before and after surgery

	I группа / Group 1, n = 75				II группа / Group 2, n = 40	
	Сохранена задняя створка / PLP, n = 36		Сохранены структуры обеих створок / both leaflets preserved, n = 39			
	До операции / Before surgery	После операции / After surgery	До операции / Before surgery	После операции / After surgery	До операции / Before surgery	После операции / After surgery
Р ср. ЛА, мм рт. ст. / mPAP mmHg	54,8±6,1	29,5±4,4*	55,9±5,4	19,6±3,5**	48,4±9,5	41,3±4,3
ДЗЛК, мм рт. ст. / PCWP, mmHg	23,8±3,2	15,2±2,8*	24,4±3,2	12,2±2,4**	25,8±2,7	19,4±2,3
СИ, л/мин/м ² / CI, l/min/m ²	2,1±0,2	3,3±0,2*	2,0±0,2	3,9±0,6**	2,1±0,2	2,8±0,3*
СВ, л/мин / CO, l/min	3,8±0,2	5,8±0,3*	3,6±0,2	7,0±1,0**	3,4±0,3	5,0±0,4*

Примечание: * – $p<0,05$; ** – $p<0,01$ – изменения достоверны по сравнению с дооперационными данными; Р – давление; ср. – среднее; ЛА – легочная артерия; ДЗЛК – давление заклинивания легочных капилляров; СИ – сердечный индекс; СВ – сердечный выброс;
Note: * – $p<0,05$; ** – $p<0,01$ – between pre-operative and postoperative data; PLP – posterior leaflet preservation; mPAP – mean pulmonary arterial pressure; PCWP – pulmonary capillary wedge pressure; CI – cardiac index; CO – cardiac output.

яния имплантированных БП и наличия сопутствующих нарушений сердечного ритма (Табл. 5).

Обсуждение

Общепризнанным преимуществом БП является формирование в процессе функционирования близкого к физиологическому потока крови. Кроме того, известно, что применение ксеноклапанов при сохранении структур нативного митрального комплекса, включающего фиброзное кольцо со створками, а также сухожильные хорды и папиллярные мышцы, сопряжено с меньшим количеством осложнений в сравнении с использованием механических имплантируемых устройств [5]. Действительно, БП не имеет жесткого, выступающего за каркас запирательного элемента, функция которого теоретически могла бы нарушаться при соприкосновении с хордальным аппаратом. В то же время

каркас БП надежно смещает подклапанные структуры к стенкам ЛЖ, отодвигая их от створок. Последнее обстоятельство в сочетании с центральным проходным отверстием обеспечивает удовлетворительный транспротезный кровоток [6]. Таким образом, использование БП для коррекции приобретенных пороков ИК с одной стороны способствует сохранению аннулопапиллярной непрерывности, а с другой – создает оптимальные параметры внутрисердечной гемодинамики, что, в свою очередь, приводит к адаптивному ремоделированию ЛЖ в послеоперационном периоде, поддержанию миокардиального резерва и, соответственно, улучшению отдаленного прогноза для пациентов.

В настоящее время известно, что физиологическая роль МК сводится не только к выполнению замыкательной функции [7]. Структуры митрального комплекса благодаря ряду анатомо-функциональ-

Таблица 5. Оценка ЭхоКГ-показателей при различных гемодинамических вариантах порока в отдаленном периоде
Table 5. ECHO-CG findings for different hemodynamic patterns in patients with different valvular disease in the long-term period

Показатели / Parameters	Митральный стеноз / Mitral stenosis			
	I группа / Group 1, n = 107 (80,5%)		II группа / Group 2, n = 102 (70,8%)	
	До операции / Before surgery	Через год / 1 year after	До операции / Before surgery	Через год / 1 year after
КДО, мл / EDV, ml	109,4±19,2	145,3±6,3	110,1±8,1	140,5±7,3
КСО, мл / ESV, ml	49,3±9,8	64,8±4,1	51,4±3,2	70,1±5,2
УО, мл / SV, ml	60,1±8,2	80,5±4,2*	58,7±4,1	70,4±4,3*
КДР, см / EDD, cm	4,5±0,2	5,2±0,3	4,6±0,2	5,1±0,3
КСР, см / ESD, cm	2,7±0,2	3,4±0,2	2,8±0,2	3,5±0,3
ФВ / EF, %	54,9±7,2	55,4±6,8	53,3±6,4	50,1±8,9
	Митральная регургитация / Mitral regurgitation			
	Группа I / Group 1, n = 26 (19,5%)		Группа II / Group 2, n = 42 (29,2%)	
	До операции / Before surgery	Через год / 1 year after	До операции / Before surgery	Через год / 1 year after
КДО, мл / EDV, ml	247,6±22,5	234,1±11,3*	257,4±6,5	268,1±15,4*
КСО, мл / ESV, ml	101,0±13,7	100,9±9,3*	107,9±9,7	133,0±10,6*
УО, мл / SV, ml	116,6±12,7	129,2±9,2	146,9±11,1	135,1±12,1
КДР, см / EDD, cm	6,3±0,6	5,6±0,9*	6,6±1,2	7,1±1,1*
КСР, см / ESD, cm	4,0±0,3	3,7±0,4*	4,1±0,7	5,4±0,7*
ФВ / EF, %	55,6±4,8	55,2±5,1*	56,1±5,1	49,6±9,2*

Примечание: □ – p<0,05 – внутригрупповая динамика показателей по сравнению с дооперационными данными; * – p<0,05 – различия показателей между I и II группами сравнения; КДО – конечно-диастолический объем; КСО – конечно-систолический объем; УО – ударный объем; КДР – конечно-диастолический размер; КСР – конечно-систолический размер; ФВ – фракция выброса;
Note: □ – p<0.05 – between group comparison of pre-operative and postoperative parameters; * – p<0.05 – for groups 1 and 2; EDV – end-diastolic volume; ESV – end-systolic volume; SV – stroke volume; EDD – end-diastolic dimension; ESD – end-systolic dimension; EF – ejection fraction.

ных особенностей активно участвуют в обеспечении наиболее рациональной работы миокарда посредством равномерного распределения внутрижелудочковых сил в процессе систолы, поддержания адекватной геометрии ЛЖ в различные фазы сердечного цикла, предупреждения его диастолического перерастяжения и оптимизации потоков крови в левых камерах сердца [8, 9]. Именно поэтому при протезировании МК кардиохирурги отдают предпочтение использованию клапансберегающих методик.

Еще в начале XXI века F.Torrent-Guaspar et al., исследовав пациентов с патологически измененной формой ЛЖ после протезирования МК по стандартной методике и с сохранением подклапанного аппарата, пришли к заключению, что систола и диастола обеспечиваются не прямолинейным сокращением волокон миокарда, а их скручиванием и раскручиванием в противоположных направлениях [10]. Таким образом, в результате патологического ремоделирования, подразумевающего практически полное исключение механизма ротации мышечных волокон, происходит выраженное изменение архитектоники ЛЖ. В связи с этим у больных с пороками клапанов при сравнительно малых колебаниях продольного размера камер сердца изменения их конфигурации могут быть весьма значительными. В результате был сформулирован вывод, что для улучшения результатов оперативного лечения поражений МК необходимо применение хирургических подходов, обеспечивающих сохранение аннулопапиллярной непрерывности [11, 12].

После протезирования клапана с полным иссечением хордального аппарата, в связи с нарушением взаимосвязи митрального комплекса с миокардом ЛЖ, его функциональные возможности для преодоления возрастающего сопротивления резко уменьшаются [13]. Во-первых, во время систолы не происходит трансформации эллипсоидной формы ЛЖ в шарообразную, что отрицательно сказывается на растяжении циркулярных мышечных волокон и, соответственно, не обеспечивает их мощного сокращения; во-вторых, нарушается ротация ЛЖ вокруг продольной оси, обеспечивающая необходимую спиралевидную форму потока крови, что приводит к неблагоприятному перераспределению внутрижелудочковых сил и является причиной диастолического перерастяжения миокарда [14, 15].

Все вышеуказанные нарушения приобретают клиническое значение в раннем послеоперационном периоде. Поскольку на фоне реперфузионных изменений миокарда после интраоперационной ишемии функциональные возможности ЛЖ значительно снижаются, довольно часто отмечается развитие синдрома низкого сердечного выброса [16]. Кроме того, возможно постепенное прогрессирование ХСН и в отдаленном сроке наблюдения вслед-

ствие стойких нарушений кинематики и снижения глобальной сократительной способности миокарда [17, 18].

В настоящей работе уже при оценке непосредственных результатов хирургической коррекции поражений МК было установлено, что использование методики сохранения подклапанных структур, независимо от преобладающего гемодинамического варианта порока, позволяет обеспечить оптимальную динамику линейных и объемных показателей ЭхоКГ. Однако выраженность описанных позитивных тенденций была значительно выше у пациентов с исходно превалирующей клапанной недостаточностью, что, на наш взгляд, является указанием ведущей роли сохранения аннулопапиллярной непрерывности в поддержании опорного каркаса и, соответственно, профилактике дальнейшей дилатации ЛЖ.

При интерпретации ЭхоКГ данных в отдаленном периоде наблюдения, в группе оперированных без иссечения хордального аппарата МК, в свою очередь, продемонстрирована большая стабильность результатов оперативной коррекции пороков, что свидетельствует о сохранности компенсаторных и резервных возможностей миокарда.

Анализ показателей инвазивного мониторинга центральной гемодинамики позволил установить, что в случае полного сохранения подклапанных структур имели место более значительное снижение давления в малом круге кровообращения (Р ср. ЛА и ДЗЛК) и наибольший прирост СИ и СВ, при возможности сохранения лишь задней створки МК наблюдаемые изменения были менее отчетливы, в то время как в группе лиц, оперированных рутинным методом, продемонстрированы наихудшие непосредственные результаты протезирования.

Таким образом, необходимость максимального сохранения нативного митрального комплекса вполне очевидна. Итогом реализации представленного хирургического подхода, помимо восстановления замыкательной функции МК, является обеспечение фазы изоволюмического сокращения, что, согласно результатам ряда исследований, приводит к улучшению или полной нормализации региональной и общей сократимости ЛЖ [18, 19]. Вместе с тем, следует отметить некоторые моменты, ограничивающие возможности широкого использования данной методики митрального протезирования. К их числу относят этиологический фактор формирования порока и связанные с ним особенности морфологии нативного клапанного аппарата. Так, в случаях активного инфекционного эндокардита, выраженного кальциноза створок, а также грубых изменений подклапанных структур, очевидно стремление кардиохирургов к максимально полному иссечению пораженных тканей [20]. Именно с этим обстоятельством связано достоверное преоб-

ладание больных с инфицированием и/или массивной кальцификацией МК в группе оперированных без применения клапансберегающей методики, продемонстрированное в настоящей работе.

Заключение

Результаты представленного исследования в совокупности с ранее известными данными литературных источников позволяют сделать вывод, что для улучшения непосредственных и отдаленных результатов митрального протезирования необходимо по возможности более полное сохранение хордального аппарата. При этом в качестве оптимального подхода для коррекции поражений МК следует рассматривать использование БП благодаря их конструктивным особенностям, позволяющим наиболее корректно выполнить имплантацию с сохранением подклапанных структур, минимизировать число осложнений и обеспечить физиологичность внутрисердечных потоков крови. Также необходимо отметить, что применение клапансберегающих хирургических стратегий у больных с нарушением замыкательной функции МК пред-

ставляется эргономически более выгодным.

Конфликт интересов

Ю.Н. Одаренко заявляет об отсутствии конфликта интересов. Н.В. Рутковская заявляет об отсутствии конфликта интересов. С.Г. Кокорин заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.Н. Стасев заявляет об отсутствии конфликта интересов. Л.С. Барбараш заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Работа выполнена при поддержке комплексной программы фундаментальных научных исследований СО РАН в рамках фундаментальной темы НИИ КПССЗ № 0546-2015-0011 «Патогенетическое обоснование разработки имплантатов для сердечно-сосудистой хирургии на основе биосовместимых материалов, с реализацией пациент-ориентированного подхода с использованием математического моделирования, тканевой инженерии и геномных предикторов».

Информация об авторах

Одаренко Юрий Николаевич, кандидат медицинских наук, заведующий лабораторией кардиоваскулярного биопротезирования Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация.

Рутковская Наталья Витальевна, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории кардиоваскулярного биопротезирования Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация.

Кокорин Станислав Геннадьевич, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории кардиоваскулярного биопротезирования Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация.

Стасев Александр Николаевич, кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории кардиоваскулярного биопротезирования Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация.

Барбараш Леонид Семенович, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация.

Information about authors

Odarenko Yuri N., MD, PhD, the Head of the Laboratory of Bioprosthetic Replacement at the Federal State Budgetary Institution «Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases», Kemerovo, Russian Federation.

Rutkovskaya Natalia V., PhD, senior researcher at the Laboratory of Bioprosthetic Replacement at the Federal State Budgetary Institution «Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases», Kemerovo, Russian Federation.

Kokorin Stanislav G., PhD, Leading Researcher the Laboratory of Bioprosthetic Replacement at the Federal State Budgetary Institution «Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases», Kemerovo, Russian Federation.

Stasev Alexander N., PhD, researcher at the Laboratory of Bioprosthetic Replacement at the Federal State Budgetary Institution «Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases», Kemerovo, Russian Federation.

Barbarash Leonid S., PhD, Professor, Academician of the RAS, chief researcher at the Federal State Budgetary Institution «Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases», Kemerovo, Russian Federation.

Вклад авторов в статью

ОЮН – планирование дизайна исследования, сбор и анализ данных, написание статьи.

Authors contribution

OYuN – study design planning, data collection and analysis, writing the manuscript.

РНВ – планирование дизайна исследования, сбор и анализ данных, написание статьи, редактирование статьи.

КСГ – сбор и анализ данных, интерпретация полученных результатов.

САН – сбор и анализ данных, интерпретация полученных результатов.

БЛС – интерпретация полученных данных, написание статьи.

РНВ – study design planning, data collection and analysis, writing the manuscript, editing the manuscript.

КСГ – data collection and analysis, interpretation of the obtained data.

САН – data collection and analysis, interpretation of the obtained data.

БЛС – interpretation of the obtained data, writing the manuscript.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Чигогидзе Н.А., Скопин И.И., Борш П.А. Регионарная и общая функция левого желудочка сердца после реконструктивных операций и протезирования митрального клапана. Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 1990; 5: 29–33.
2. Парпиев Р.С., Абдумаджидов Х.А., Аманов А.А. и др. Анатомо-физиологическая обоснованность протезирования митрального клапана с сохранением клапанных структур. Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. 2005; 6 (5): 49.
3. David T.E. Mitral valve replacement with preservation of chordae tendineae. Rationale and technical considerations. Ann. Thorac. Surg. 1986; 41: 680–682.
4. Фабиан Ю., Вучинич М., Радомир Б., Бировлев С., Гускич Р. Значение поражения подклапанных структур при протезировании митрального клапана: опыт применения двухдискового низкопрофильного механического клапана. Кардиология. 1993; 9: 16–19.
5. Thomson L.E., Chen X., Greaves S.C. Entrapment of mitral chordal apparatus causing early postoperative dysfunction of a St. Jude mitral prosthesis. J. Am. Soc. Echocardiogr. 2002; 15: 843–844. DOI: <http://dx.doi.org/10.1067/mje.2002.120288>
6. Шумаков В.И., Семеновский М.Л. с соавт. Очерки по физиологическим проблемам трансплантологии и применения искусственных органов. Тула: «ПЕТРОНИКС Лтд.», 1998. 368с.
7. Lillehei C.W., Levy M.J., Bonnabeau R.C. Mitral valve replacement with preservation of papillary muscles and chordae tendineae. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 1964; 47: 532–543
8. Kavitha S., Anand A., Manjunath K.Y. Morphometric analysis of chorda tendinae of mitral valve in human hearts. IJCRR. 2014; 6 (3): 01–06.
9. Hansen D.E., Sarris G.E., Niczy-Poryk M.A., Derby G.C., Cahill P.D., Miller D.C. Physiologic role of the mitral apparatus in left ventricular regional mechanics, contraction synergy, and global systolic performance. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 1989; 97: 521–533.
10. Torrent-Guasp F., Ballester M., Buckberg G.D., Carreras F., Flotats A., Carrió I., Ferreira A., Samuels L.E., Narula J. Spatial orientation of the ventricular muscle band. Physiologic contribution and surgical implications. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 2001; 122: 389–392. DOI: [10.1067/mtc.2001.113745](http://dx.doi.org/10.1067/mtc.2001.113745)
11. Zakai S.B., Khan S., Rabbi F., Tasneem H. Effects of mitral valve replacement with and without chordal preservation on cardiac function: early and mid-term results. J. Ayub. Med Coll Abbottabad. 2010; 22: 91–96.
12. Athanasiou T., Chow A., Rao C., Aziz O., Siannis F., Ali A., Darzi A., Wells F. Preservation of the mitral valve apparatus: evidence synthesis and critical reappraisal of surgical techniques. Eur. J. Cardiothorac. Surg. 2008; 33: 391–401 DOI: [10.1016/j.ejcts.2007.12.006](http://dx.doi.org/10.1016/j.ejcts.2007.12.006).
13. Talwar S., Jayanthkumar H.V., Kumar A.S. Chordal Preservation during mitral valve replacement: basis, techniques and results. IJTCVS. 2005; 21: 45–52.
14. Muthialu N., Varma S.K., Ramanathan S., Padmanabhan C., Rao K.M., Srinivasan M. Effect of chordal preservation on left ventricular function. Asian Cardiovasc. Thorac. Annal. 2005; 13: 233–237. DOI: [10.1177/021849230501300309](http://dx.doi.org/10.1177/021849230501300309)
15. Oliveira Sáa M.P., Escobara R.R., Ferraza P.E., Vasconcelosa F.P., Lima R.C. Complete versus partial preservation of mitral valve apparatus during mitral valve replacement: meta-analysis and meta-regression of 1535 patients. European Journal of Cardio-Thoracic Surgery. 2013; 44: 905–912. DOI: [10.1093/ejcts/ezt059](http://dx.doi.org/10.1093/ejcts/ezt059)
16. Bortolotti U., Milano A.D., Frater R.W.M. Mitral valve repair with artificial chordae: A review of its history, technical details, long-term results, and pathology. The Annals of Thoracic Surgery. 2012; 93 (2); 684–691. DOI: [10.1016/j.athoracsur.2011.09.015](http://dx.doi.org/10.1016/j.athoracsur.2011.09.015)
17. Morimoto N., Aoki M., Murakami H., Nakagiri K., Yoshida M., Mukohara N. Mid-term echocardiographic comparison of chordal preservation method of mitral valve replacement in patients with mitral stenosis. J. Heart Valve Dis. 2013; 22 (3): 326–332.
18. Lawrence H.C., Tchanchaleishvili V., Rajab T.K. Evolution of the concept and practice of mitral valve repair. Ann. Cardiothorac. Surg. 2015; 4 (4): 315–321. DOI: [10.3978/j.issn.2225-319X.2015.04.09](http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2225-319X.2015.04.09)
19. Ozdemir A.C., Emrehan B., Baltarali A. Bileaflet versus posterior-leaflet-only preservation in mitral valve replacement. Texas Heart Institute Journal. 2014; 41 (2); 165–169. DOI: [10.14503/THIJ-13-3164](http://dx.doi.org/10.14503/THIJ-13-3164)
20. Молчанов А.Н., Идов И.Э., Михайлов Л.В., Резник И.И. Использование двустворчатого протеза МЕДИНЖ-2 при изолированном протезировании митрального клапана с сохранением аннулопапиллярной непрерывности у пациентов на фоне инфекционного эндокардита. Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. 2005; 6 (5): 46. 20.

REFERENCES

1. Chigogidze N.A., Skopin I.I., Borsh P.A. Regionarnaja i obshhaja funkciya levogo zheludochka serdca posle rekonstruktivnyh operacij i protezirovaniya mitral'nogo klapan. Grudnaja i serdechno sosudistaja hirurgija. 1990; 5: 29–33. (in Russian)
2. Parpiev R.S., Abdumadzidov H.A., Amanov A.A. i dr. Anatomo- fiziologicheskaja obosnovannost' protezirovaniya mitral'nogo klapan s sohraneniem klapannyh struktur. Bjulleten' NCSSH im. A.N. Bakuleva RAMN. 2005; 6 (5): 49. (in Russian)
3. David T.E. Mitral valve replacement with preservation of chordae tendineae. Rationale and technical considerations. Ann. Thorac. Surg. 1986; 41: 680–682.
4. Fabian Ju., Vuchinich M., Radomir B., Bировлев S., Guskich R. Znachenie porazheniya podklapannyh struktur pri protezirovanii mitral'nogo klapan: opyt primenenija dvuhdiskovogo nizkopofil'nogo mehanicheskogo klapan. Kardiologija. 1993; 9: 16. (in Russian)
5. Thomson L.E., Chen X., Greaves S.C. Entrapment of mitral chordal apparatus causing early postoperative dysfunction of a St. Jude mitral prosthesis. J. Am. Soc. Echocardiogr. 2002; 15: 843–844. DOI: [10.1067/mje.2002.120288](http://dx.doi.org/10.1067/mje.2002.120288)

6. Shumakov V.I., Semenovskij M.L. s soavt. Ocherki po fiziologicheskim problemam transplantologii i primeneniya iskusstvennyh organov – Tula: «RETRONIKS Ltd.», 1998. – 368p. (in Russian)
7. Lillehei C.W., Levy M.J., Bonnabeau R.C. Mitral valve replacement with preservation of papillary muscles and chordae tendineae. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 1964; 47: 532–543.
8. Kavitha S., Anand A., Manjunath K.Y. Morphometric analysis of chorda tendinae of mitral valve in human hearts. IJCRR. 2014; 6 (3): 01–06.
9. Hansen D.E., Sarris G.E., Niczy-Poryk M.A., Derby G.C., Cahill P.D., Miller D.C. Physiologic role of the mitral apparatus in left ventricular regional mechanics, contraction synergy, and global systolic performance. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 1989; 97: 521–533.
10. Torrent-Guasp F., Ballester M., Buckberg G.D., Carreras F., Flotats A., Carrió I., Ferreira A., Samuels L.E., Narula J. Spatial orientation of the ventricular muscle band. Physiologic contribution and surgical implications. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 2001; 122: 389–392. DOI: 10.1067/mtc.2001.113745
11. Zakai S.B., Khan S., Rabbi F., Tasneem H. Effects of mitral valve replacement with and without chordal preservation on cardiac function: early and mid-term results. J. Ayub. Med Coll Abbottabad. 2010; 22: 91–96.
12. Athanasiou T., Chow A., Rao C., Aziz O., Siannis F., Ali A., Darzi A., Wells F. Preservation of the mitral valve apparatus: evidence synthesis and critical reappraisal of surgical techniques. Eur. J. Cardiothorac. Surg. 2008; 33: 391–401 DOI:10.1016/j.ejcts.2007.12.006.
13. Talwar S., Jayanthkumar H.V., Kumar A.S. Chordal Preservation during mitral valve replacement: basis, techniques and results. IJCVS. 2005; 21: 45–52.
14. Muthialu N., Varma S.K., Ramanathan S., Padmanabhan C., Rao K.M., Srinivasan M. Effect of chordal preservation on left ventricular function. Asian Cardiovasc. Thorac. Annal. 2005; 13: 233–237. DOI:10.1177/021849230501300309
15. Oliveira Sáa M.P., Escobara R.R., Ferraza P.E., Vasconcelosa F.P., Lima R.C. Complete versus partial preservation of mitral valve apparatus during mitral valve replacement: meta-analysis and meta-regression of 1535 patients. European Journal of Cardio-Thoracic Surgery. 2013; 44: 905–912. DOI:10.1093/ejcts/ezt059
16. Bortolotti U., Milano A.D., Frater R.W.M. Mitral valve repair with artificial chordae: A review of its history, technical details, long-term results, and pathology. The Annals of Thoracic Surgery. 2012; 93 (2); 684–691. DOI:10.1016/j.athoracsur.2011.09.015.
17. Morimoto N., Aoki M., Murakami H., Nakagiri K., Yoshida M., Mukohara N.. Mid-term echocardiographic comparison of chordal preservation method of mitral valve replacement in patients with mitral stenosis. J. Heart Valve Dis. 2013; 22 (3): 326–332.
18. Lawrence H.C., Tchanchaleishvili V., Rajab T.K. Evolution of the concept and practice of mitral valve repair. Ann. Cardiothorac. Surg. 2015; 4 (4): 315–321. DOI:10.3978/j.issn.2225-319X.2015.04.09.
19. Ozdemir A.C., Emrehan B., Baltarli A. Bileaflet versus posterior-leaflet-only preservation in mitral valve replacement. Texas Heart Institute Journal. 2014; 41 (2); 165–169. DOI:10.14503/THIJ-13-3164.
20. Molchanov A.N., Idov I.Je., Mihajlov J.B., Reznik I.I. Ispol'zovanie dvustvorchatogo proteza MEDINZH-2 pri izolirovannom protezirovanii mitral'nogo klapana s sohraneniem annulopapilljarnoj nepreryvnosti u pacientov na fone infekcionnogo jendokardita. Bjulleten' NCSSH im. A.N. Bakuleva RAMN. 2005; 6 (5): 46. (in Russian)

Для цитирования: Ю.Н. Одаренко, Н.В. Рутковская, С.Г. Кокорин, А.Н. Стасев, Л.С. Барбараши. Непосредственные и отдаленные результаты применения методики сохранения подклапанных структур при коррекции митральных пороков с использованием биопротезов. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2018; 7 (2): 38-49. DOI: 10.17802/2306-1278-2018-7-2-38-49

To cite: Yu.N. Odarenko, N.V. Rutkovskaya, S.G. Kokorin, A.N. Stasev, L.S. Barbarash. Immediate and long-term outcomes after bioprosthetic mitral valve replacement with the preservation of the subvalvular apparatus. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2018; 7 (2): 38-49. DOI: 10.17802/2306-1278-2018-7-2-38-49

УДК 616.126.42

DOI 10.17802/2306-1278-2018-7-2-50-60

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА КЛИНИЧЕСКИХ И ГЕМОДИНАМИЧЕСКИХ РЕЗУЛЬТАТОВ ИМПЛАНТАЦИИ КСЕНОАОРТАЛЬНЫХ И КСЕНОПЕРИКАРДИАЛЬНЫХ БИОЛОГИЧЕСКИХ ПРОТЕЗОВ ПРИ КОРРЕКЦИИ ДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ПОРОКОВ АОРТАЛЬНОГО КЛАПАНА

С.А. Федоров^{1,2}✉, А.П. Медведев^{1,2}, В.А. Чигинев^{1,2}, С.А. Журко², А.Б. Гамзаев^{1,2},
Д.И. Лашманов², Л.М. Целоусова¹

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, пл. Минина и Пожарского, д.10/1, Нижний Новгород, Российская Федерация, 603005; ²Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Нижегородской области «Специализированная кардиохирургическая клиническая больница», ул. Ванеева, д. 209, Нижний Новгород, Российская Федерация, 603950.

Основные положения

- Проанализированы непосредственные и отдаленные результаты имплантации каркасных ксеноаортальных и ксеноперикардиальных биологических протезов при коррекции дегенеративных пороков аортального клапана.

Цель

Исследование клинических и гемодинамических результатов имплантации ксеноаортального биологического протеза (БП) «Aspire» (Vascutek Terumo, Великобритания) и ксеноперикардиального биологического протеза «ЮниЛайн» (НеоКор, Кемерово, РФ) для коррекции пороков аортального клапана.

Материалы и методы

В проводимое исследование включено 130 пациентов, которым в период с октября 2012 г. по март 2016 г. для коррекции порока аортального клапана были использованы различные модели БП. При этом в зависимости от типа имплантируемого БП выделено две группы пациентов. В группу I вошли 65 пациентов, которым для коррекции аортального порока использовался ксеноаортальный БП «Aspire». Группу II составили 65 человек, которым был имплантирован каркасный ксеноперикардиальный БП «ЮниЛайн». В группе I преобладали мужчины (63%, средний возраст – 66,4±5,5 лет). 85% пациентов в группе I имели НК ПА классификацию по Стражеско – Василенко и 94% пациентов находились в III ФК по NYHA. Среди пациентов в группе II также преобладали мужчины – 58%. Средний возраст составил 66,5±3,65 лет. Все наблюдаемые пациенты в группе II имели НК II A по классификации Стражеско – Василенко и находились в III ФК по NYHA.

Результаты

В раннем послеоперационном периоде умерло двое пациентов в группе I (летальность в общей группе составила 1,5%). К моменту выписки из стационара все пациенты переведены в I – II ФК недостаточности кровообращения по NYHA. На госпитальном этапе отмечалось достоверное снижение трансклапанных пиковых градиентов давления, наиболее выраженное у пациентов в группе II: с 82,3±22,7 мм рт. ст. до 28,8±7,6 мм рт. ст. В сроки до 60 мес. после операции наблюдением было охвачено 88% пациентов в группе I; в сроки до 48 мес. под наблюдением находилось 96% пациентов в группе II. При оценке трансклапанных градиентов давления в сроки до 60 мес. отмечено проградентное снижение в обеих наблюдаемых подгруппах пациентов, наиболее выраженное при имплантации ксеноперикардиальных биологических протезов.

Заключение

Имплантация как ксеноперикардиального БП «ЮниЛайн», так и ксеноаортального БП «Aspire Vascutek» при пороках АК различного генеза позволяет адекватно корригировать нарушения внутрисердечной гемодинамики и достигать хороших клинических и гемодинамических результатов.

Ключевые слова

Дегенеративный аортальный стеноз • Ксеноаортальные биологические протезы • Ксеноперикардиальные биологические протезы • Протезирование аортального клапана

Поступила в редакцию: 03.03.18; поступила после доработки: 07.05.18; принята к печати: 16.05.18

Для корреспонденции: Федоров Сергей Андреевич, e-mail: SergFedorov1991@yandex.ru, тел. +7-987-080-4623; адрес: 603005, Россия, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, 10/1

Corresponding author: Fedorov Sergey, e-mail: SergFedorov1991@yandex.ru, tel. +7-987-080-4623; address: Russian Federation, 603005, Nizhny Novgorod, 10/1, pl. Minin and Pozharsky

COMPARATIVE ASSESSMENT OF CLINICAL AND HEMODYNAMIC OUTCOMES AFTER AORTIC HEART VALVE REPLACEMENT WITH XENOAORTIC AND XENOPERICARDIAL BIOLOGICAL PROSTHESES FOR DEGENERATIVE AORTIC VALVULAR DISEASE

S.A. Fedorov^{1,2}✉, A.P. Medvedev^{1,2}, V.A. Chiginev^{1,2}, S.A. Zhurko², A.B. Gamzaev^{1,2}, D.I. Lashmanov², L.M. Tselousova¹

¹Federal State Budget Educational Institution of Higher Education «Privolzhsky Research Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, pl. Minin and Pozharsky, 10/1, Nizhny Novgorod, Russian Federation, 603005; ²State Budgetary Health Care Institution of the Nizhny Novgorod Region «Specialized Cardiosurgical Clinical Hospital», 209, Vaneeva, St., Nizhny Novgorod, Russian Federation, 603950

Highlights

- The immediate and long-term outcomes of aortic heart valve replacement with stented xenoaortic and xenopericardial biological prostheses for degenerative aortic valvular disease have been analyzed.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ
ИССЛЕДОВАНИЯ

Aim

To assess clinical and hemodynamic outcomes of aortic valve replacement with xenoaortic biological prosthesis «Aspire Vascutek» and xenopericardial biological prosthesis «UniLine».

Methods

130 patients who underwent aortic valve replacement with bioprostheses in the period from October 2012 to March 2016 were included in the study. All patients were enrolled into two groups according to the model of the implanted device. 65 recipients of xenoaortic bioprostheses «Aspire Vascutek» were included in Group 1, whereas patients (n = 65) xenopericardial bioprostheses «UniLine» were assigned in Group 2. Males prevailed in Group 1 (63%, the mean age – 66.4±5.5 years). 85% of Group 1 patients had heart failure Strazhesko-Vasilenko IIA grade and 94% of patients had chronic heart failure NYHA III. Similarly, male patients (58%) prevailed in Group 2. The mean age of Group 2 patients was 66.5±3.65 years. All patients in Group 2 II had heart failure Strazhesko-Vasilenko IIA grade and chronic heart failure NYHA III.

Results

Two patients in Group 1 died in the early postoperative period (the overall mortality was 1.5%). All patients had chronic heart failure NYHA I-II at discharge. Peak transvalvular pressure gradient significantly decreased in the in-hospital period, particularly in Group 2 patients (82,3±22,7 mm Hg vs. 28.8±7.6 mm Hg). 88% of Group 1 patients underwent the 60-month follow-up, and 96% of Group 2 patients – the 48-month follow-up. Transvalvular pressure gradients decreased progressively in both study groups within 60 months follow-up. This decrease was more pronounced in recipients of xenopericardial biological prostheses.

Conclusion

Aortic valve replacement with xenopericardial bioprostheses «UniLine» and xenoaortic bioprostheses «Aspire Vascutek» for aortic valvular disease allows treating intracardiac hemodynamic derangements and achieving good clinical and hemodynamic outcomes.

Keywords

Degenerative aortic stenosis • Xenoaortic biological prostheses • Xenopericardial biological prostheses • Aortic valve replacement

Список сокращений

АГ	– артериальная гипертензия	ДТП	– дорожно-транспортное происшествие
АК	– аортальный клапан	ИБС	– ишемическая болезнь сердца
АКШ	– аорто-коронарное шунтирование	ИЛ	– интерлейкин
БП	– биологический протез	ИЭ	– инфекционный эндокардит
ВОА	– восходящий отдел аорты	КДО	– конечно-диастолический объем
ВОЗ	– Всемирная организация здравоохранения	КСО	– конечно-систолический объем
ДАС	– дегенеративный аортальный стеноз	ЛЖ	– левый желудочек
		МЖП	– межжелудочковая перегородка

МКБ	– мочекаменная болезнь	ФВ	– фракция выброса
ОИМ	– острый инфаркт миокарда	ФК	– функциональный класс
ОНМК	– острое нарушение мозгового кровообращения	ФП	– фибрилляция предсердий
ОРИТ	– отделение реанимации и интенсивной терапии	ХОБЛ	– хроническая обструктивная болезнь легких
ПАК	– протезирование аортального клапана	ХСН	– хроническая сердечная недостаточность
ПГД	– пиковый градиент давления	ЭКГ	– электрокардиография
ПИКС	– постинфарктный кардиосклероз	ЭхоКГ	– эхокардиография
СГД	– средний градиент давления	НУНА	– классификация сердечной недостаточности Нью-Йоркской ассоциации сердца
СКГ	– селективная коронарография		
СД II	– сахарный диабет 2 типа		

Введение

Дегенеративный аортальный стеноз (ДАС) – наиболее часто встречающееся поражение клапанного аппарата сердца у лиц пожилого и старческого возраста в странах Западной Европы и Северной Америки [1 – 3]. Бурное развитие медицинской науки и активное внедрение в практическое здравоохранение результатов научно-технических открытий привело к увеличению средней продолжительности жизни населения и значительному увеличению количества пациентов, страдающих ДАС, что позволило J. L. d, Arsu и соавт. определить дегенеративные поражения клапанного аппарата сердца как новую «кардиальную» эпидемию [2]. Так, согласно ряду исследований, ДАС занимает третье место в структуре заболеваемости и смертности среди всех заболеваний сердечно-сосудистой системы, где он уступает место лишь ишемической болезни сердца (ИБС) и артериальной гипертензии (АГ) [4]. Причем среди взрослых больных не распознается почти 72% аортальных пороков дегенеративного генеза [1], так как сопровождающие аортальный стеноз состояния – АГ, ИБС, атеросклероз, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) нередко маскируют эту патологию [1 – 4]. По данным ВОЗ, к 2020 году ожидаемая численность населения старше 65 лет составит 690 млн человек, а уровень смертности от неинфекционных заболеваний (в первую очередь, от сердечно-сосудистых) достигнет порядка 49,7 млн случаев в год [4]. Согласно ряду исследований, аортальный стеноз имеет место у 2 – 7% людей старше 65 лет, достигая 15 – 20% у населения старше 80 лет. При этом доля тяжелого ДАС у пациентов старческого возраста составляет 8,9% [5]. В популяционном исследовании Cardiovascular Health Study, включавшем 5621 человека старше 65 лет, поражение аортального клапана (утолщение створок, кальцинаты) выявлено у 29%. В Российской Федерации доля пожилых людей в составе населения превышает 20%, что еще раз подчеркивает актуальность данной проблемы и диктует необходимость ее всестороннего изучения. Несмотря на то, что патоморфологические аспекты дистрофи-

ческого обызвествления аортального клапана (АК) были описаны И. Мёнкебергом еще в начале XX столетия, многие вопросы, касающиеся этиологии и патогенеза ДАС остаются нерешенными и по сей день [6]. Так, главенствующая гипотеза касательно возрастного изнашивания эластических структур в составе АК, их склерозирование с последующей пассивной кальцификацией претерпела существенные изменения. Открытия в области иммунологии и гистологии показали весомую роль прогрессирующей с возрастом дисфункции эндотелия и расстройств минерального обмена, связанных с нарушением продукции остеопонтина в формировании ДАС [5, 7]. Формирование ДАС сопровождается достоверным повышением С-реактивного белка и интерлейкина-6 (ИЛ-6), что доказано в работах отечественных исследователей. Возможным источником ИЛ-6 являются макрофаги, фибробласты и Т-клетки [7, 8]. Повышение активности фибробластов приводит к развитию интерстициального фиброза, что обуславливается увеличением синтеза коллагена в составе нативных структур внеклеточного матрикса. По мере прогрессирования эндотелиальной дисфункции происходит активация макрофагов, которые начинают вырабатывать молекулы остеопонтина. Последний способствует образованию гидроксипатитов в створках аортального клапана и прогрессированию кальцификации в матриксе АК [6, 8, 9]. Однако и эта теория не является окончательной в понимании процессов формирования ДАС, что требует дальнейшего изучения данной проблематики.

В течение длительного периода времени ДАС может протекать бессимптомно, что зачастую вселяет ложную уверенность в специалистов терапевтического профиля в эффективности проводимого ими консервативного лечения. Однако при уменьшении площади аортального клапана до 0,8 – 1,0 см² появляется патогномичная триада симптомов, известная как триада Робертса, включающая в себя приступы стенокардии, головокружения и синкопальные состояния, одышку [1, 4]. При появлении приступов стенокардии выживаемость пациентов

не превышает 5 лет, а при присоединении головокружений и обморочных состояний – 3 лет [5, 6]. В общей группе пациентов с ДАС двухлетняя выживаемость пациентов в бессимптомном периоде составляет более 50%, тогда как при появлении развернутой клинической картины двухлетняя выживаемость составляет 15%. Особенность такой клинической ситуации определена компенсаторными возможностями миокарда левого желудочка, наличием коморбидной патологии, с одной стороны, и запуском «порочного круга» – с другой: «чем меньше площадь отверстия, тем более выражено повреждающее действие высокоскоростного потока крови на клапанные структуры АК, тем быстрее происходит его дегенерация» [7, 10]. По данным ряда исследователей, прогрессирование ДАС характеризуется уменьшением площади аортального отверстия на 0,1 – 0,2 см²/год, увеличением скорости потока крови на АК на 0,3 м/с/год, повышением среднего градиента давления на АК на 7 мм рт. ст./год.

При этом ДАС независимо от своей клинической и гемодинамической тяжести приводит к повышенному риску возникновения ОИМ, нарушению мозгового кровообращения, сердечной недостаточности и развитию внезапной смерти [11, 12].

Единственным эффективным методом лечения стеноза устья аорты является кардиохирургическая операция – замена пораженного нативного клапана искусственным. Несмотря на наличие сопутствующих заболеваний и более высокие операционные риски у пожилых пациентов, возраст пациентов, подвергающихся операции на сердце, во всем мире значительно повысился.

Для коррекции сенильных пороков используются различные модели биологических протезов (БП), для изготовления последних на сегодняшний день используют свиной аортальный комплекс и телячий перикард [1 – 4, 10]. Основные преимущества БП: более низкие остаточные трансклапанные градиенты давления, низкий риск развития тромбогеморрагических осложнений, устойчивость к инфекции, отсутствие необходимости длительного приема оральных антикоагулянтов (антагонистов витамина К (Варфарин)), что из-за наличия сопутствующих заболеваний в ряде случаев противопоказано [1, 6, 10, 14]. Риск тромбоэмболических осложнений, характерный для механических искусственных клапанов сердца, при биологическом протезировании не отличается от риска развития у пациентов, не подвергавшихся протезированию аортального клапана [2, 8, 10]. Как правило, вероятность развития тромбоэмболических осложнений у таких пациентов определяется индивидуальными особенностями, а не моделью ксеноклапана. На сегодняшний день существуют два принципиально разных типа БП: каркасные и бескаркасные [14]. При этом нет единого мнения о том, какой

тип БП предпочтительнее для коррекции пороков аортального клапана. Так, в исследовании, проведенном группой авторов во главе с М. Doss, было отмечено отсутствие достоверных различий гемодинамических параметров, а также динамики регресса гипертрофии миокарда левого желудочка в группах пациентов с ранее имплантированными каркасными и бескаркасными БП [15, 16]. Основными преимуществами каркасных БП являются техническая простота и воспроизводимость операции, прогнозируемый результат операции, а также менее продолжительный период окклюзии аорты. Однако последний факт не отражается на результатах имплантации каркасных и бескаркасных БП как в раннем послеоперационном, так и в отдаленном периодах наблюдения [14, 15]. Главный недостаток БП — ограниченный срок службы, обусловленный процессами биодегенерации, что зачастую ограничивает использование БП, особенно среди пациентов «пограничной» возрастной группы [17, 18]. Дальнейшее развитие технологий изготовления и консервирования биоматериала, а также изучение отдаленных результатов имплантации различных типов БП с позиций доказательной медицины наряду с развитием хирургического, а также анестезиолого-перфузиологического пособия нацелены на создание БП с более высокой устойчивостью к кальцификации, что является перспективным направлением развития современной кардиохирургии [14, 17, 19].

Цель исследования. Исследование клинических и гемодинамических результатов имплантации ксеноаортального биологического протеза «Aspire Vascutek» и ксеноперикардального биологического протеза «ЮниЛайн» для коррекции дегенеративных пороков аортального клапана.

Материалы и методы

В проводимое нами исследование было включено 130 пациентов, которым в период с октября 2012 г. по март 2016 г. на базе ГБУЗ НО «Специализированная кардиохирургическая клиническая больница». Проводимое исследование базировалось на этических принципах Хельсинкской декларации. Дизайн настоящего исследования одобрен Локальным этическим комитетом. Все пациенты дали письменное информированное согласие до включения в исследование. Для коррекции порока аортального клапана были использованы различные модели БП. При этом, в зависимости от типа имплантируемого БП, было выделено две группы пациентов (Табл. 1).

В группу I вошли 65 пациентов, которым для коррекции аортального порока был использован ксеноаортальный БП «Aspire Vascutek» (Великобритания). Вторую группу составили 65 человек, которым был имплантирован каркасный ксеноперикар-

диальный БП «ЮниЛайн» (НеоКор, Кемерово, РФ.) В группе I преобладали мужчины – 63%. Средний возраст составил 66,4±5,5 лет. 85% пациентов в группе I имели степень недостаточности кровообращения (НК) ПА по Стражеско–Василенко и 94% пациентов находились в III функциональном классе (ФК) недостаточности кровообращения по NYHA. Среди пациентов группы II также преобладали мужчины – 58%. Средний возраст составил 66,5±3,65 лет. Все наблюдаемые пациенты в группе II имели II A степень недостаточности кровообращения по классификации Стражеско – Василенко и находились в III ФК недостаточности кровообращения по NYHA. Диагноз порока аортального клапана устанавливался посредством тщательного объективного обследования пациентов, дополненного результатами инструментальных методов исследования: ЭКГ, ЭхоКГ, рентгенография органов грудной клетки. Среди последних важнейшая роль отводилась данным, полученным с помощью трансторакальной ЭхоКГ, которая используется нами как для скрининговой, так и для целевой диагностики приобретенных пороков сердца. При этом нами оценивались следующие гемодинамические параметры: пиковый и средний градиенты давле-

ния на клапане (ПГД и СГД), площадь открытия клапана (S.a.o.), фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), толщина задней стенки ЛЖ (ЗСЛЖ), толщина межжелудочковой перегородки (МЖП). С целью уточнения состояния коронарного кровотока и оценки параметров восходящего отдела аорты всем пациентам в предоперационном периоде выполнялась селективная коронарография (СКГ), по результатам которой решался вопрос об объеме оперативного вмешательства. В общей группе исследуемых преобладали пациенты с аортальным стенозом – 87,5%, площадь эффективного аортального отверстия находилась в диапазоне от 0,3 – 2,0 см². При этом все 100% пациентов с аортальным стенозом имели массивный кальциноз (Са III) с переходом за пределы фиброзного кольца АК на восходящий отдел аорты, МЖП и переднюю створку митрального клапана, что потребовало тщательной и бережной декальцинации в плане профилактики материальной эмболии и повреждения внутрисердечных структур. Данные морфологические особенности были диагностированы в предоперационном периоде по данным трансторакальной ЭхоКГ, а в последующем были подтверждены интраоперационно. Недостаточность АК была диагностирована

Таблица 1. Характеристика групп пациентов, которым проводилось замещение нативного аортального клапана биологическими протезами (M±m)
Table 1. Clinical and demographic data of aortic bioprosthesis recipients

Показатели / Parameters	Модель биологического протеза / Model of bioprosthesis (p<0,05)	
	ASPIRE n = 65	ЮниЛайн / UniLine n = 65
Мужчины / Male (%)	63	58
Женщины / Female (%)	37	42
НК (по Стражеско – Василенко) / Heart failure (Strazhesko-Vasilenko)	ПА – 85%	ПА – 100
	ПБ – 15%	ПБ – 0
ФК (по NYHA) / NYHA functional class	II – 0	II – 0
	III – 94%	III – 100%
	IV – 6%	IV – 0
Средний возраст, лет / Mean age, years	66,4±5,5	66,5±3,6
ЕОА (мм)	10±4	11±0,7
ГСД пик (мм рт.ст.) / Peak SPG (mm Hg)	84±28	82,3±22,7
ГСД ср (мм рт.ст.) / mean SPG (mm Hg)	49±17	48,4±15,6
КДО ЛЖ (мл) / LVEDV (ml)	123±51	106,8±35,5
КСО ЛЖ (мл) / LVESV (ml)	54±32	43,5±18,2
тМЖП (мм) / IVST (mm)	20±5,3/17,5±3,6	19,3±3/16,7±3,2
тЗСЛЖ (мм) / LVPWT (mm)	19,5±3/15±3	19,6±3,3/14±2,5
ФВ / EF%	57±9,4	57,6±8

Примечание: НК – недостаточность кровообращения; ФК – функциональный класс; ГСД – градиент систолического давления; КДО ЛЖ – конечно-диастолический объем левого желудочка; КСО ЛЖ – конечно-систолический объем левого желудочка; тМЖП – толщина межжелудочковой перегородки; тЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка; ФВ – фракция выброса;
Note: ЕОА – effective orifice area; SPG – systolic pressure gradient; LVEDV – left ventricular end-diastolic volume; LVESV – left ventricular end systolic volume; IVST – interventricular septal thickness; LVPWT – left ventricular posterior wall thickness; EF – ejection fraction;

у 12,5% больных. По структуре порок АК в 80% случаев был обусловлен возрастной или сенильной кальциевой дегенерацией, в 11% случаев имел ревматический генез, в 5% являлся следствием инфекционного эндокардита (ИЭ) с поражением клапанных структур и в 4% наблюдений отмечалась недостаточность АК на фоне аневризматического расширения восходящего отдела аорты (АВОА).

Структура коморбидной патологии в общей группе пациентов выглядит следующим образом: АГ – 75%; ХИБС – 33%; ПИКС – 10%; СД II тип – 8%; ХОБЛ 7%, Гастрит – 6%, МКБ – 2%, ФП по 1,5% (Табл. 2).

При анализе протоколов операций было отмечено, что в группе II преобладали пациенты с сочетанным вмешательством на коронарных артериях, которым одномоментно выполнялось ПАК и АКШ (группа I – 12% vs. группа II – 31%), что нашло отражение в увеличении времени пережатия аорты (Ао) и длительности перфузии (ИК) у пациентов в группе II: ИК – 109,4±35,85 мин, пережатие Ао – 87,85±31,7 мин (против ИК – 88±33 мин, пережатие Ао – 66±21,6 мин в группе I). Двоим пациентам в группе I выполнена гибридная методика, когда этапу ПАК предшествовало стентирование коронарных артерий (КА). Троим пациентам в группе I ПАК было дополнено аннулопластикой митрального клапана опорным кольцом и шовной аннулопластикой трикуспидального клапана по Batista по поводу их выраженной недостаточности. Кроме того, в обеих наблюдаемых группах имело место однократное выполнение аортографии по Рабичеку. Линейка типоразмеров используемых БП выглядит следующим образом: в группе I – № 21 – 13, № 23 – 34, № 25 – 18; в группе II – № 21 – 16, № 23 – 28, № 25 – 21 (Рис. 1).

Для фиксации большинства БП применялся 8-образный шов, который позволял имплантировать БП в интрааннулярную позицию. Однако у пациентов с узким фиброзным кольцом АК и диффузным кальцинозом корня аорты использовались П-образные швы на прокладках со стороны ЛЖ, что позволяло имплантировать БП большего типоразмерного ряда в супрааннулярную позицию без выполнения расточки фиброзного кольца АК.

Результаты

В раннем послеоперационном периоде умерло двое пациентов в группе I (30-дневная летальность в общей группе составила 1,5%). В одном случае причиной интраоперационного летального исхода явилась острая сердечно-сосудистая недостаточность, толерантная к нарастающим дозировкам симпатомиметических лекарственных препаратов, а также другим медикаментозным и немедикаментозным методам поддержки кровообращения. Причиной второго фатального исхода послужила тампонада сердца, развившаяся на 3 сутки после операции на фоне кровотечения из аортотомического шва. 30-дневная выживаемость пациентов в общей

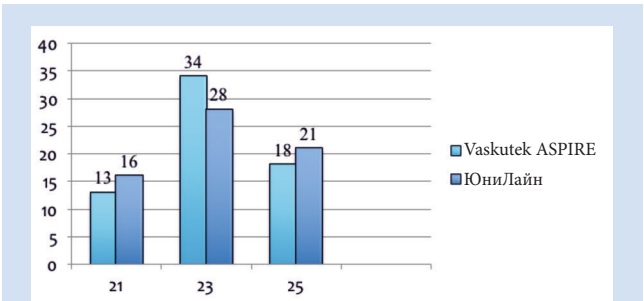


Рисунок 1. Линейка типоразмерных рядов имплантируемых биологических протезов
Figure 1. Valves sizes of the implanted biological prostheses

Таблица 2. Структура коморбидной патологии
Table 2. Comorbidities in the study population

Сопутствующая патология / Comorbidities	Общая группа / Total sample (%)	Vascutek ASPIRE n (%)	ЮниЛайн / UniLine n (%)
АГ / АН	75%	46 (70%)	51 (78%)
Стенокардия напряжения / Angina pectoris	33%	24 (37%)	19 (29%)
ПИКС / PICS	10%	6 (9,2%)	7 (10%)
СД II тип / type 2 DM	8%	6 (9,2%)	4 (6%)
ХОБЛ / COPD	7%	—	9 (14%)
Гастрит, ЯБЖ / Gastritis, gastric ulcer	6%	—	8 (12%)
Гепатит С / Hepatitis C	4%	2 (3%)	3 (5%)
МКБ / KSD	2%	—	3 (4,6%)
ФП / AF	1,5%	2 (3%)	—

Примечание: АГ – артериальная гипертензия; ПИКС – постинфарктный кардиосклероз; СД II – сахарный диабет 2 типа; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ЯБЖ – язвенная болезнь желудка; МКБ – мочекаменная болезнь; ФП – фибрилляция предсердий;
Note: АН – arterial hypertension; PICS – postinfarction cardiosclerosis; DM – diabetes mellitus; COPD – chronic obstructive pulmonary disease; KSD – kidney stone disease; AF – atrial fibrillation.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ
ИССЛЕДОВАНИЯ

группе составила 98,5%. У всех выживших пациентов уже на госпитальном этапе было отмечено улучшение общего состояния в виде повышения толерантности к физическим нагрузкам, объективно уменьшились признаки недостаточности кровообращения по большому и малому кругу. К моменту выписки из стационара все пациенты были переведены в I – II ФК недостаточности кровообращения по NYHA. Время пребывания в клинике колебалось от 10 до 38 дней, что определялось развитием ряда жизнеугрожающих состояний в раннем послеоперационном периоде. Нелетальные осложнения, с которыми мы столкнулись на госпитальном этапе, носили общий характер, свойственный пациентам кардиохирургического профиля. Среди них преобладали: нарушение ритма по типу фибрилляции предсердий у 19%; дисциркуляторная энцефалопатия у 9% пациентов, синдром полиорганной и сердечно-сосудистой недостаточности по 8,5%; послеоперационные кровотечения, включая два случая желудочно-кишечных кровотечения у 4%. Развитие вышеуказанных осложнений было определено, с одной стороны, исходной тяжестью больных (наличие тяжелой сопутствующей патологии, низкие функциональные показатели миокарда ЛЖ (низкая ФВ), длительность течения порока, его декомпенсация), с другой стороны, увеличением времени пережатия Ао и длительностью ИК, что определялось объемом оперативного вмешательства (сочетанные операции на коронарных артериях, длительная декальцинация, коррекция митральной и трикуспидальной недостаточности). За время нахождения в условиях стационара не было зафиксировано ни одного эпизода тромбоза, структурной дисфункции БП, тромбоэмболических осложнений, раннего протезного эндокардита. У одного пациента в группе II на вторые сутки после операции на фоне прогрессирующей сердечной недостаточности была диагностирована парапротезная фистула с регургитацией II степени, по поводу чего было выполнено оперативное вмешательство

– ушивание парапротезной фистулы с последующей нормализацией общего состояния больного. Одному пациенту в группе II на фоне прогрессирующей сердечно-сосудистой недостаточности, развившейся в первые послеоперационные сутки, во время нахождения больного в ОРИТ была выполнена СКГ, дополненная стентированием ранее наложенного шунта (АКШ-ЗНА) по поводу его перегиба. После операции все пациенты подвергались тщательному клиническому наблюдению с подбором медикаментозной терапии; инструментальному обследованию (ЭКГ, ЭхоКГ в динамике); контролю лабораторных показателей, в первую очередь, параметров системы коагуляции (МНО, ПТИ). Данные, полученные с помощью нашего стационарного цветного УЗИ-сканера Vivid 7 Pro (GE, USA), позволяют оценить гемодинамическую эффективность используемых БП. На госпитальном этапе отмечалось достоверное снижение транскаплярных пиковых градиентов давления, наиболее выраженное у пациентов в группе II: с $82,3 \pm 22,7$ мм рт. ст. до $28,8 \pm 7,6$ мм рт. ст. (Табл. 3). При этом подобная динамика наблюдается при имплантации всего размерного ряда ксеноперикардальных БП и в отдаленном периоде, в сроки до 60 мес., наиболее выраженная при имплантации протезов № 21 и № 25. (Табл. 4). Более высокие цифры ИК и Ао определены, с одной стороны, более высоким процентом сочетанных вмешательств у пациентов в группе II, с другой стороны – техническими особенностями ксеноперикардального БП, которые требуют четкой ориентации интраанулярного компонента протеза по фиброзному кольцу АК. Уже на ранних этапах отмечается снижение объемов ЛЖ в обеих наблюдаемых группах. После выписки из стационара все пациенты находились на амбулаторном наблюдении с плановыми консультациями кардиолога и кардиохирурга клиники каждые 6 мес. При плановом визите, помимо объективного осмотра пациентов с оценкой результатов лабораторных методов иссле-

Таблица 3. ЭхоКГ-данные пациентов до и после биопротезирования аортального клапана в обеих группах (М±m)
Table 3. EchoCG findings of the study population before and after aortic valve bioreplacement

	Юни.Лайн / UniLine p<0,05		Aspire Vascutek p<0,05	
	До операции / Baseline	После операции / After surgery	До операции / Baseline	После операции / After surgery
ГСД пик (мм рт.ст.) / peak SPG (mm Hg)	82,3±22,7	28,8 ±7,6	84±28	28±5
ГСД ср (мм рт.ст.) / mean (SPG mm Hg)	48,4±15,6	10,3±4,2	49±17	15±3,7
КДО ЛЖ (мл) / LVEDV (ml)	106,8±35,5	97,7±36	123±51	105,25±34
КСО ЛЖ (мл) / LVESV (ml)	43,5±18,2	44,9±20,3	54±32	46,4±19,5
ФВ / EF %	58,3±9,4	56,5±6	57±9,4	55,15±7,5

Примечание: ГСД – градиент систолического давления; КДО ЛЖ – конечно-диастолический объем левого желудочка; КСО ЛЖ – конечно-систолический объем левого желудочка; ФВ – фракция выброса
Note: SPG – systolic pressure gradient; LVEDV – left ventricular end-diastolic volume; LVESV – left ventricular end systolic volume; EF – ejection fraction.

дования, выполнялось трансторакальные ЭхоКГ и ЭКГ. В сроки до 60 мес. наблюдением было охвачено 88% пациентов в группе I; в сроки до 48 мес. под наблюдением находилось 96% пациентов в группе II. В отдаленном периоде наблюдения было отмечено 2 летальных исхода у пациентов в группе I. В одном случае причиной летального исхода послужило ОНМК, развившееся в первые послеоперационные сутки после выполненного супракоронарного протезирования восходящего отдела аорты по поводу его аневризматического расширения, сформировавшееся через 1 год после ПАК и аортографии по Рабичеку. Причиной второго летального исхода явилась электротравма, полученная через 2 года после операции. Таким образом, пятилетняя выживаемость пациентов в группе I составила 97%. Среди пациентов в группе II также было отмечено развитие 2 летальных исходов. В первом случае причиной послужила острая сердечно-сосудистая недостаточность, наступившая во время репротезирования БП, выполненного по поводу протезного эндокардита через 1 год после операции ПАК. Причиной второго фатального исхода явился разрыв аорты в следствие травмы органов грудной клетки во время ДТП. Выживаемость пациентов в группе II составила 97%. Таким образом, за весь период наблюдения был отмечен один эпизод тромбоэмболических осложнений у пациента в группе I и один эпизод протезного эндокардита в группе II.

Обсуждение

Безусловно, увеличивающиеся из года в год показатели хирургической активности среди пациентов старшей возрастной группы усиливают интерес специалистов кардиохирургического профиля к вопросам использования биологических протезов для коррекции пороков аортального клапана [1, 3]. Так же развитие данной проблематики потенцируют, с одной стороны, набирающие все большую популярность методы транскатетерного протезирования

аортального клапана, с другой стороны, совершенствование методик изготовления как каркасных, так и бескаркасных БП, что само по себе расширяет круг заинтересованных специалистов [6, 9]. Однако, несмотря на большое количество имеющихся на данном этапе развития кардиохирургической практики вариантов биологических искусственных клапанов сердца, «золотым стандартом» коррекции пороков аортального клапана у пациентов пожилого и старческого возраста является имплантация каркасных биологических протезов [4, 10]. Значимость данного типа БП подтверждается большим количеством проводимых проспективных рандомизированных клинических исследований, направленных на изучение не конкретной фирмы-производителя протеза, а конкретного типа каркаса протеза и конкретного метода консервации биологического материала. При этом существует большое количество работ, посвященных ретроспективному изучению собственного опыта имплантации конкретной модели БП. При проведении нашего исследования мы преследовали цель сравнить два принципиально разных типа БП – как по применяемому для формирования протеза биологическому материалу, так и по способу биоконсервации. Так, биологический протез «Aspire» фирмы «Vascutek» представляет собой свиной аортальный комплекс, фиксированный в глутаровом альдегиде, хорошо зарекомендовавшем себя в мировой фармакопромышленности, что доказано результатами имплантации клапанов, обработанных по схожей методике. Для формирования БП «ЮниЛайн» применяется бычий перикард, а обработка биоматериала достигается за счет использования диэпоксидных соединений, эффективность применения которых была доказана на целой линейке отечественных ксеноперикардальных биоклапанов. При сравнении двух вышеуказанных моделей БП было получено статистически достоверное снижение трансклапанных градиентов давления, как пиковых, так и средних в группе II,

Таблица 4. Сравнительные данные показателей ЭхоКГ в отдаленном периоде наблюдения (до 60 мес.) в зависимости от типоразмера имплантируемого биологического протеза (M±m)
Table 4. Comparative data of EchoCG parameters in the long-term follow-up (up to 60 months), depending on the size of the implanted biological prosthesis (M±m)

Размер БП / Sizes of bioprosthesis	21 (p<0,05)		23 (p<0,05)		25 (p<0,05)	
Протезы / Model of bioprosthesis	ЮниЛайн	ASPIRE	ЮниЛайн	ASPIRE	ЮниЛайн	ASPIRE
Показатели / Parameters	n = 16	n = 13	n = 28	n = 34	n = 21	n = 18
ГСД пик (мм рт.ст.) / peak SPG (mm Hg)	18,6±8,8	29±5	23,6±11,6	29±6	17,4±5	26±5
ГСД ср (мм рт.ст.) / mean SPG (mm Hg)	10±5	18±10	12±6,5	16±4	8,6±4	14±4
КСО ЛЖ (мл) / LVESV (ml)	41,3±10	38±14	48±25	47±20	55,6±22,5	56±18
КДО ЛЖ (мл) / LVEDV (ml)	84,3±20,4	89±21	105±38,7	103±34	124,7±53	123±30
ФВ / EF, %	58,8±10,5	56±6	54,8±4,7	55±7	56±5,5	55±6

Примечание: ГСД – градиент систолического давления; КДО ЛЖ – конечно-диастолический объем левого желудочка; КСО ЛЖ – конечно-систолический объем левого желудочка; ФВ – фракция выброса;
Note: SPG – systolic pressure gradient; LVEDV – left ventricular end-diastolic volume; LVESV – left ventricular end systolic volume; EF – ejection fraction.

что безусловно отразилось на показателях ремоделирования миокарда ЛЖ. Полученные результаты сопоставимы с данными ряда как отечественных, так и зарубежных исследователей, занимающихся изучением бычьего ксеноперикарда в хирургической практике [6]. Если говорить о конструкции каркаса исследуемых нами моделей БП, то каких-то специфических особенностей и трудностей имплантации нами выявлено не было. Оба протеза отлично имплантируются как в супрааннулярную, так и в интрааннулярную позицию. Последнему способу позиционирования протеза мы отдаем большее предпочтение, что соответствует мировым тенденциям протезирования клапанного аппарата сердца. За весь период наблюдения (до 60 мес.) нами не было получено клапан-специфических осложнений в зависимости от типа имплантируемого БП. Результаты проводимого нами исследования, равным счетом как и результаты проводимых исследований как на территории РФ, так и за ее пределами, говорят о высокой востребованности каркасных БП в хирургии приобретенных пороков сердца, что достигается низкой ожидаемой частотой осложнений, воспроизводимостью методики имплантации и улучшением качества жизни пациента в различные сроки после операции.

Заключение

Имплантация как ксеноперикардального БП «ЮниЛайн», так и ксеноаортального БП «Aspire Vascutek» при пороках АК различного генеза позволяет адекватно корригировать нарушения внутрисердечной гемодинамики и достигать хороших клинических и гемодинамических результатов. В общей группе пациентов 30-дневная послеоперационная летальность составила 1,5%, а в сроки до 60 месяцев – 3%, что сопоставимо с данными мировой литературы. Полученные нами данные говорят об эффективном снижении трансклапанных градиентов давления, начальных процессах ремоделирования миокарда ЛЖ, более выраженных у пациентов в группе II уже на госпитальном этапе с проградиентным характером ремоделирования ЛЖ в отдаленном периоде наблюдения, что во многом определяет хорошие результаты хирургического способа лечения. Низкий риск тромботических

и геморрагических осложнений, а также отказ от постоянного приема оральных антикоагулянтов делает выбор оперирующего хирурга в пользу имплантации БП для коррекции ДАС, особенно когда речь касается пациентов из группы высокого риска развития тромбогеморрагических осложнений. Развитие методик транскатетерного протезирования (TAVI) и развитие техник повторного биопротезирования ранее установленного БП по методике «протез-в-протез» существенно расширяет показания для имплантации БП. Все наблюдаемые нами осложнения раннего послеоперационного периода носили общий характер и не зависели от типа конструкции БП и техники его имплантации. Частота их развития прямо пропорциональна общему состоянию пациентов до операции, наличию и степени тяжести коморбидной патологии, длительности искусственного кровообращения и времени пережатия аорты в период основного этапа операции. Частота осложнений прямо не зависит от возраста пациентов. Имеющиеся данные отдаленного периода наблюдения также говорят об отсутствии дегенеративных изменений ранее имплантированных БП в обеих группах пациентов. С целью получения наиболее полных данных касательно использования ксеноаортальных и ксеноперикардальных БП при коррекции пороков АК на предмет биодегенерации и оценки отдаленных клинических и гемодинамических результатов ведется изучение отдаленных результатов наблюдения и расширение количества наблюдаемых пациентов.

Конфликт интересов

С.А. Федоров заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.П. Медведев заявляет об отсутствии конфликта интересов. В.А. Чигинев заявляет об отсутствии конфликта интересов. С.А. Журко заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.Б. Гамзаев заявляет об отсутствии конфликта интересов. Д.И. Лашманов заявляет об отсутствии конфликта интересов. Л.М. Целоусова заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Информация об авторах

Федоров Сергей Андреевич, сердечно-сосудистый хирург ГБУЗ НО «Специализированная кардиохирургическая клиническая больница»; ассистент кафедры анестезиологии, реанимации и неотложной медицинской помощи, аспирант кафедры госпитальной хирургии имени Б.А. Королева ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород, Российская Федерация.

Медведев Александр Павлович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной хирургии

Information about authors

Fedorov Sergey A., cardiovascular surgeon at the State Budgetary Health Care Institution of the Nizhny Novgorod Region «Specialized Cardiosurgical Clinical Hospital», Nizhny Novgorod, Russian Federation; PhD fellow at the Department of In-hospital Surgery, Federal State Budget Educational Institution of Higher Education «Privolzhsky Research Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Nizhny Novgorod, Russian Federation.

Medvedev Alexander P., PhD, Professor, Chairman of the Department of In-hospital Surgery, Federal State Budget

имени Б.А. Королева ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России; сердечно-сосудистый хирург ГБУЗ НО «Специализированная кардиохирургическая клиническая больница», Нижний Новгород, Российская Федерация.

Чигинев Владимир Александрович, доктор медицинских наук, сердечно-сосудистый хирург, заведующий кардиохирургического отделения № 2 ГБУЗ НО «Специализированная кардиохирургическая клиническая больница», профессор кафедры госпитальной хирургии имени Б.А. Королева ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород, Российская Федерация.

Журко Сергей Александрович, кандидат медицинских наук, сердечно-сосудистый хирург ГБУЗ НО «Специализированная кардиохирургическая клиническая больница», Нижний Новгород, Российская Федерация.

Гамзаев Алишир Баги оглы, доктор медицинских наук, сердечно-сосудистый хирург, профессор кафедры госпитальной хирургии имени Б.А. Королева ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород, Российская Федерация.

Лашманов Дмитрий Иванович, кандидат медицинских наук, сердечно-сосудистый хирург ГБУЗ НО «Специализированная кардиохирургическая клиническая больница», Нижний Новгород, Российская Федерация.

Целоусова Лада Максимовна, клинический ординатор кафедры госпитальной хирургии имени Б.А. Королева ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород, Российская Федерация.

Educational Institution of Higher Education «Privolzhsky Research Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Nizhny Novgorod, Russian Federation; cardiovascular surgeon at the State Budgetary Health Care Institution of the Nizhny Novgorod Region «Specialized Cardiosurgical Clinical Hospital», Nizhny Novgorod, Russian Federation.

Chiginev Vladimir A., PhD, Professor at the Department of In-hospital Surgery, Federal State Budget Educational Institution of Higher Education «Privolzhsky Research Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Nizhny Novgorod, Russian Federation; cardiovascular surgeon, Head of the Cardiovascular Surgery Department №2 at the State Budgetary Health Care Institution of the Nizhny Novgorod Region «Specialized Cardiosurgical Clinical Hospital», Nizhny Novgorod, Russian Federation.

Zhurko Sergey A., PhD, cardiovascular surgeon at the State Budgetary Health Care Institution of the Nizhny Novgorod Region «Specialized Cardiosurgical Clinical Hospital», Nizhny Novgorod, Russian Federation.

Gamzaev Alshir Bagi ogly, PhD, Professor at the Department of In-hospital Surgery, Federal State Budget Educational Institution of Higher Education «Privolzhsky Research Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Nizhny Novgorod, Russian Federation; cardiovascular surgeon at the State Budgetary Health Care Institution of the Nizhny Novgorod Region «Specialized Cardiosurgical Clinical Hospital», Nizhny Novgorod, Russian Federation.

Lashmanov Dmitry I., PhD, cardiovascular surgeon at the State Budgetary Health Care Institution of the Nizhny Novgorod Region «Specialized Cardiosurgical Clinical Hospital», Nizhny Novgorod, Russian Federation.

Tselousova Lada M., resident at the Department of In-hospital Surgery, Federal State Budget Educational Institution of Higher Education «Privolzhsky Research Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Nizhny Novgorod, Russian Federation.

Вклад авторов в статью

ФСА – Концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, написание текста.

ТЛМ – Сбор и обработка материала.

ЖСА – Сбор и обработка материала.

ЛДИ – Сбор и обработка материала.

МАП – Концепция и дизайн исследования, редактирование

ЧВА – Редактирование.

ГАБ – Редактирование.

Authors contribution

FSA – concept and study design, data collection, data analysis, manuscript writing.

TLM – data collection, data analysis.

ZhSA – data collection, data analysis.

LDI – data collection, data analysis.

MAP – concept and study design, manuscript writing.

ChVA – manuscript writing.

GAB – manuscript writing.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Petty G.W., Khandheria B.K., Wisnant J.P., Sicks J.D., O'Fallon W.M., Wiebers D.O. Predictors of cerebrovascular events and death among patients with valvular heart disease. *Stroke* 2000; 31: 2628-2635.
- Peltier M., Trojette F., Sarano M.E., Grigioni F., Slama M.A., Tribouilloy C.M. Relation between cardiovascular risk factors and nonrheumatic severe calcific aortic stenosis among patients with a three-cuspid aortic valve. *Am J Cardiol*. 2003; 91: 97-99.
- Pellikka P.A., Sarano M.E., Nishimura R., Malouf J.F., Bailey K.R., Scott C.G., Barnes M.E., Tajik A.J. Outcome of 622 adults with asymptomatic, hemodynamically significant aortic stenosis during prolonged follow-up. *Circulation*. 2005; 111: 3290-3295. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.495903
- Goldbarg S.H., Elmariah S., Miller M., Fuster V. Insights Into Degenerative Aortic Valve Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2007; 50 (13) : 1205-1213. doi: 10.1016/j.jacc.2007.06.024
- Мурсалимова А.И., Гендлин Г.Е., Сторожаков Г.И. Особенности течения и диагностики аортального стеноза. *Атмосфера. Новости кардиологии*. 2013; 1: 10-13.
- Егоров И.В. История изучения аортального стеноза (к 100 летию публикации И. Менкеберга). *Терапевтический архив*. 2004; 8: 90-92.
- Lindroos M., Kupari M., Valvanne J., Strandberg T., Heikkilä J., Tilvis R. Factors associated with calcific aortic valve degeneration in the elderly. *Eur Heart J*. 1994; 15: 865-870.
- Stewart B.F., Siscovic D., Lind B.K., Gardin J.M., Gottdiener J.S., Smith V.E., Kitzman D.W., Otto C.M. Clinical factors associated with calcific aortic valve disease. *J Am Coll Cardiol*. 1997; 129: 630-634.
- Iung B., Baron G., Butchart E.G. A prospective survey of

- patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *Eur Heart J*. 2003;24:1231–43.
10. Барбараш Л.С., Журавлева И.Ю. Биопротезы для сердечно-сосудистой хирургии. Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. 2000; 96(2): 113–118.
 11. Гендлин Г. Е., Тронина О. А., Мурсалимова А. И. Аортальный стеноз и артериальная гипертензия. *Медицинский вестник*. 2011; 10 (551): 9.
 12. Дземешкевич С. Л. Пороки аортального клапана у взрослых: современная патология и показания к операции. *Атмосфера. Кардиология*. 2003; 2: 2–4.
 13. Яковлев В.А., Королев Б.Е. Дегенеративный аортальный стеноз угроза XXI века (лекция 2). Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости. 2007; 1: 21–28.
 14. Борисов И.А., Блеткин А.Н., Савичев Д.Д. Биологические протезы клапанов сердца в современной кардиохирургии. *Клиническая медицина*. 2012; 2: 4–8.
 15. Hadjinikolaou L.L., Boehm M.C., Ganner C., Kendall S.W., Rosin M.D., Goldsmith I.R., Spyt T.J. Aspire porcine bioprosthesis: ten years' experience. *J Heart Value Dis*. 2005; 14(1): 47–53.
 16. Барбараш Л.С., Барбараш Н.А., Журавлева И.Ю. Биопротезы клапанов сердца: проблемы и перспективы. Кемерово, 1995.
 17. Федоров С.А., Чигинев В.А., Журко С.А., Гамзаев А.Б., Медведев А.П. Клинические и гемодинамические результаты применения различных моделей биологических протезов для коррекции кальцифицированной болезни аортального клапана. *Современные технологии в медицине*. 2016; 8(4): 292–296.
 18. Шабалин А.В., Чибисова Е.А., Верещагина Г.Н. Сочетание кальцинированного стеноза аортального клапана дегенеративного генеза и артериальной гипертензии: современные представления о прогностической значимости. *Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук*. 2008; 3(131): 5–8.
 19. Медведев А.П., Скопин И.И., Чигинев В.А., Трофимов Н.А., Федоров С.А., Жильцов Д.Д., Земскова Е.Н. Ключевые аспекты развития современной клапанной хирургии сердца. *Медицинский альманах*. 2015; 3 (38): 32–37.

REFERENCES

1. Petty G.W., Khandheria B.K., Wisnant J.P., Sicks J.D., O'Fallon W.M., Wiebers D.O. Predictors of cerebrovascular events and death among patients with valvular heart disease. *Stroke* 2000; 31: 2628–2635.
2. Peltier M., Trojette F., Sarano M.E., Grigioni F., Slama M.A., Tribouilloy C.M. Relation between cardiovascular risk factors and nonrheumatic severe calcific aortic stenosis among patients with a three-cuspid aortic valve. *Am J Cardiol*. 2003; 91: 97–99.
3. Pellikka P.A., Sarano M.E., Nishimura R., Malouf J.F., Bailey K.R., Scott C.G., Barnes M.E., Tajik A.J. Outcome of 622 adults with asymptomatic, hemodynamically significant aortic stenosis during prolonged follow-up. *Circulation*. 2005; 111: 3290–3295. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.495903
4. Goldbarg S.H., Elmariah S., Miller M., Fuster V. Insights Into Degenerative Aortic Valve Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2007; 50 (13) : 1205–1213. doi: 10.1016/j.jacc.2007.06.024
5. Mursalimova A.I., Gendlin G.E., Storozhakov G.I. Osobennosti tekheniya i diagnostiki aortal'nogo stenoza. *Atmosfera. Novosti kardiologii*. 2013; 1: 10–13 (in Russian).
6. Egorov I.V. Istoriya izucheniya aortal'nogo stenoza (k 100 letiyu publikatsii I. Menkeberga). *Terapevticheskij arhiv*. 2004; 8: 90–92 (in Russian).
7. Lindroos M., Kupari M., Valvanne J., Strandberg T., Heikkilä J., Tilvis R. Factors associated with calcific aortic valve degeneration in the elderly. *Eur Heart J*. 1994; 15: 865–870.
8. Stewart B.F., Siscovic D., Lind B.K., Gardin J.M., Gottdiener J.S., Smith V.E., Kitzman D.W., Otto C.M. Clinical factors associated with calcific aortic valve disease. *J Am Coll Cardiol*. 1997; 129: 630–634.
9. Jung B., Baron G., Butchart E.G. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *Eur Heart J*. 2003;24:1231–43.
10. Barbarash S. L., Juravleva I. Ju. Bioprostheses for cardiovascular surgery. *Bulletin of the Siberian branch of the Russian Academy of medical Sciences* 2000; 96(2): 113–118 (in Russian).
11. Gendlin G.E., Tronina O.A., Mursalimova A. I. Aortal'nyy stenoz i arterial'naya gipertenziya. *Medicinskij vestnik*. 2011; 10 (551): 9 (in Russian).
12. Dzemeshkevich S. L. Poroki aortal'nogo klapana u vzroslyh: sovremennaya patologiya i pokazaniya k operatsii. *Atmosfera. Kardiologiya*. 2003; 2: 2–4 (in Russian).
13. Yakovlev V.A., Korolev B.E. Degenerativnyy aortal'nyy stenoz ugroza XXI veka (lekciya 2)// Novye Sankt-Peterburgskie vrachebnye vedomosti. 2007; 1: 21–28 (in Russian).
14. Borisov I. A., Blecken A. N., Savichev D. D. Biological prosthetic heart valve in modern cardiac surgery. *Clinical medicine*. 2012; 2: 4–8 (in Russian).
15. Hadjinikolaou L.L., Boehm M.C., Ganner C., Kendall S.W., Rosin M.D., Goldsmith I.R., Spyt T.J. Aspire porcine bioprosthesis: ten years' experience. *J Heart Value Dis*. 2005; 14(1): 47–53.
16. Barbarash L.S., Barbarash N.A., Zhuravleva I.Yu. Bioprotezy klapanov serdca: problemy i perspektivy. *Kemerovo*, 1995 (in Russian).
17. Fedorov S.A., Chiginev V.A., Zhurko S.A., Gamzaev A.B., Medvedev A.P. Clinical and hemodynamic results of applying different biological prosthesis models for correction of calcific aortic valve disease. *Sovremennye tehnologii v medicine*. 2016; 8 (4): 292–296 (in Russian).
18. Shabalin A.V., Chibisova E. A., Vereshchagin G. N. The combination of calcined aortic valve stenosis degenerative origin and arterial hypertension: current understanding of the prognostic significance. *Bulletin of the Siberian branch of the Russian Academy of medical Sciences*. 2008; 3(131): 5–8 (in Russian).
19. Medvedev A.P., Skopin I.I., Chiginev V.A., Trofimov N.A., Fedorov S.A., Zhiltsov D. D., Zemskova E.N. Key aspects of the development of modern valvular heart surgery. *Medical almanac*. 2015; 3 (38): 32–37. (in Russian).

Для цитирования: С. А. Федоров, А. П. Медведев, В. А. Чигинев, С. А. Журко, А. Б. Гамзаев, Д. И. Лашманов, Л. М. Целуосова. Сравнительная оценка клинических и гемодинамических результатов имплантации ксеноаортальных и ксеноперикардальных биологических протезов при коррекции дегенеративных пороков аортального клапана. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2018; 7 (2): 50–60. DOI: 10.17802/2306-1278-2018-7-2-50-60

To cite: S.A. Fedorov, A.P. Medvedev, V.A. Chiginev, S.A. Zhurko, A.B. Gamzaev, D.I. Lashmanov, L.M. Tselousova. Comparative assessment of clinical and hemodynamic outcomes after aortic heart valve replacement with xenoaortic and xenopericardial biological prostheses for degenerative aortic valvular disease. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2018; 7 (2): 50–60. DOI: 10.17802/2306-1278-2018-7-2-50-60



УДК 617-089.844

DOI 10.17802/2306-1278-2018-7-2-61-70

ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИМПЛАНТАЦИИ КСЕНОПЕРИКАРДИАЛЬНЫХ ПРОТЕЗОВ «БИОЛАБ» В ПОЗИЦИЮ КЛАПАНОВ ЛЕВЫХ КАМЕР СЕРДЦА

С.И. Бабенко, Н.Н. Соболева, Н.П. Бакулева, Д.А. Титов , Р.М. Муратов

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Рублевское шоссе, 135, Москва, Российская Федерация, 121552

Основные положения

- Имплантация ксеноперикардиальных каркасных биологических протезов «БиоЛАБ» в митральную позицию приводит к ранней дегенерации биологической ткани вне зависимости от возраста пациентов на момент оперативного вмешательства.
- Ксеноперикардиальные каркасные биологические протезы в аортальной позиции в сроки до 10 лет показывают отсутствие дегенерации биологической ткани.
- Ксеноперикардиальные каркасные протезы малого диаметра имеют низкие трансклапанные градиенты как в раннем так, и в отдаленном послеоперационном периоде.

ORIGINAL STUDIES

Актуальность	Имплантация механического протеза возрастным пациентам сопряжена с повышенным риском кровотечений из-за необходимости пожизненного приема не прямых антикоагулянтов, альтернативой может быть биологический протез.
Цель	Анализ отдаленных результатов операций имплантации ксеноперикардиальных протезов «БиоЛАБ» в позицию клапанов левых камер сердца.
Материалы и методы	В отделении неотложной хирургии приобретенных пороков сердца с января 1993 г. по декабрь 2008 г. было имплантировано 150 каркасных ксенобиопротезов серии «БиоЛАБ» в позицию левых камер сердца и в период с января 2008 г. по декабрь 2012 г. – 50 бескаркасных ксеноперикардиальных протезов в позицию аортального клапана.
Результаты	Отдаленная выживаемость в группе пациентов с каркасным ксеноперикардиальным протезом «БиоЛАБ» в аортальной позиции к первому, 5 и 10 году составила $91,1 \pm 2,9\%$, $85,3 \pm 6,1\%$ и $85,3 \pm 6,1\%$ соответственно. В митральной позиции к 5 – $72,31 \pm 5,56\%$, 10 – $55,18 \pm 6,61\%$, и 15 году – $22,77 \pm 12,13\%$ соответственно. После имплантации каркасных и бескаркасных протезов «БиоЛАБ» в аортальную позицию реопераций, связанных с дегенерацией ткани биопротеза, за весь период наблюдения не было. Свобода от дегенерации протеза в митральной позиции составила к 10 году $61,08 \pm 7,32\%$, к 12-му – $50,21 \pm 9,56\%$ и к 15-му – $43,6 \pm 10,65\%$.
Заключение	Ксеноперикардиальные каркасные протезы «БиоЛАБ» в аортальной позиции обеспечивают хорошие гемодинамические показатели в отдаленном периоде и отсутствие дегенерации при сроках наблюдения до 10 лет, а бескаркасные – при сроках наблюдения до 7 лет. Период 8,5 года после имплантации протеза «БиоЛАБ» в митральную позицию является критическим для возникновения дегенерации ткани биопротеза.
Ключевые слова	Биопротез • Протез «БиоЛАБ»

Поступила в редакцию: 22.03.18; поступила после доработки: 10.05.18, 22.05.18; принята к печати: 25.05.18

LONG-TERM RESULTS OF MITRAL AND AORTIC VALVE REPLACEMENT WITH XENOPERICARDIAL PROSTHESIS «BIOLAB»

S.I. Babenko, N.N. Soboleva, N.P. Bakuleva, D.A. Titov , R.M. Muratov

A.N. Bakulev National Medical Research Center of Cardiovascular Surgery, 135, Roublyevskoe Shosse, Moscow, Russian Federation, 121552

Для корреспонденции: Титов Дмитрий Алексеевич, e-mail: dmitrii_titov@mail.ru, тел. +7 (495) 414-76-37, +7-926-284-1686; адрес: 121552, Россия, г. Москва, Рублевское шоссе, 135

Corresponding author: Titov Dmitriy, e-mail: dmitrii_titov@mail.ru, tel. +7 (495) 414-76-37, +7-926-284-1686; address: Russian Federation, 121552, Moscow, 135, Roublyevskoe Shosse

Highlights

- Implantation of stented xenopericardial tissue prostheses «BioLAB» in the mitral position leads to early degeneration of biological tissues, regardless patients’ age at the time of surgery.
- Stented xenopericardial biological prostheses implanted in the aortic position demonstrated a 10-year freedom from tissue degeneration.
- Small-diameter stented xenopericardial prostheses have low transvalvular gradients, both in the early and long-term postoperative period.

Background

Heart valve replacement with mechanical prostheses in elderly patients is associated with increased risk of bleeding due to the need of lifelong indirect anticoagulant therapy. Therefore, biological heart valve prosthesis is an option of choice.

Aim

To estimate long-term results of aortic and mitral valve replacement with xenopericardial prosthesis «BioLAB».

Methods

150 stented biological prostheses «BioLAB» were implanted into the aortic and mitral position in the Department of Emergency Surgery for Acquired Heart Disease in the period from January 1993 to December 2008. 50 stentless biological prostheses «BioLAB» were implanted in the aortic position in the period from January 2008 to December 2012.

Results

1-, 5- and 10-years survival in the recipients of stented xenopericardial prostheses «BioLAB» implanted in aortic position was $91.1\pm2.9\%$, $85.3\pm6.1\%$ and $85.3\pm6.1\%$, respectively. 5-, 10- and 15-years survival among those who received mitral valve replacement was $72.31\pm5.56\%$, $55.18\pm6.61\%$, and $22.77\pm12.13\%$, respectively. There were no cases of redo surgeries for valve tissue degeneration among the recipients of stented and stentless aortic valve prostheses within the follow-up. 10-, 12- and 15-years freedom from mitral valve degeneration was $61.08\pm7.32\%$, $50.21\pm9.56\%$, and $43.6\pm10.65\%$.

Conclusion

Stented xenopericardial bioprotheses «BioLAB» implanted in the aortic position provide good and encouraging hemodynamic results in the long-term period time. There were no signs of tissue degeneration of the stented heart valves within the 10-years follow-up. Similar results were obtained for the stentless bioprosthesis within the 7-years follow-up. The period of 8.5 years after mitral valve replacement with «BioLAB» is critical for tissue degeneration of bioprosthesis.

Keywords

Biological heart valve prosthesis • BioLAB

Список сокращений

АК – аортальный клапан

ЭхоКГ – эхокардиография

Введение

Проблемы, связанные с выбором механического или биологического протеза для возрастных пациентов, вызваны необходимостью пожизненного приема не прямых антикоагулянтов после имплантации механического протеза и, соответственно, рисками, связанными с постоянным приемом препаратов. Альтернативой может быть биологический протез, но риск дегенерации биологической ткани и необходимость повторной операции остаются высокими и по результатам исследований, проведенных в лучших кардиохирургических клиниках мира. Разработки по созданию и клиническому использованию протезов клапанов сердца из ксеноперикарда проводятся в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» МЗ РФ с 70-х годов прошлого столетия. Первые протезы

имплантировались пациентам всех возрастов, и процент ранней дегенерации был высокий. Показания к имплантации в последующем были изменены [1]. В 2004 году был создан низкопрофильный протез для аортальной позиции и начато его клиническое использование. В 2007 году был создан бескаркасный ксеноперикардальный протез для аортальной позиции [2]. Изучение отдаленных результатов имплантации ксеноперикардиальных протезов в позиции левых камер сердца позволит оптимизировать процесс лечения пациентов с клапанной патологией сердца, улучшить качество жизни и процессы социальной реабилитации.

Материал и методы

С января 1993 года по декабрь 2008 года в отделении неотложной хирургии приобретенных пороков сердца ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева» МЗ

РФ было имплантировано 150 каркасных ксенобиопротезов серии «БиоЛАБ» в позицию левых камер сердца и в период с января 2008 по декабрь 2012 г. – 50 бескаркасных ксеноперикардиальных протезов в позицию аортального клапана (АК). Дизайн исследования одобрен Локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ ССХ им.А.Н.Бакулева» МЗ РФ. Пациенты, включались в исследование, после подписания информированного согласия.

Стандартная модель каркасного ксеноперикардиального протеза «БиоЛАБ» (НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева, Москва, РФ) имеет гибкий каркас из кобальто-хромо-никелевого сплава с полиэфирным вязаным покрытием. Трехстворчатый запирательный элемент создан из перикарда телянка и обработан глутаровым альдегидом (рН 7,4) (Рис. 1а). Антикальциевая обработка проведена раствором додецилсульфата натрия. Ксеноперикардиальный бескаркасный протез для аортальной позиции представлен в виде кондуита (Рис. 1б). Имплантируемая часть выкраивается непосредственно на операционном столе исходя из анатомических особенностей корня аорты. При использовании хирургом этого биопротеза выкраиваются синусы, уменьшается ширина «юбки», которую используют для фиксации над фиброзным кольцом аортального клапана.

При имплантации протеза использовалась однорядная субкоронарная супрааннулярная методика (Рис. 2). Протез подбирался на 1 - 2 размера больше

измеренного фиброзного кольца аортального клапана. При выборе между большим и меньшим размером протеза предпочтение отдавали большему.

В митральную позицию протез «БиоЛАБ» имплантирован 81 пациенту. Среди пациентов: женщин – 57 (70%), мужчин – 24 (30%). Возраст составлял от 51 до 73 лет (средний возраст $64,2 \pm 6,1$ лет). Из этой группы были исключены пациенты с сопутствующей патологией АК. Основной причиной формирования порока сердца была хроническая ревматическая болезнь сердца – 63 (78%). 22 (27%) пациентам ранее уже было выполнено хирургическое вмешательство – закрытая митральная комиссуротомия. Было имплантировано 3 (3,5%) протеза 26 размера, 57 (69%) – 28 размера, 20 (24%) – 31 размера и 3 (3,5%) – 33 размера. Общая госпитальная летальность составила 8,7% (7 пациентов).

В аортальную позицию каркасный протез «БиоЛАБ» был имплантирован 68 пациентам. В эту группу вошли также пациенты с сопутствующей патологией митрального клапана. Возраст больных – от 44 до 77 лет, средний $65,4 \pm 4,0$ лет. Пациенты старше 65 лет составили 62% от общего числа прооперированных. Женщин – 20 (30%), мужчин – 48 (70%). Причиной формирования порока только у 24 (35%) пациентов был ревматизм, у 11 (16%) – активный инфекционный эндокардит, у 19 (29%) – врожденный двустворчатый АК, у 14 (20%) – возрастной дегенеративный порок. Было имплантиро-

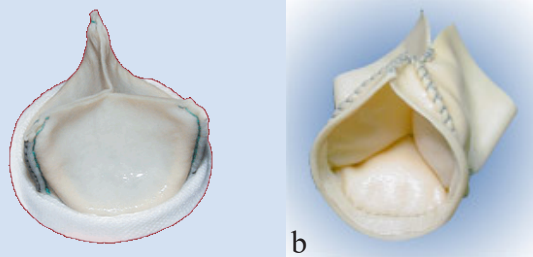


Рисунок 1. Ксеноперикардиальные биологические протезы серии «БиоЛАБ»

Figure 1. Xenopericardial tissue prostheses «BioLAB»

Примечания: а – каркасный биопротез, б – бескаркасный биопротез (опубликовано с разрешения ФГБУ «НМИЦ ССХ им.А.Н.Бакулева» МЗ РФ. © 2016);

Note: a – stented prosthesis; b – stentless prosthesis (reprinted by permission from A.N. Bakulev National Medical Research Center of Cardiovascular Surgery. © 2016).

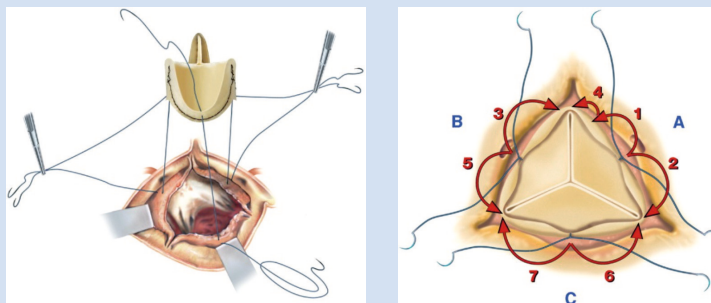


Рисунок 2. Однорядная субкоронарная методика имплантации бескаркасного протеза в аортальную позицию [3]
Figure 2. Single-suture line subcoronary placement of a stentless prosthesis in the aortic position [3]

Примечания: А – правый коронарный синус, В – левый коронарный синус, С – некоронарный синус. Цифрами указана последовательность стежков непрерывной линии швов;

Note: A – right coronary sinus, B – left coronary sinus, C – non-coronary sinus. The numbers indicate the sequence of suture placement.

вано 50 протезов стандартной модели (23, 26 и 28 размер) и 18 низкопрофильных (18, 20, 22 и 24 размер). Госпитальная летальность составила 7% (5 пациентов).

При выписке из стационара всем пациентам с постоянной формой фибрилляции предсердий был рекомендован пожизненный прием не прямых антикоагулянтов (фенилин, варфарин, синкумар), с регулярным контролем международного нормализованного отношения (2,5 - 3,5). Пациентам с каркасными ксеноперикардальными протезами и синусовым ритмом рекомендован прием не прямых антикоагулянтов только в течение шести месяцев после операции. Пациентам, перенесшим одномоментно с протезированием клапана аортокоронарное шунтирование, рекомендован постоянный прием антиагрегантов (тромбо АСС, кардиомагнил).

Бескаркасный ксеноперикардальный протез «БиоЛАБ» был имплантирован 50 пациентам с января 2007 г. по март 2013 г. Средний возраст оперированных – $69,9 \pm 3,8$ (от 49 до 79 лет). Только два пациента были моложе 60 лет. Один из них в возрасте 56 лет находился на хроническом программном гемодиализе. Вторая пациентка 49 лет с критическим стенозом АК была оперирована на фоне перенесенного в анамнезе комбинированного лечения лимфогранулематоза, гастрэктомии, гемиколонэктомии и резекции диафрагмы по поводу онкологического заболевания. Мужчин в исследуемой группе – 20 (40%), женщин – 30 (60%). У 33 (66%) пациентов – критический стеноз АК сформировался на фоне возрастных дегенеративных изменений. В основном были имплантированы протезы 23, 25, 27 и 29 размеров. Средний показатель размера фиброзного кольца АК, по данным ЭхоКГ, в дооперационном периоде составил $21,90 \pm 3,08$ мм (18 - 30 мм). Несмотря на наличие узкого фиброзного кольца (<21 мм) у 24 пациентов, только 2 больным были имплантированы протезы 21 размера. При выписке из отделения пациентам с постоянной или пароксизмальной формой фибрилляции предсердий, низкой фракцией выброса левого желудочка и/или тромбоэмболическими осложнениями в анамнезе был рекомендован прием не прямых антикоагулянтов. Без антиагрегантной или антикоагулянтной терапии из отделения было выписано 6 пациентов.

Обследование больных в отдаленном периоде проводилось по стандартной методике. Для уточнения патологии при подозрении на дисфункцию протезов выполняли транспищеводное ЭхоКГ-обследование. Использовали аппарат фирмы «Hewlett Packard» Sonos-2500 с секторальными фазово-электронными датчиками с частотами 2,5 и 3,6 МГц и моноультраплановым чреспищеводным датчиком с частотой сканирования 5,0 МГц. Также исследования проводились на аппарате «Acuson CV 70» фирмы «Simens» с трансторакальным датчи-

ком Р4-2 из стандартных доступов (парастернальный, апикальный, паракостальный и супрастернальный). Качество жизни в отдаленном периоде оценивали по методике «The Duke Activity Status Index». Пациентам моложе 75 лет предлагали ответить на 12 вопросов анкеты. Необходимо было написать только «Да» или «Нет». Все полученные баллы суммировались. Далее расчет производился по формуле: $METS = (DASI \text{ score}) * 0,43 + 9,6/3,5$. Физический статус определяли, используя функциональные возможности, которые измеряются в метаболических эквивалентах (MET). Полученные результаты оценивали исходя из показателей качества жизни: «плохое» 1 - 4 MET, «среднее» 4 - 7 MET, «хорошее» 7 - 10 MET, «отличное» >10 MET (Hlatky M., 1989г.)

За структурную дисфункцию клапана принимали любое отклонение от функции, присущей биологическому протезу, приводящее к стенозу или регургитации, что определялось клиническим исследованием, реоперацией или обнаруживалось на вскрытии. Патологическими считались такие изменения, как истончение, кальциноз, разрыв створок или отрыв их по линии шва от компонентов конструкции. Структурная дисфункция не включала инфекцию или тромбоз клапана.

Все собранные данные были подвергнуты описательному статистическому анализу. Применялся стандартный пакет статистических программ «Microsoft Office Excel 2007». В качестве прогностического фактора развития осложнений в работе применялся ROC-анализ.

Результаты

В отдаленном периоде при сроках наблюдения до 10 лет (средний период наблюдения $7,6 \pm 1,8$ лет) после протезирования АК каркасным ксеноперикардальным протезом «БиоЛАБ» умерло 6 (9,6%) пациентов. Причины отдаленной летальности: прогрессирующая сердечная недостаточность (ФВ ЛЖ <30%) – 2 пациента, острый повторный инфаркт миокарда – 1, нарушение ритма – 1, внезапная смерть – 1, причина неизвестна – 1. Отдаленная выживаемость к первому, 5 и 10 году после операции составила $91,1 \pm 2,9\%$, $85,3 \pm 6,1\%$ и $85,3 \pm 6,1\%$ соответственно (Рис. 3).

Трое пациентов выбыли из наблюдения в течение первого года, т.к. перенесли ранний протезный эндокардит (до шести месяцев после операции), и были реоперированы. Всем пациентам (один мужчина и две женщины) ранее было выполнено протезирование биологическим каркасным ксеноперикардальным протезом «БиоЛАБ» двух клапанов – митрального и аортального. На реоперации им были имплантированы механические протезы.

Свобода от реопераций, связанных с протезным эндокардитом, к первому, 5 и 10 году составила

94,9±3,5%, 84,60±5,8% и 84,60±5,8% соответственно (Рис. 26).

Гемодинамические параметры на каркасном аортальном протезе в отдаленном периоде соответствовали размеру протеза, были минимальными на 26 размере и максимальными на 23-м (Рис. 4), несколько ниже был пиковый и средний систолический градиент на 22 размере, чем на 23-м, но нельзя говорить о достоверности этих различий вследствие небольшого количества наблюдений.

Мы не наблюдали геморрагических осложнений в отдаленном периоде ни у одного пациента. Один пациент перенес ишемический инсульт через пять лет после операции. Он страдает артериальной гипертензией, пароксизмальной формой мерцательной аритмии, нерегулярно принимает антикоагулянтные препараты и не контролирует показатели МНО.

Средний возраст пациентов при обследовании в отдаленном периоде составил 75,6±4,4 (65 – 84) лет. Средний период наблюдения 8,1±1,7 лет. В основном все пациенты на момент обследования в отдаленном периоде ведут активный образ жизни, их физическая и социальная активность соответствуют активности и образу жизни в соответствующей

возрастной группе общей популяции. При заполнении анкеты опросника Дюка отрицательный ответ на часть вопросов был связан, как правило, с сопутствующей патологией, ограничивающей физическую активность (остеохондроз, артроз крупных суставов, избыточный вес), социальным статусом пациентов или отсутствием условий для ответа на вопрос по поводу участия в спортивных соревнованиях во время отдыха, посещения бассейна и т.д. При этом качество жизни составило в среднем 7,2 MET (от 3,6 MET до 8,9 MET), что соответствует «хорошему» физическому состоянию (Рис. 5).

Отдаленный период наблюдения в группе пациентов с бескаркасным ксеноперикардальным протезом в аортальной позиции составил 41,0±14,8 месяцев (от 6 месяцев до 7 лет). Известна судьба 44 пациентов, полнота наблюдения составила 96%. В отдаленном периоде умерло 6 (13%) пациентов. 20 пациентов осмотрены очно и 18 анкетированы по письму или по телефону. Причины отдаленной летальности: онкологические заболевания – 4 пациента (одна из пациенток была оперирована на фоне ранее перенесенного вмешательства по поводу рака кишечника), сердечная недостаточность

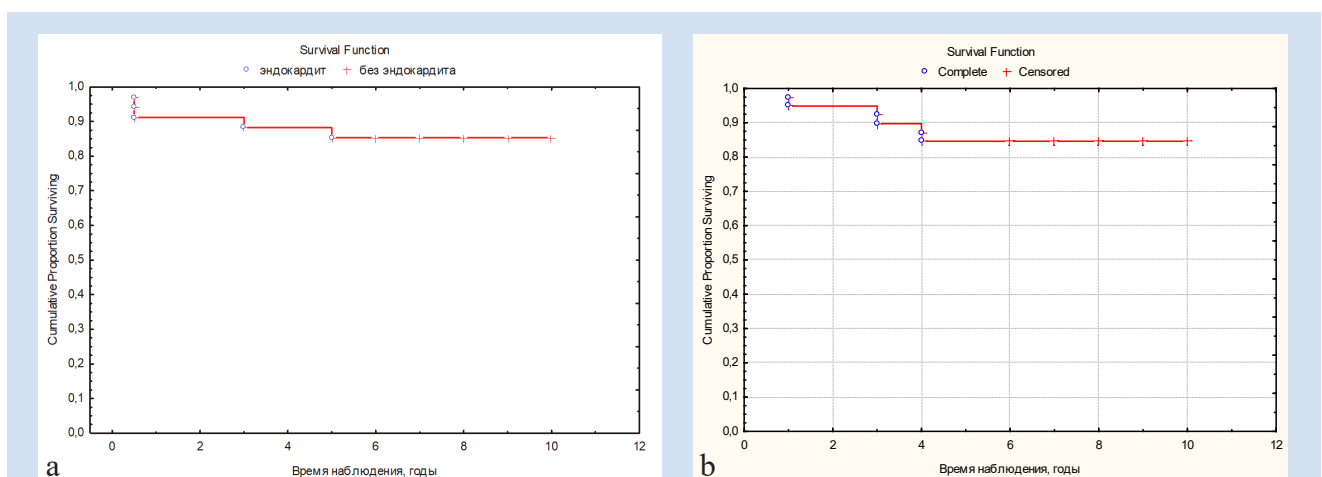


Рисунок 3. Отдаленные результаты после протезирования аортального клапана каркасным биопротезом «БиоЛАБ»

Figure 3. Long-term results of aortic valve replacement with tissue prosthesis «BioLAB»

Примечания: а – выживаемость; b - свобода от реопераций (инфекционный эндокардит);
Note: a – survival; b - freedom from reoperations (infective endocarditis).

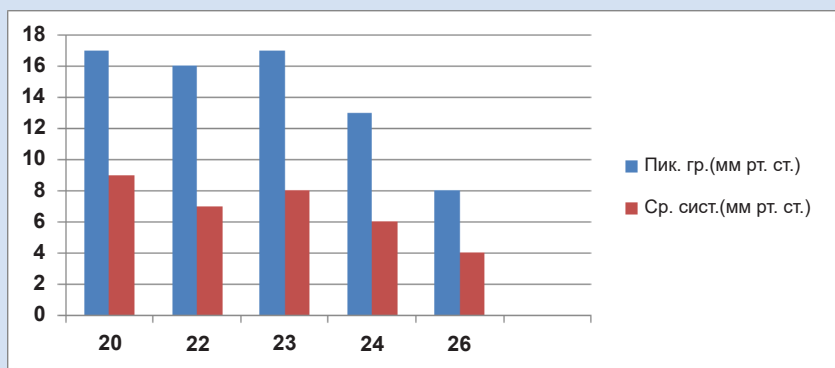


Рисунок 4. Гемодинамические параметры отдаленного периода после имплантации каркасных биопротезов «БиоЛАБ» в аортальную позицию

Figure 4. Hemodynamic profile of patients in the long-term period after aortic valve replacement with stented tissue prostheses «BioLAB»

на фоне хронического алкоголизма – 1, острая сердечная недостаточность – 1. За весь период наблюдения четыре пациента были реоперированы в связи с дисфункцией биопротеза, причиной всех дисфункций был перенесенный протезный эндокардит (Рис. 6). Свобода от реопераций, связанных с инфекционным эндокардитом, составила через 1 год $95,1 \pm 2,4\%$, через три – $92,65 \pm 4,1\%$, через пять $89,1 \pm 5,2$ и через семь лет – $89,1 \pm 5,2$ (Рис. 6б).

Свобода от геморрагических и тромбоэмболических осложнений составила 100%. Пациенты с ишемической болезнью сердца и перенесенным аортокоронарным шунтированием регулярно принимают в отдаленном периоде дезагреганты (тромбо АСС или кардиомагнил в дозе 50 - 100 мг ежедневно). За этот период не было выявлено признаков дегенеративной дисфункции биопротезов. У двух пациентов при эхокардиографическом обследовании отмечена недостаточность до 1 степени по объему, но она расценена как минимальная (Таблица).

При исследовании качества жизни пациентов в отдаленном периоде средний возраст опрошенных составил $72 \pm 2,4$ года. Все они ведут активный образ жизни, не нуждаются в постороннем уходе, занимаются домашним хозяйством, работают на приусадебном или дачном участке. Показатель качества жизни составил в среднем 7,26 МЕТ, что соответствует «хорошему» состоянию (Рис. 7).

В отдаленном периоде известна судьба 67 пациентов с каркасным ксеноперикардальным протезом «БиоЛАБ» в митральной позиции. Полнота наблюдения составила 82%. Средний период наблюдения после операции составил $6,8 \pm 4,9$ (от 2 до 20 лет). Возраст пациентов на момент обследования в отдаленном периоде – $70,9 \pm 5,3$ лет (от 56 до 82 лет). Известно о смерти 33 пациентов из 73 выписанных из отделения. Семь пациентов умерли от сердечной недостаточности, в т.ч. у 4 была выраженная дегенерация биопротеза, но они отказались от повторной операции, один пациент прожил более пяти лет с дисфункцией протеза «БиоЛАБ». Поздний протезный инфекционный эндокардит стал причиной смерти двух пациентов, не направленных своевременно на хирургическое лечение. Из других причин: хроническая сердечная недостаточность, острый инфаркт миокарда, массивное кровотечение после тяжелой травмы носа, онкологические заболевания, острое нарушение мозгового кровообращения, нарушение ритма, хроническая обструктивная болезнь легких (бронхиальная астма). Четверо пациентов умерли после повторной операции, показанием для которой стала дегенеративная дисфункция протеза «БиоЛАБ».

Отдаленная выживаемость к 5 году составила $72,31 \pm 5,56\%$, к 10 – $55,18 \pm 6,61\%$, к 15 году – $22,77 \pm 12,13\%$. Свобода от тромбоэмболических ос-

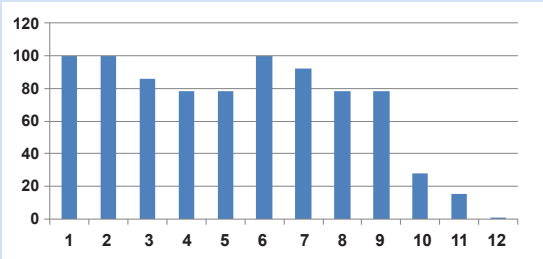


Рисунок 5. Ответ «Да» на каждый из 12 вопросов (%)
Figure 5. Positive answers on 12 questions (%)

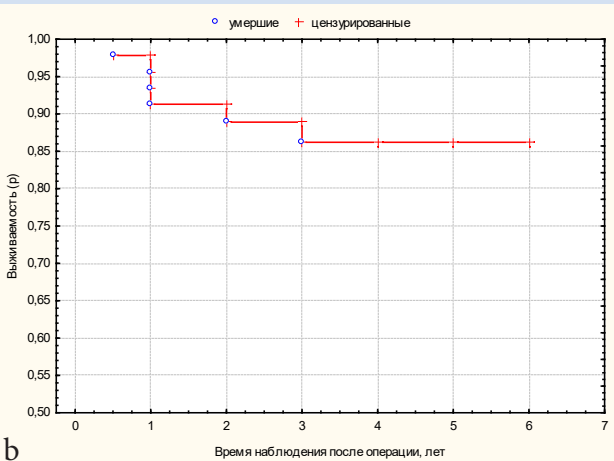
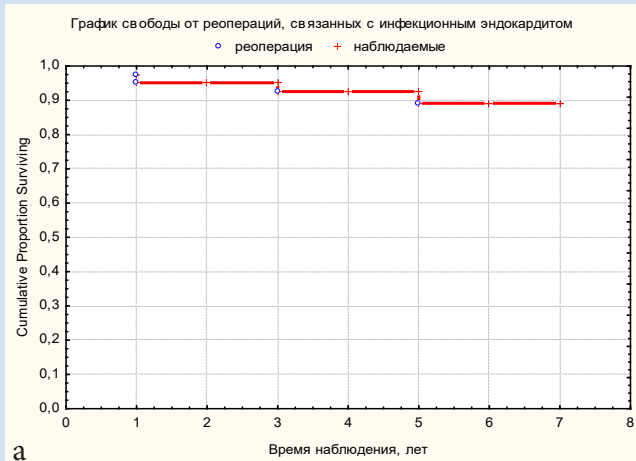


Рисунок 6. Отдаленные результаты
Figure 6. Long-term outcomes

Примечания: а – выживаемость, б – свобода от реопераций (протезный эндокардит);
Note: a – survival; b - freedom from reoperations (infective endocarditis).

ложнений к 5 году составила $95,7\pm2,9\%$, к 11 году – $79,8\pm14,7\%$ (Рис. 8б). Свобода от геморрагических осложнений к 5 году – $88,1\pm4,7\%$, к 10 году – $83,4\pm6,3\%$ и далее не изменилась.

В отдаленном периоде первые признаки дегенерации биоткани в виде уплотнения створок, снижения амплитуды раскрытия и увеличения пикового и средне-диастолического градиентов по данным ЭхоКГ были выявлены уже к 6-10 году после операции у 21 пациента. ROC-анализ показал, что точ-

ка 8,5 года является критической для возникновения дегенерации ткани биопротеза (ОШ 11,5 (95% д.и. 2,97 – 44,51) (Рис. 9).

Свобода от дегенерации протеза среди выживших пациентов составила через 8 лет $69,02\pm6,66\%$, через 10 лет – $61,08\pm7,32\%$, через 12 лет – $50,21\pm9,56\%$ и через 15 лет – $43,6\pm10,65\%$ (Рис. 10).

14 пациентов были реоперированы в плановом порядке в связи с дисфункцией протеза, вызванной дегенерацией ткани биопротеза. Эксплантированные

Таблица. Гемодинамические параметры отдаленного периода
Table. Hemodynamic profile of patients in the long-term period

Параметр / Parameter	Размер протеза / Valve size					
	21 мм	23 мм	25 мм	27 мм	29 мм	31 мм
Пиковый сист. гр. мм рт. ст. / Peak systolic gradient mm Hg	19,5	9	$8,2\pm1,1$	$9,5\pm2,7$	$10,9\pm4,9$	$5,2\pm1,8$
Средний сист. гр. мм рт. ст. / Mean systolic gradient mm Hg	11	4,3	$3,2\pm1,0$	$5,1\pm1,6$	$6,3\pm3,7$	$3,3\pm1,1$
Индексированная площадь отверстия / Indexed EOA	1,0	1,1	$1,7\pm0,4$	$1,3\pm0,5$	$1,4\pm0,2$	$2,2\pm0,8$
Регургитация / Regurgitation	нет/no	нет/no	1 ст.(1) / grade 1	нет/no	нет/no	I ст (1)/ grade 1

Note: EOA – effective orifice area

ОРИГИНАЛЬНЫЕ
ИССЛЕДОВАНИЯ

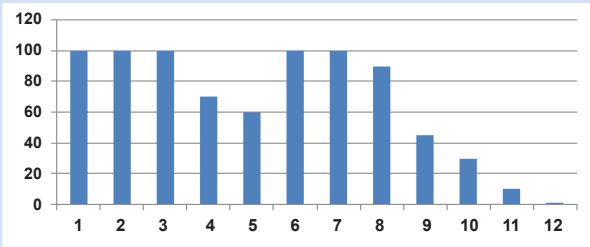


Рисунок 7. Ответ «Да» на каждый из 12 вопросов (%)
Figure 7. Positive answers on 12 questions (%)

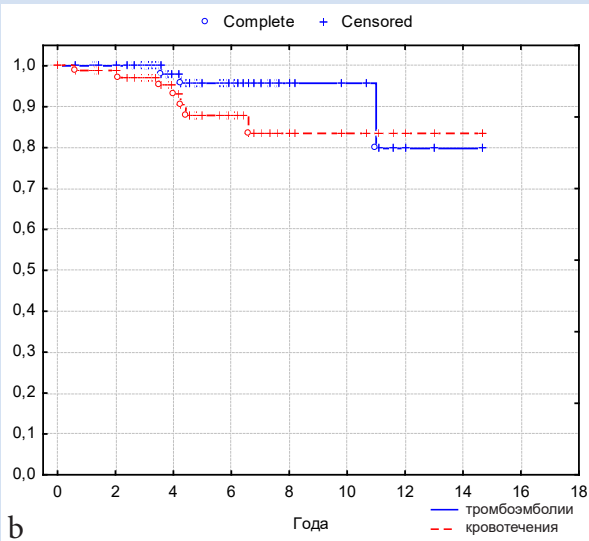
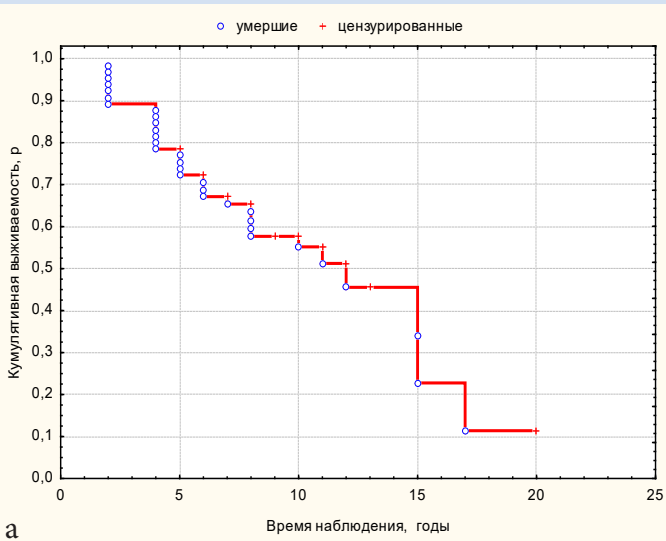


Рисунок 8. Кривая Каплана–Мейера
Figure 8. The Kaplan-Meier curves

Примечания: а – отдаленная выживаемость, б – свобода от тромбоэмболических и геморрагических осложнений;
Note: a – long-term survival; b – freedom from thromboembolic and hemorrhagic events.

протезы были гистологически исследованы. В препаратах были выявлены признаки нарастания пластинок фиброзной ткани «хозяина» на ксеностворки со стороны желудочковой и предсердной поверхностей протеза. Также были обнаружены петрификаты в виде очагов кальциноза различных размеров, содержащих различное количество многоядерных клеток.

Обсуждение

Наше исследование показало, что ксеноперикардимальные протезы «БиоЛАБ» полностью корригируют гемодинамику как в раннем, так и в отдаленном послеоперационном периодах [1, 2, 4]. Субкоронарная методика имплантации ксеноперикардимального бескаркасного протеза при нормальной анатомии и узком корне аорты позволяет

имплантировать протез на 1-2 размера больше, что снижает энергетические затраты миокарда левого желудочка и облегчает ранний восстановительный период, особенно у пациентов с выраженной гипертрофией левого желудочка и сниженной фракцией выброса на фоне критического аортального стеноза [2].

Для оценки качества жизни пациентов с ксеноперикардимальными протезами «БиоЛАБ» в аортальной позиции мы использовали методику «The Duke Activity Status Index». Характерно, что значительное улучшение все пациенты отмечали не только по показателям физической активности, но улучшился и эмоционально-психический статус пациентов. Качество жизни составило в среднем 7,2 MET для обеих групп биологических ксеноперикардимальных моделей, что соответствует «хорошему» физическому состоянию. В литературе обсуждаются приоритеты биологических клапанов для пожилых пациентов. Florath I. и соавт. [5], анализируя группы пациентов с механическими и бескаркасными биологическими протезами, обнаружили, что пациенты старше 75 лет с механическими клапанами имели не только повышенный риск крупных кровотечений ($p = 0,007$), но и двукратный риск нарушений эмоциональных реакций ($p = 0,052$).

Серьезным жизнеугрожающим осложнением после протезирования клапанов сердца нужно считать инфекционный эндокардит протезированного клапана. Протезный эндокардит встречается от 10% до 20% в большинстве наблюдений с общей частотой от 0,1% до 2,3% пациентов в год [6]. Наиболее часто поражается аортальный протез, механические и биологические протезы подвержены

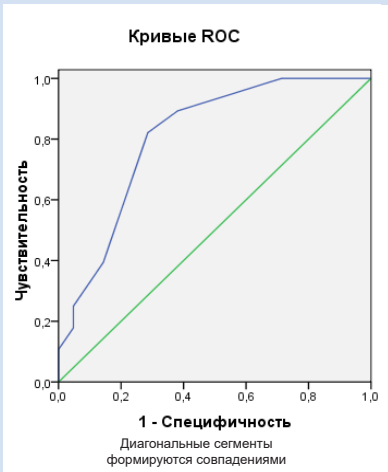


Рисунок 9. Критическая точка возникновения дегенерации створок
Figure 9. Critical time point for degeneration of the leaflets

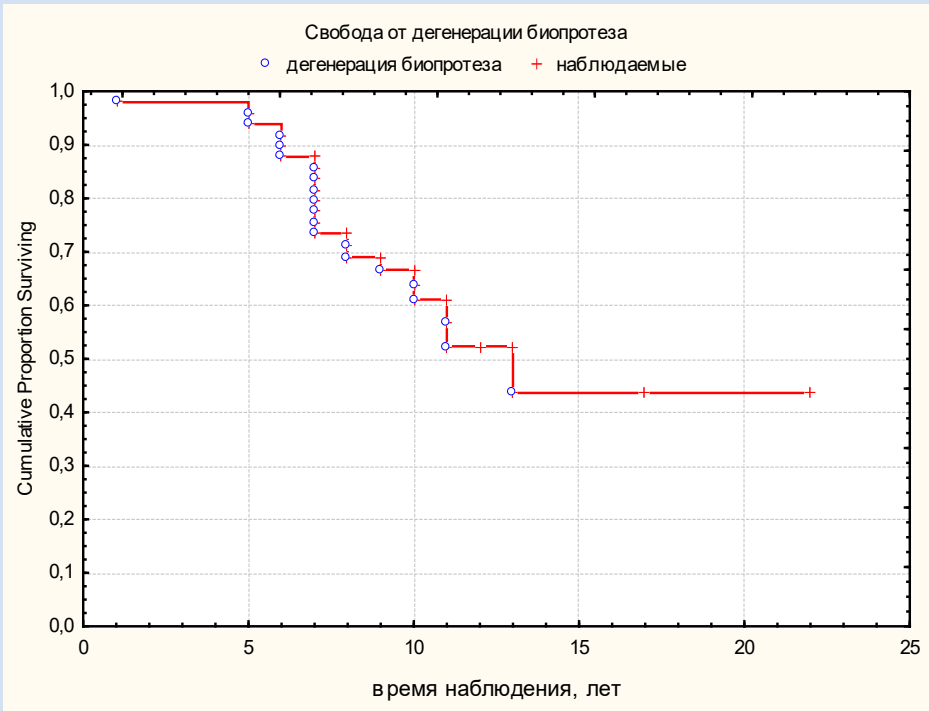


Рисунок 10. Свобода от дегенерации ткани биопротеза в отдаленном периоде
Figure 10. Freedom from tissue valve degeneration in the long-term period

эндокардиту с равной частотой. Наше исследование показало, что несмотря на тяжесть инфекционного процесса все реоперации, связанные с протезным эндокардитом, были выполнены в плановом порядке и летальных осложнений не было.

Мы пытались проанализировать причины дегенерации ксеноперикардального протеза «БиоЛАБ». Признаки дисфункции ксеноткани в митральной позиции были типичными и для дисфункции других коммерческих моделей [7]. Створки становились плотными, по данным эхокардиографии, возрастал пиковый и средне-диастолический градиент. Через 6-12 месяцев изменения становились более выраженными: резкое утолщение створок, кальциноз и, как правило, надрыв створки у места крепления к каркасу с возникновением выраженной регургитации. Средний интервал до повторной операции, по данным литературы, для современных моделей биологических протезов в митральной позиции 8,11 года (95% ДИ 5,79 до 16,50 года) у больных моложе 40 лет и 10,14 года (95% ДИ 8,64 до 11,14 лет) – для пациентов старше 40, но моложе 60 лет. S.S. Khan и соавт. (2001), анализируя двадцатилетний опыт использования различных видов биологических ксенопротезов и протеза «St. Jude Medical» в митральной и/или аортальной позиции, обнаружили, что угроза повторного вмешательства, возникает уже к 6-8 году и значительно увеличивается с течением времени. Только 52% пациентов свободны от реоперации в связи с дегенерацией биопротеза к 15 году после операции, по наблюдению авторов.

Заключение

Таким образом, перед планированием операции, пациент должен, прежде всего, принять активное участие в обсуждении выбора протеза и принять решение после получения полной информации об имеющихся возможностях и рисках. Исследование

показало, что ксеноперикардальные каркасные протезы «БиоЛАБ» в аортальной позиции обеспечивают хорошие гемодинамические показатели в отдаленном периоде и отсутствие дегенерации при сроках наблюдения до 10 лет, а бескаркасные – при сроках наблюдения до 7 лет. Период 8,5 года после имплантации протеза «БиоЛАБ» в митральную позицию оказался критическим для возникновения дисфункции, обусловленной дегенерацией ксеноткани, и не отличается среди пациентов старше или моложе 70 лет при среднем возрастном показателе $64,2 \pm 6,1$ года на момент имплантации.

Каркасные и бескаркасные биопротезы, разработанные в Национальном медицинском центре сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева МЗ РФ, помогают адекватно корректировать нарушенную внутрисердечную гемодинамику и позволяют решить сложные вопросы клапанной хирургии сердца, когда нежелательно использование механических протезов. Проанализированные результаты имплантации биологических протезов серии «БиоЛАБ» сопоставимы с результатами имплантаций коммерческих зарубежных моделей биопротезов. Также необходимы дальнейшие усилия по совершенствованию методов обработки тканей и конструкции биопротезов.

Конфликт интересов

С.И. Бабенко заявляет об отсутствии конфликта интересов. Н.Н. Соболева заявляет об отсутствии конфликта интересов. Н.П. Бакулева заявляет об отсутствии конфликта интересов. Д.А. Титов заявляет об отсутствии конфликта интересов. Р.М. Муратов заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Информация об авторах

Бабенко Светлана Ивановна, кандидат медицинских наук, главный научный сотрудник отделения неотложной хирургии приобретенных пороков сердца ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация.

Соболева Наталья Николаевна, кандидат медицинских наук, врач отделения ультразвуковой диагностики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация.

Бакулева Наталья Петровна, кандидат химических наук, заведующая лабораторией биологических протезов и материалов ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация.

Титов Дмитрий Алексеевич, кандидат медицинских наук,

Information about authors

Babenko Svetlana I., PhD, senior researcher at the Department of Emergency Surgery for Acquired Heart Defects, A.N. Bakulev National Medical Research Center of Cardiovascular Surgery, Moscow, Russian Federation.

Soboleva Natalia N., PhD, physician at the Department of Ultrasound Diagnosis, A.N. Bakulev National Medical Research Center of Cardiovascular Surgery, Moscow, Russian Federation.

Bakuleva Natalia P., PhD, the Head of the Laboratory of Biological Prostheses and Materials, A.N. Bakulev National Medical Research Center of Cardiovascular Surgery, Moscow, Russian Federation.

Titov Dmitriy A., PhD, researcher the Department of

научный сотрудник отделения неотложной хирургии приобретенных пороков сердца ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация.

Муратов Ренат Муратович, доктор медицинских наук, профессор, руководитель отделения неотложной хирургии приобретенных пороков сердца ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация.

Emergency Surgery for Acquired Heart Defects, A.N. Bakulev National Medical Research Center of Cardiovascular Surgery, Moscow, Russian Federation.

Muratov Renat M., PhD, Professor, Head of the Department of Emergency Surgery for Acquired Heart Defects, A.N. Bakulev National Medical Research Center of Cardiovascular Surgery, Moscow, Russian Federation.

Вклад авторов в статью

БСИ – написание статьи, статистическая обработка и анализ результатов.

СНН – диагностическая оценка имплантированных протезов с помощью ЭхоКГ.

БНП – производство биологических протезов серии «БиоЛАБ».

ТДА – написание статьи, выполнение операций с имплантацией протезов серии «БиоЛАБ».

МРМ – написание статьи, выполнение операций с имплантацией протезов серии «БиоЛАБ».

Authors contribution

BSI – manuscript writing, statistical analysis, data analysis.

SNN – echocardiographic assessment of the implanted tissue prostheses.

BNP – fabrication of tissue prostheses «BioLAB».

TDA – manuscript writing, heart valve replacement with «BioLAB» prostheses.

MRM – manuscript writing, heart valve replacement with «BioLAB» prostheses.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бокерия Л.А., Костава В.Т., Муратов Р.М., Бакулева Н.П., Соболева Н.Н., Бабенко С.И. Ксеногенные биологические протезы в хирургии митрального клапана. Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 2005; 4:35-39.
2. Муратов Р.М., Бабенко С.И., Соболева Н.И., Сачков А.С. Результаты протезирования аортального клапана новым бескаркасным ксеноперикардальным протезом «БиоЛАБ-КБ/А». Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 2014; 6: 16-21.
3. Repossini A, Kotelnikov I, Bouchikhi R, Torre T, Passaretti B, Parodi O, et al. Single-suture line placement of a pericardial stentless valve. J Thorac Cardiovasc Surg. 2005; 130: 1265–69.
4. Бабенко С.И. Муратов Р.М., Соболева Н.Н., Титов Д.А., Бокерия Л.А. Отдаленные результаты имплантации

каркасного ксеноперикардального протеза «БиоЛАБ» в аортальную позицию. Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 2013; 1: 41-46.

5. Florath I., Albert A., Rosendahl U., Alexander T., Ennker I.C., Ennker J. Mid term outcome and quality of life after aortic valve replacement in elderly people: mechanical versus stentless biological valves. Heart. 2005 Aug; 91(8):1023-9

6. Prendergast Bernard D., Pilar Tornos. Surgery for Infective Endocarditis. Who and When? Circulation. 2010; 121: 1141-1152. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.773598.

7. Maciejewski M, Piestrzeniewicz K, Bielecka-Dabrowa A, Walczak A. Biological artificial valve dysfunction - single-centre, observational echocardiographic study in patients operated on before age 65 years. Arch Med Sci. 2011 Dec 31; 7(6):993-9. doi: 10.5114/aoms.2011.26611.

REFERENCES

1. Bokeriya L.A., Kostava V.T., Muratov R.M., Bakuleva N.P., Soboleva N.N., Babenko S.I. Ksenogennye biologicheskie protezy v hirurgii mitral'nogo klapana. Grudnaya i serdechno-sosudistaya hirurgiya. 2005; 4:35-39. (In Russian)
2. Muratov R.M., Babenko S.I., Soboleva N.I., Sachkov A.S. Rezul'taty protezirovaniya aortal'nogo klapana novym beskarkasnym ksenoperikardial'nym protezom «BioLAB-KB/A». Grudnaya i serdechno-sosudistaya hirurgiya. 2014; 6:16-21. (In Russian)
3. Repossini A, Kotelnikov I, Bouchikhi R, Torre T, Passaretti B, Parodi O, et al. Single-suture line placement of a pericardial stentless valve. J Thorac Cardiovasc Surg. 2005; 130: 1265–69.
4. Babenko S.I. Muratov R.M., Soboleva N.N., Titov D.A., Bokeriya L.A. Otdalennye rezul'taty implantatsii karkasnogo

ksenoperikardial'nogo proteza «BioLAB» v aortal'nyu pozitsiyu. Grudnaya i serdechno-sosudistaya hirurgiya. 2013; 1: 41-46. (In Russian)

5. Florath I., Albert A., Rosendahl U., Alexander T., Ennker I.C., Ennker J. Mid term outcome and quality of life after aortic valve replacement in elderly people: mechanical versus stentless biological valves. Heart. 2005 Aug; 91(8):1023-9

6. Prendergast Bernard D., Pilar Tornos. Surgery for Infective Endocarditis. Who and When? Circulation. 2010; 121: 1141-1152. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.773598.

7. Maciejewski M, Piestrzeniewicz K, Bielecka-Dabrowa A, Walczak A. Biological artificial valve dysfunction - single-centre, observational echocardiographic study in patients operated on before age 65 years. Arch Med Sci. 2011 Dec 31; 7(6):993-9. doi: 10.5114/aoms.2011.26611.

Для цитирования: С.И. Бабенко, Н.Н. Соболева, Н.П. Бакулева, Д.А. Титов, Р.М. Муратов. Отдаленные результаты имплантации ксеноперикардальных протезов «БиоЛАБ» в позицию клапанов левых камер сердца. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2018; 7 (2): 61-70. DOI: 10.17802/2306-1278-2018-7-2-61-70

To cite: S.I. Babenko, N.N. Soboleva, N.P. Bakuleva, D.A. Titov, R.M. Muratov. Long-term results of mitral and aortic valve replacement with xenopericardial prosthesis «BioLAB». Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2018; 7 (2): 61-70. DOI: 10.17802/2306-1278-2018-7-2-61-70



УДК 616.126.32

DOI 10.17802/2306-1278-2018-7-2-71-78

РЕКОНСТРУКЦИЯ ВЫХОДНОГО ОТДЕЛА ПРАВОГО ЖЕЛУДОЧКА ВО ВРЕМЯ ПРОЦЕДУРЫ РОССА: СРАВНЕНИЕ ЛЕГОЧНЫХ АЛЛОГРАФТОВ И КСЕНОПЕРИКАРДИАЛЬНЫХ КОНДУИТОВ

Р.М. Шарифулин , А.В. Богачев-Прокофьев, И.И. Демин, А.Б. Опен,
М.А. Овчаров, А.М. Караськов

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени акад. Е.Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Центр новых хирургических технологий, ул. Речкуновская, 15, Новосибирск, Российская Федерация, 630055

Основные положения

- Проведено сравнение результатов применения легочных аллографтов и ксеноперикардальных кондуитов для реконструкции выходного отдела правого желудочка во время процедуры Росса.
- Выявлено, что легочные аллографты демонстрируют лучшие гемодинамические характеристики, однако в среднеотдаленном периоде отсутствуют различия по частоте дисфункций при использовании обоих видов кондуитов.
- Сделан вывод, что легочные аллографты являются кондуитами выбора для реконструкции выходного отдела правого желудочка во время процедуры Росса, однако в случае недоступности последних возможно использование эпоксиобработанных перикардальных кондуитов.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ
ИССЛЕДОВАНИЯ

Цель	Сравнить результаты применения легочных аллографтов и эпоксиобработанных ксеноперикардальных кондуитов во время процедуры Росса.
Материалы и методы	В период с 1998 г. по 2015 г. 793 взрослым пациентам (≥ 18 лет) выполнена процедура Росса. В 185 случаях для реконструкции выходного отдела правого желудочка использовались легочные аллографты, в 402 – эпоксиобработанные ксеноперикардальные кондуиты. С помощью методики «propensity score matching» были сформированы две сопоставимые группы по 122 пациента: группа ЛА (легочный аллографт) и группа КГ (ксенографт). Проведен сравнительный анализ результатов оперативного лечения в обеих группах.
Результаты	Ранняя летальность составила 2,5% в обеих группах. Средний срок наблюдения для группы ЛА составил $5,1 \pm 2,6$ лет, для группы КГ – $5,2 \pm 2,8$ лет ($p = 0,692$). Группы не различались по показателю отдаленной выживаемости: $93,7 \pm 2,6\%$ и $94,02 \pm 2,4\%$ через 5 лет после операции для групп ЛА и КГ соответственно ($p = 0,748$). Пиковый градиент на выходном отделе правого желудочка в раннем и среднеотдаленном послеоперационном периодах был статистически значимо выше в группе КГ. В группе КГ выполнено 2 повторные операции по поводу дисфункции ксенокондуита, в группе ЛА повторных операций не было ($p = 0,176$). Свобода от реопераций на выходном отделе правого желудочка в группе КГ составила $96,3 \pm 2,7\%$.
Заключение	Эпоксиобработанные ксеноперикардальные кондуиты демонстрируют удовлетворительные гемодинамические показатели в среднеотдаленном периоде и могут быть использованы в качестве альтернативы легочным аллографтам при реконструкции выходного отдела правого желудочка во время процедуры Росса у взрослых. Необходим анализ отдаленных результатов.
Ключевые слова	Аортальный клапан • Процедура Росса • Биологические протезы • Аллографт • Ксенокондуит

Поступила в редакцию: 07.05.18; принята к печати: 07.06.18

Для корреспонденции: Шарифулин Равиль Махарамович, e-mail: ravil-sharifulin@rambler.ru; адрес: 630055, Россия, г. Новосибирск, ул. Речкуновская, 15

Corresponding author: Sharifulin Ravil M., e-mail: ravil-sharifulin@rambler.ru; address: Russian Federation, 630055, Novosibirsk, 15, Rechkunovskaya St.

RIGHT VENTRICULAR OUTFLOW TRACT RECONSTRUCTION DURING THE ROSS PROCEDURE: COMPARISON OF PULMONARY ALLOGRAFTS AND PERICARDIAL XENOGRAFTS

R.M. Sharifulin✉, A.V. Bogachev-Prokophiev, I.I. Demin, A.B. Open, M.A. Ovcharov, A.M. Karaskov

E. Meshalkin National Medical Research Centre, 15, Rechkunovskaya Street, Novosibirsk, Russian Federation 630055

Highlights

- The comparative assessment of pulmonary allografts and pericardial xenografts for right ventricular outflow tract reconstruction during the Ross procedure has been performed.
- Pulmonary allografts show better hemodynamic characteristics. Both groups had similar rates of graft dysfunction in the mid-term follow-up.
- Pulmonary allografts are the conduit of choice for right ventricular outflow tract reconstruction during the Ross procedure, but if they are inaccessible, epoxy-treated pericardial grafts may be used as an alternative.

Aim	To compare the results of right ventricular outflow tract reconstruction during the Ross procedure with pulmonary allografts versus diepoxide-treated pericardial xenografts.
Methods	Between 1998 and 2015, 793 adult patients underwent the Ross procedure. The right ventricular outflow tract reconstruction was performed with pulmonary allografts in 185 patients, diepoxide-treated pericardial xenografts in 402 patients. Two groups of patients (122 patients in each group) were allocated using «propensity score matching»: the allograft group (pulmonary allograft) and the xenograft group (xenograft). Surgical results in two groups were assessed.
Results	The overall early mortality rate in both groups was 2.5%. The mean follow-up was 5,1±2,6 years in the allograft group and 5,2±2,8 years in xenograft group (p = 0,692). The 5-year survival rate did not differ between the study groups (93,7±2,6% in the allograft group versus 94,02±2,4% in the xenograft group, p = 0.748). The peak pressure gradients across the right ventricular outflow tract in early and mid-term follow-up were significantly higher in the xenograft group. Two patients in the xenograft group underwent redo surgeries due to the graft failure. There were no reoperations in the allograft group (p = 0,176). The freedom from right ventricular outflow tract reoperations was 96,3±2,7% for the xenograft group.
Conclusion	The diepoxide-treated pericardial xenografts demonstrates acceptable haemodynamic results at the mid-term follow-up and could be considered as an alternative to allografts for right ventricular outflow tract reconstruction during the Ross procedure in adults. Further study focused on the assessment of the long-term results are required.
Keywords	Aortic valve • Ross procedure • Biological prostheses • Allograft • Xenograft

Список сокращений

АОК – аортальный клапан	ИЭ – инфекционный эндокардит
ВОПЖ – выходной отдел правого желу- дочка	ЛЖ – левый желудочек
ИКДО – индекс конечного диастоличе- ского объема	ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения
ИКДР – индекс конечного диастоличе- ского размера	ФК – функциональный класс
	ХСН – хроническая сердечная недоста- точность

Введение

Процедура Росса – альтернативный метод протезирования аортального клапана, демонстрирующий

великолепную отдаленную выживаемость, свободу от антикоагулянтной терапии, низкий риск тромбоэмболических осложнений [1, 2]. Согласно недав-

ним исследованиям, выживаемость после процедуры Росса превышает таковую после протезирования аортального клапана механическим протезом [1]. Несмотря на это, методика широко не распространена, и применяется преимущественно в специализированных клиниках. Это, с одной стороны, связано со сложностью методики, с другой – необходимостью протезирования во время процедуры Росса двух клапанов сердца. В настоящее время легочные аллографты являются «золотым стандартом» реконструкции выходного отдела правого желудочка (ВОПЖ). Однако в многих странах существует проблема дефицита легочных аллографтов, в связи с чем были предложены различные альтернативные кондуиты для восстановления пути оттока из правого желудочка, включая кондуиты, изготовленные из ксенотканей. Существующие данные о результатах применения ксенографтов для реконструкции ВОПЖ противоречивы. Целью данного исследования было сравнение результатов применения легочных аллографтов и эпоксиобработанных ксеноперикардальных кондуитов во время

процедуры Росса.

Материалы и методы

В период с декабря 1998 г. по декабрь 2015 г. в центре новых хирургических технологий НМИЦ им. акад. Е.Н. Мешалкина выполнено 793 процедуры Росса взрослым пациентам (≥18 лет). В 185 (23,3%) случаях для реконструкции ВОПЖ использовались легочные аллографты, в 588 (74,1%) – различные типы ксенокондуитов, 20 (2,5%) пациентам имплантированы синтетические кондуиты из политетрафторэтилена. В данное исследование были включены пациенты, которым легочная артерия была замещена аллографтами (185 пациентов) и эпоксиобработанными ксеноперикардальными кондуитами (402 пациента). Общая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Как видно из таблицы, возраст пациентов в группе аллографтов был статистически значимо меньше. Группы также значимо различались по антропометрическим показателям, следствием чего являются различия по размеру имплантированных кондуитов.

Таблица 1. Дооперационная характеристика пациентов
Table 1. Baseline patient characteristics

	До «propensity matching» / Before propensity matching			После «propensity matching» / After propensity matching		
	Аллографты / Allografts	Ксенографты / Xenografts	p	Группа ЛА / allograft group	Группа КГ / xenograft group	p
Количество / Number	185	402		122	122	
Пол (муж) / Gender (male), n (%)	133 (71,9)	309 (76,9)	0,194	89 (72,9)	90 (73,7)	1,0
Возраст, лет / Age, years	39,6±11,1	52,9±10,6	<0,001	43,8±11,3	42,8±12,4	0,146
Индекс массы тела, кг/м² / Body mass index, kg/m²	25,4±4,2	27,0±4,7	<0,001	25,9±4,3	26,6±4,6	0,231
Гемодинамический вариант порока АОК / Hemodynamic pattern of AVD, n (%):	65 (35,1)	209 (51,9)	0,001	53 (43,4)	51 (41,8)	0,922
Стеноз / Stenosis	92 (49,7)	133 (33,1)	0,002	51 (41,8)	54 (44,3)	0,845
Недостаточность / Regurgitation	28 (15,1)	60 (14,9)	0,947	18 (14,8)	17 (13,9)	1,0
Сочетанный / Combined						
ХСН III-IV ФК (NYHA) / NYHA class III-IV CHF, n (%) /	107 (57,8)	277 (68,9)	0,009	74 (60,6)	78 (63,9)	0,808
Активный ИЭ / Active IE, n (%)	15 (8,1)	27 (6,7)	0,543	8 (7,6)	9 (9,8)	1,0
Предшествующие операции на сердце / Prior cardiac surgeries, n (%)	8 (4,3)	13 (3,2)	0,509	6 (5,4)	9 (9,8)	0,606
Фракция выброса ЛЖ / LV ejection fraction, %	63,6±12,0	62,1±12,1	0,196	64,7±12,5	64,1±13,0	0,751
ИКДР ЛЖ (см/м²) / LVEDDI (cm/m²)	3,1±0,6	2,9±0,6	0,002	2,9±0,6	2,9±0,6	0,577
ИКДО ЛЖ (мл/м²) / LVEDVI (ml/m²)	91,6±36,9	82,8±40,5	0,015	87,6±40,7	85,5±39,1	0,720

Примечания: АОК – аортальный клапан, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ФК – функциональный класс, ИЭ – инфекционный эндокардит, ЛЖ – левый желудочек, ИКДР – индекс конечного диастолического размера, ИКДО – индекс конечного диастолического объема;
Note: AVD – aortic valve disease, CHF – chronic heart failure, IE – infective endocarditis, LV – left ventricle, EDDI – end-diastolic dimension index, EDVI – end-diastolic volume index.

Для преодоления различий в исходных характеристиках групп, которые могли оказать существенное влияние на результаты исследования, была применена методика «propensity score matching». В результате получены две группы по 122 пациента в каждой, сопоставимые по наиболее важным исходным параметрам: группа ЛА (легочные аллогraftы), группа КГ (эпоксидобработанные ксеноперикардальные кондуиты). В дальнейшем проведен сравнительный анализ этих двух групп.

Хирургические технологии

Использовалась стандартная срединная стернотомия. Для защиты миокарда применяли кристаллоидную фармакоологовую кардиоплегию («Custodiol», «Dr. Kohler Pharma», «Alsbach-Hahnlein», Германия). Во всех случаях имплантация легочного аутографта выполнена с использованием техники total root replacement. Для реконструкции ВОПЖ в группе ЛА использовались криосохраненные и свежие легочные аллогraftы, в группе КГ – эпоксидобработанные ксеноперикардальные кондуиты «Пилон» («Неокор», г. Кемерово) (Табл. 2).

Средний размер имплантированных кондуитов не различался между группами (p = 0,201). Не было различий по характеру сопутствующих операций.

В послеоперационном периоде в качестве антитромботической терапии пациентам в группе ЛА назначалась ацетилсалициловая кислота, в группе КГ – варфарин на срок 3 - 6 месяцев, в дальнейшем, при условии сохранения синусового ритма, вместо варфарина назначались дезагреганты.

Обследование в послеоперационном периоде

Интраоперационно, после отключения от искусственного кровообращения, всем пациентам проводилось чреспищеводное ультразвуковое исследование для оценки гемодинамики на аутографте и кондуите в позиции ВОПЖ. В послеоперационном периоде выполняли трансторакальную эхокардиографию перед выпиской из стационара и в дальнейшем при ежегодном обследовании. В случае, если визит пациента в клинику был невозможен, анализировались данные эхокардиографии, полученные с места жительства. Ультразвуковое исследование после выписки выполнено 102 пациентам (85,7% от выписанных) в группе ЛА и 98 (82,4%) в группе КГ. Транспротезный градиент на кондуите в позиции легочной артерии измерялся при помощи доплерографии с использованием уравнения Бернулли. Выраженность регургитации оценивалась с использованием цветной доплерографии согласно рекомендациям Европейской ассоциации эхокардиографии [3] и классифицировалась следующим образом: отсутствие регургитации, незначительная, умеренная или выраженная регургитация.

Статистический анализ данных

Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась с помощью программы «Stata/MP 13.0 для Windows» (StataCorp LP, США). Методика «propensity score matching» выполнялась с применением алгоритма «ближайший сосед» при соотношении «случай-контроль» 1:1. Для проверки гипотезы о нормальном распределении приме-

Таблица 2. Данные интраоперационного и раннего послеоперационного периодов
Table 2. Data of operative and early postoperative periods

Показатель / Parameter	Группа ЛА / Allograft group n = 122	Группа КГ / Xenograft group n = 122	p
Время окклюзии аорты, мин / Aortic cross-clamp time, min	129,5±26,8	133,7±30,4	0,501
Время искусственного кровообращения, мин / Cardiopulmonary bypass time, min	160,1±48,6	165,4±51,1	0,461
Средний размер кондуита, мм / Mean graft size, mm	25,9±0,8	26,3±0,9	0,201
Сопутствующие вмешательства / Concomitant procedures, n (%):			
Коронарное шунтирование / Coronary artery bypass grafting	5 (4,1)	4 (3,3)	1,0
Пластика митрального клапана / Mitral valvuloplasty	8 (6,6)	10 (8,2)	0,814
Пластика трикуспидального клапана / Tricuspid valvuloplasty	6 (4,9)	5 (4,1)	1,0
Радиочастотная фрагментация предсердий / Radiofrequency segmentation of the atria	2 (1,6)	1 (0,8)	1,0
Осложнения раннего послеоперационного периода / Early postoperative complications, n (%)			
Госпитальная летальность / In-hospital mortality	3 (2,5)	3 (2,5)	0,683
Сердечная недостаточность / Heart failure	35 (28,7)	31 (25,4)	0,711
Рестернотомия, гемостаз / Resternotomy, hemostasis	2 (1,6)	4 (3,3)	0,683
Нарушения ритма сердца / Heart rhythm disturbances	36 (29,5)	40 (32,8)	0,731
Имплантация кардиостимулятора / Cardiac pacemaker Implantation	2 (1,6)	0	0,480
ОНМК / ACVA	0	1 (0,8)	1,0

Примечания: ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения;
Note: ACVA – acute cerebrovascular accident.

нялся критерий Шапиро-Уилка. Результаты представлены как среднее и стандартное отклонение или абсолютных и относительных частот (для качественных признаков). Межгрупповое сравнение параметров до проведения «propensity matching» выполнялось с помощью t-критерия для независимых групп, критериев Манна-Уитни (для непрерывных и порядковых данных) и хи-квадрат (для номинальных данных). Для сравнения групп после «propensity matching» использовались критерии для двух зависимых переменных: t-критерий для зависимых переменных, Уилкоксона (для количественных признаков) и МакНемара (для номинальных данных). Выживаемость, свобода от повторных операций вычислялись по методике Каплан-Мейера и представлены в виде % и 95% доверительного интервала (95% ДИ). Сравнение выживаемости и свободы от повторных операций производилась с помощью Log-rank теста. Статистически значимыми считались различия данных при $p < 0,05$.

Результаты

Ранняя летальность (в течение 30 суток после операции) составила 2,5% в обеих группах (по 3 пациента, $p = 0,683$). Все летальные случаи не были связаны с реконструкцией ВОПЖ и использованием исследуемых кондуитов. Между группами также не выявлено статистически значимой разницы по характеру осложнений в послеоперационном периоде (Табл. 2).

Средний срок наблюдения для группы ЛА был $5,1 \pm 2,6$ лет, для группы КГ – $5,2 \pm 2,8$ лет ($p = 0,692$). В отдаленном периоде известно о 9 летальных исходах: 4 в группе ЛА и 5 в группе КГ. Выживаемость через 5 лет после операции (с учетом госпитальной летальности) для группы ЛА составила 93,7% (95% ДИ, 83,8–96,4%), для группы КГ – 94,0% (95% ДИ, 86,9–97,3%) и статистически значимо не различалась ($p = 0,748$, Рис. 1).

На момент выписки пиковый транспротезный градиент в группе ЛА был статистически значимо меньше ($10,1 \pm 1,8$ мм рт. ст. в группе ЛА и $12,1 \pm 2,6$

мм рт. ст. в группе КГ, $p = 0,024$). В обеих группах отмечено статистически значимое увеличение градиента в отдаленном периоде в сравнении со значениями при выписке. В течение всего периода наблюдения транспротезные градиенты в группе КГ были значимо выше. Динамика транспротезного пикового градиента в обеих группах представлена на Рис. 2.

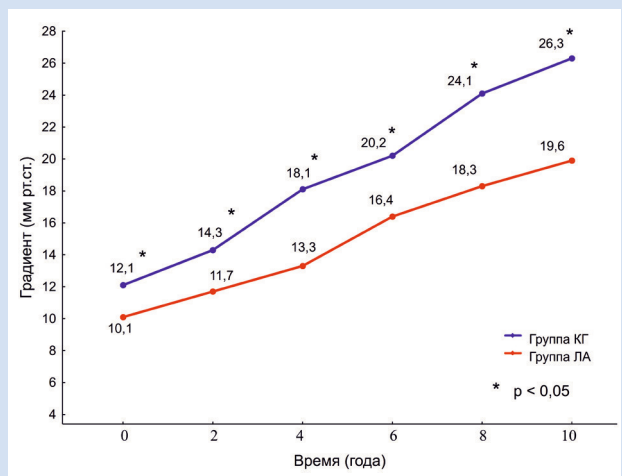


Рисунок 2. Динамика пикового градиента на кондуитах в позиции выходного отдела правого желудочка
Figure 2. Dynamics of the RVOT peak pressure gradient across the graft

Регургитация на кондуите в позиции легочной артерии ≥ 2 степень зафиксирована у 1 пациента в группе ЛА и у 3 в группе КГ ($p = 0,617$). У остальных пациентов регургитация была незначительной либо отсутствовала.

У 2 пациентов в отдаленном периоде выявлены признаки дисфункции ксенокондуита (средний транспротезный градиент ≥ 40 мм рт. ст.). В обоих случаях было выполнено репротезирование легочной артерии с использованием легочных аллографтов. В группе ЛА повторных операций не было. Свобода от реопераций составила 100% и 96,3% (95% ДИ, 84,9–99,2%) для групп ЛА и КГ соответственно ($p = 0,176$, Рис. 3). Случаев тромбоза и инфекционного эндокардита кондуитов не отмечено.

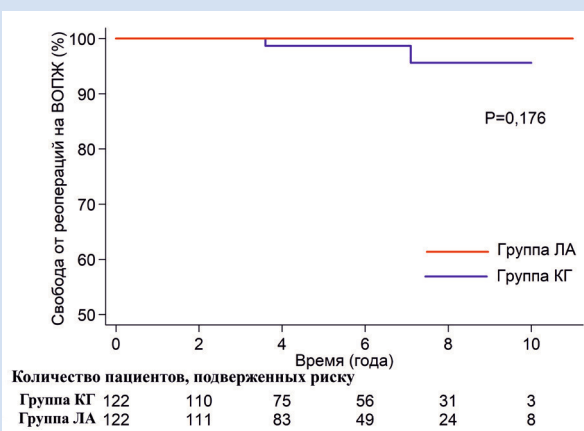


Рисунок 3. Сравнение свободы от повторных операций на выходном отделе правого желудочка
Figure 3. Comparison of freedom from right ventricular outflow tract reoperations

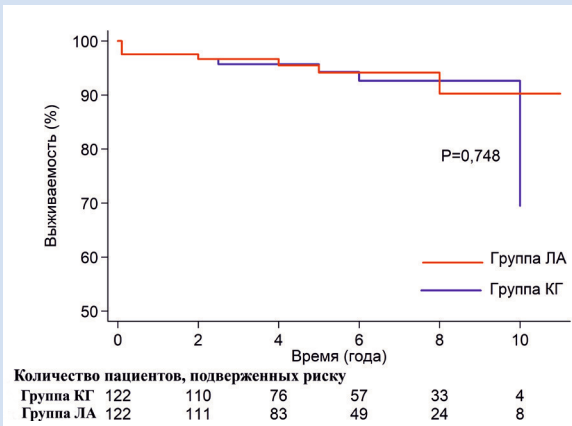


Рисунок 1. Сравнение выживаемости
Figure 1. Comparison of survival

Обсуждение

Криосохраненные легочные аллографты являются наиболее часто используемыми кондуитами для реконструкции ВОПЖ во время процедуры Росса. По данным литературы, данные графты демонстрируют низкую частоту дисфункций в отдаленном периоде. В исследовании Немецкого регистра процедуры Росса, в котором были проанализированы данные 1779 взрослых пациентов, свобода от реопераций через 15 лет была 92,3% [4], а по данным T. David, через 20 лет этот показатель составил 93,6% [5]. Кроме того, с целью уменьшения иммунологического ответа и увеличения срока службы кондуитов были предложены децеллюляризированные аллографты. В нескольких исследованиях были продемонстрированы преимущества децеллюляризированных графтов в сравнении со стандартными в виде уменьшения степени кальцификации и частоты дисфункций в отдаленном послеоперационном периоде [6, 7]. И хотя преимущества легочных гомографтов над другими кондуитами не вызывают сомнения, они имеют серьезный недостаток – ограниченную доступность во многих странах. Это послужило причиной разработки и внедрения в практику альтернативных кондуитов для реконструкции ВОПЖ. В ряде исследований были получены обнадеживающие результаты применения различных ксенокондуитов во время процедуры Росса. J. Nechad и соавторы не выявили различий между ксеноаортальными кондуитами (17 пациентов) и легочными аллографтами (37 пациентов) по гемодинамическим показателям в среднеотдаленном периоде (средний срок наблюдения 8,2 года), однако, по данным компьютерной томографии, отмечена более быстрая кальцификация ксенографтов [8]. В исследовании F. Juthier (61 пациент со средним сроком наблюдения 4 года) ксеноаортальные свиные графты продемонстрировали хорошие гемодинамические результаты, и авторы пришли к выводу, что данные кондуиты могут быть использованы в качестве альтернативы аллографтам, когда последние недоступны [9]. По данным мета-анализа, в который было включено 137 пациентов, частота повторных операций по поводу дисфункции ксенокондуитов составила 2,1%, однако средний срок послеоперационного наблюдения был всего 45 месяцев [10].

Опубликованы и противоположные результаты применения ксенокондуитов для восстановления пути оттока из правого желудочка во время процедуры Росса. По данным A. Miskovic (73 пациента с ксеноаортальными кондуитами), дисфункции встречались в 10 раз чаще при использовании ксенокондуитов [11]. В исследовании Weimar T. (33 пациента) ксенографты значительно уступали гомографтам по гемодинамическим показателям, и их применение было связано с более высокой частотой повторных операций [12]. Аналогичные результа-

ты были получены в исследовании Немецкого регистра процедуры Росса, в которое было включено 149 пациентов с различными типами ксенокондуитов в позиции ВОПЖ [4].

Таким образом, имеющиеся в литературе данные об использовании ксенокондуитов для реконструкции ВОПЖ основаны на небольшом количестве наблюдений и весьма противоречивы. Ранее нами были опубликованы результаты применения различных типов ксенографтов во время процедуры Росса [13, 14]. Было выявлено, что модели, содержащие в своем составе ксеноаортальные ткани, а также глутаральдегидобработанный ксеноперикард, демонстрируют неудовлетворительные гемодинамические показатели и высокий уровень дисфункций. По этой причине в настоящее время мы отказались от использования этих протезов. В данном исследовании были проанализированы результаты применения кондуита «Пилон», изготовленного из бычьего перикарда, обработанного эпоксисоединениями. Результаты исследования показали, что в среднеотдаленном послеоперационном периоде эпоксиобработанные ксеноперикардальные кондуиты демонстрируют более высокие транспротезные градиенты в сравнении с легочными аллографтами, при этом свобода от реопераций не различается при использовании обоих кондуитов. В настоящее время в нашем центре легочные аллографты остаются кондуитами выбора для реконструкции ВОПЖ во время процедуры Росса, однако в случае недоступности последних в качестве альтернативы считаем возможным использование эпоксиобработанных перикардальных кондуитов, особенно у пациентов старшей возрастной группы. Следует отметить, что ограничения данного исследования являются относительно непродолжительный срок наблюдения и ретроспективный характер. Для формирования окончательного представления о роли ксенокондуитов в реконструкции пути оттока из правого желудочка необходим анализ отдаленных результатов.

Заключение

Эпоксиобработанные ксеноперикардальные кондуиты демонстрируют удовлетворительные гемодинамические показатели в среднеотдаленном периоде и могут быть использованы в качестве альтернативы легочным аллографтам при реконструкции выходного отдела правого желудочка во время процедуры Росса у взрослых. Необходим анализ отдаленных результатов.

Конфликт интересов

Р.М. Шарифулин заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.В. Богачев-Прокофьев заявляет об отсутствии конфликта интересов. И.И. Демин заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.Б. Опен заявляет об отсутствии конфликта инте-

ресов. М.А. Овчаров заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.М. Караськов заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Информация об авторах

Шарифулин Равиль Махарамович, кандидат медицинских наук, врач-сердечно-сосудистый хирург отделения приобретенных пороков сердца ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени акад. Е.Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск, Российская Федерация.

Богачев-Прокофьев Александр Владимирович, доктор медицинских наук, руководитель Центра новых хирургических технологий ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени акад. Е.Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск, Российская Федерация.

Демин Игорь Иванович, кандидат медицинских наук, врач-сердечно-сосудистый хирург отделения приобретенных пороков сердца ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени акад. Е.Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск, Российская Федерация.

Опен Александр Борисович, кандидат медицинских наук, врач-сердечно-сосудистый хирург отделения приобретенных пороков сердца ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени акад. Е.Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск, Российская Федерация.

Овчаров Михаил Александрович, стажер-исследователь Центра новых хирургических технологий ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени акад. Е.Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск, Российская Федерация.

Караськов Александр Михайлович, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени акад. Е.Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск, Российская Федерация.

Information about authors

Sharifulin Ravil M., PhD, cardiovascular surgeon at the Department of Acquired Heart Disease, E. Meshalkin National Medical Research Centre, Novosibirsk, Russian Federation.

Bogachev-Prokophiev Alexander V., PhD, Head of the Center for Novel Surgical Technologies, E. Meshalkin National Medical Research Centre, Novosibirsk, Russian Federation.

Demin Igor I., PhD, cardiovascular surgeon at the Department of Acquired Heart Disease, E. Meshalkin National Medical Research Centre, Novosibirsk, Russian Federation.

Open Aleksandr B., PhD, cardiovascular surgeon at the Department of Acquired Heart Disease, E. Meshalkin National Medical Research Centre, Novosibirsk, Russian Federation.

Ovcharov Michael A., research assistant at the Center for Novel Surgical Technologies, E. Meshalkin National Medical Research Centre, Novosibirsk, Russian Federation.

Karaskov Aleksandr M., PhD, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Director of the E. Meshalkin National Medical Research Centre, Novosibirsk, Russian Federation.

Вклад авторов в статью

ШРМ – статистический анализ данных, написание статьи.

Б-ПАВ – концепция и дизайн исследования, написание статьи, редактирование статьи.

ДИИ – написание статьи.

ОАБ – написание статьи.

ОМА – сбор и анализ данных.

КАМ – утверждение окончательного варианта статьи.

Authors contribution

ShRM – statistical analysis, manuscript writing.

B-PAV – concept and study design, manuscript writing, approval of the final version of the manuscript.

DII – manuscript writing.

OAB – manuscript writing.

OMA – data collection and analysis.

KAM – approval of the final version of the manuscript.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Buratto E., Shi W.Y., Wynne R., Poh C.L., Larobina M., O'Keefe M., Goldblatt J., Tatoulis J., Skillington P.D. Improved survival after the Ross procedure compared with mechanical aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol.* 2018; 71(12): 1337-1344. doi: 10.1016/j.jacc.2018.01.048.

2. Караськов А.М., Демин И.И., Шарифулин Р.М., Железнев С.И., Богачев-Прокофьев А.В., Опен А.Б., Кулумбеков О.И. Различные типы кондуитов для реконструкции пути оттока из правого желудочка при процедуре Росса у взрослых: сравнительный анализ. *Патология кровообращения и кардиохирургия.* 2013; 2: 23-27.

3. Lancellotti P., Tribouilloy C., Hagendorff A., Moura L., Popescu B.A., Agricola E., Monin J.L., Pierard L.A., Badano L., Zamorano J.L. European Association of Echocardiography

recommendations for the assessment of valvular regurgitation. Part 1: aortic and pulmonary regurgitation (native valve disease). *Eur J Echocardiogr.* 2010; 11(3): 223-244. doi: 10.1093/ejehocardi/jeq030.

4. Sievers H.H., Stierle U., Charitos E.I., Takkenberg J.J., Hörer J., Lange R., Franke U., Albert M., Gorski A., Leyh R.G., Riso A., Sachweh J., Moritz A., Hetzer R., Hemmer W. A multicentre evaluation of the autograft procedure for young patients undergoing aortic valve replacement: update on the German Ross Registry. *Eur J Cardiothorac. Surg.* 2016; 49(1): 212-218. doi: 10.1093/ejcts/ezv001

5. David T.E., David C., Woo A., Manlhiot C. The Ross procedure: outcomes at 20 years. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014; 147(1): 85-93. doi: 10.1016/j.jtcvs.2013.08.007

6. Costa F.D.A., Etnel J.R.G., Charitos E.I., Sievers H.H., Stierle U., Fornazari D., Takkenberg J.J.M., Bogers A.J.J.C., Mokhles M.M. Decellularized versus standard pulmonary allografts in the Ross procedure: propensity-matched analysis. *Ann Thorac Surg.* 2018; 105(4): 1205-1213. doi: 10.1016/j.athoracsur.2017.09.057.
7. Bibeovski S., Ruzmetov M., Fortuna R.S., Turrentine M.W., Brown J.W., Ohye R.G. Performance of SynerGraft decellularized pulmonary allografts compared with standard cryopreserved allografts: results from multiinstitutional data. *Ann Thorac Surg.* 2017; 103(3): 869-874. doi: 10.1016/j.athoracsur.2016.07.068.
8. Hechadi J., Gerber B.L., Coche E., Melchior J., Jashari R., Glineur D., Noirhomme P., Rubay J., El Khoury G., De Kerchove L. Stentless xenografts as an alternative to pulmonary homografts in the Ross operation. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2013; 44(1): 32-39. doi: 10.1093/ejcts/ezt147
9. Juthier F., Vincentelli A., Hysi I., Pinçon C., Rousse N., Banfi C., Prat A. Stentless porcine bioprosthesis in pulmonary position after Ross procedure: midterm results. *Ann Thorac Surg.* 2015; 99(4):1255-1259. doi: 10.1016/j.athoracsur.2014.10.033.
10. Dunne B., Suthers E., Xiao P., Xiao J., Litton E., Andrews D. The freestyle valve as a right ventricle to pulmonary artery conduit. A systematic review and meta-analysis. *Heart Lung.* 2015; 7(4): 304-310.
11. Miskovic A., Monsefi N., Doss M., Özasan F., Karimian A., Moritz A. Comparison between homografts and Freestyle bioprosthesis for right ventricular outflow tract replacement in Ross procedures. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2012; 42(6): 927-33. doi: 10.1093/ejcts/ezs185.
12. Weimar T., Roser D., Liebrich M., Horke A., Doll N., Hemmer W.B. Strategies for biological heart valve replacement: stentless xenografts fail to evolve into an alternative pulmonary valve substitute in a Ross procedure. *Biotechnol J.* 2013; 8(3): 345-351. doi: 10.1002/biot.201200288.
13. Караськов А.М., Шарифулин Р.М., Богачев-Прокофьев А.В., Демин И.И., Железнев С.И., Опен А.Б. Коррекция аортальных пороков в сочетании с расширением восходящей аорты у взрослых пациентов: сравнение процедуры Росса и операции Бенталла-Де Боно. *Патология кровообращения и кардиохирургия.* 2015; 19(3): 50-57.
14. Karaskov A., Sharifulin R., Zheleznev S., Demin I., Lenko E., Bogachev-Prokophiev A. Results of the Ross procedure in adults: a single-centre experience of 741 operations. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2016; 49(5): 97-104. doi:10.1093/ejcts/ezw047.

REFERENCES

1. Buratto E., Shi W.Y., Wynne R., Poh C.L., Larobina M., O'Keefe M., Goldblatt J., Tatoulis J., Skillington P.D. Improved survival after the Ross procedure compared with mechanical aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol.* 2018; 71(12): 1337-1344. doi: 10.1016/j.jacc.2018.01.048.
2. Karaskov A.M., Demin I.I., Sharifulin R.M., Zheleznev S.I., Bogachev-Prokofiyev A.V., Open A.B., Kulumbegov O.I. Different conduits for the right ventricular outflow tract reconstruction in adults during the Ross procedure. *Circulation Pathology and Cardiac Surgery.* 2013; 2: 23-27. (in Russian).
3. Lancellotti P., Tribouilloy C., Hagendorff A., Moura L., Popescu B.A., Agricola E., Monin J.L., Pierard L.A., Badano L., Zamorano J.L. European Association of Echocardiography recommendations for the assessment of valvular regurgitation. Part 1: aortic and pulmonary regurgitation (native valve disease). *Eur J Echocardiogr.* 2010; 11(3): 223-244. doi: 10.1093/ejehocardiography/jeq030.
4. Sievers H.H., Stierle U., Charitos E.I., Takkenberg J.J., Hörer J., Lange R., Franke U., Albert M., Gorski A., Leyh R.G., Riso A., Sachweh J., Moritz A., Hetzer R., Hemmer W. A multicentre evaluation of the autograft procedure for young patients undergoing aortic valve replacement: update on the German Ross Registry. *Eur J Cardiothorac. Surg.* 2016; 49(1): 212-218. doi: 10.1093/ejcts/ezv001
5. David T.E., David C., Woo A., Manlhiot C. The Ross procedure: outcomes at 20 years. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014; 147(1): 85-93. doi: 10.1016/j.jtcvs.2013.08.007
6. Costa F.D.A., Etnel J.R.G., Charitos E.I., Sievers H.H., Stierle U., Fornazari D., Takkenberg J.J.M., Bogers A.J.J.C., Mokhles M.M. Decellularized versus standard pulmonary allografts in the Ross procedure: propensity-matched analysis. *Ann Thorac Surg.* 2018; 105(4): 1205-1213. doi: 10.1016/j.athoracsur.2017.09.057.
7. Bibeovski S., Ruzmetov M., Fortuna R.S., Turrentine M.W., Brown J.W., Ohye R.G. Performance of SynerGraft decellularized pulmonary allografts compared with standard cryopreserved allografts: results from multiinstitutional data. *Ann Thorac Surg.* 2017; 103(3): 869-874. doi: 10.1016/j.athoracsur.2016.07.068.
8. Hechadi J., Gerber B.L., Coche E., Melchior J., Jashari R., Glineur D., Noirhomme P., Rubay J., El Khoury G., De Kerchove L. Stentless xenografts as an alternative to pulmonary homografts in the Ross operation. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2013; 44(1): 32-39. doi: 10.1093/ejcts/ezt147
9. Juthier F., Vincentelli A., Hysi I., Pinçon C., Rousse N., Banfi C., Prat A. Stentless porcine bioprosthesis in pulmonary position after Ross procedure: midterm results. *Ann Thorac Surg.* 2015; 99(4):1255-1259. doi: 10.1016/j.athoracsur.2014.10.033.
10. Dunne B., Suthers E., Xiao P., Xiao J., Litton E., Andrews D. The freestyle valve as a right ventricle to pulmonary artery conduit. A systematic review and meta-analysis. *Heart Lung.* 2015; 7(4): 304-310.
11. Miskovic A., Monsefi N., Doss M., Özasan F., Karimian A., Moritz A. Comparison between homografts and Freestyle bioprosthesis for right ventricular outflow tract replacement in Ross procedures. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2012; 42(6): 927-33. doi: 10.1093/ejcts/ezs185.
12. Weimar T., Roser D., Liebrich M., Horke A., Doll N., Hemmer W.B. Strategies for biological heart valve replacement: stentless xenografts fail to evolve into an alternative pulmonary valve substitute in a Ross procedure. *Biotechnol J.* 2013; 8(3): 345-351. doi: 10.1002/biot.201200288.
13. Karaskov A.M., Sharifulin R.M., Bogachev-Prokofiyev A.V., Demin I.I., Zheleznev S.I., Open A.B. Results of surgical treatment in patients with aortic valve disease and concomitant ascending aorta dilatation: a comparison of the Ross procedure and the Bentall-deBono operation. *Circulation Pathology and Cardiac Surgery.* 2015; 19(3): 50-57. (in Russian).
14. Karaskov A., Sharifulin R., Zheleznev S., Demin I., Lenko E., Bogachev-Prokophiev A. Results of the Ross procedure in adults: a single-centre experience of 741 operations. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2016; 49(5): 97-104. doi:10.1093/ejcts/ezw047.

Для цитирования: Р.М. Шарифулин, А.В. Богачев-Прокофьев, И.И. Демин, А.Б. Опен, М.А. Овчаров, А.М. Караськов. Реконструкция выходного отдела правого желудочка во время процедуры Росса: сравнение легочных аллографтов и ксеноперикардиальных кондуитов. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* 2018; 7 (2): 71-78. DOI: 10.17802/2306-1278-2018-7-2-71-78

To cite: R.M. Sharifulin, A.V. Bogachev-Prokophiev, I.I. Demin, A.B. Open, M.A. Ovcharov, A.M. Karaskov. Right ventricular outflow tract reconstruction during the Ross procedure: comparison of pulmonary allografts and pericardial xenografts. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2018; 7 (2): 71-78. DOI: 10.17802/2306-1278-2018-7-2-71-78



УДК 616.126.3-089.843

DOI 10.17802/2306-1278-2018-7-2-79-88

ОБОСНОВАНИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ePTFE В КАЧЕСТВЕ МАТЕРИАЛА ДЛЯ СТОРЧАТОГО АППАРАТА ПРОТЕЗА КЛАПАНА СЕРДЦА

К.Ю. Клышников ✉, Е.А. Овчаренко, М.А. Резцова, Т.В. Глушкова, Л.С. Барбараш

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Сосновский бульвар, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002

Основные положения

- Представлена методология анализа применимости разрабатываемых полимерных материалов в качестве компонентов для создания протезов клапанов сердца;
- Описанный подход позволяет оценивать базовые функциональные характеристики материалов без необходимости прототипирования изделий и проведения серий натурных экспериментов, ускоряя поиск оптимальных конструктивных решений.
- Настоящий метод сочетает в себе физико-механические испытания и численные алгоритмы для обеспечения углубленного разностороннего анализа материалов протезов.

Актуальность	Работа посвящена оценке возможности применения полимерного материала ePTFE в качестве основного компонента для изготовления протезов клапанов сердца. Современные полимерные материалы могут являться перспективными для замены биологических элементов, входящих в состав медицинских изделий для сердечно-сосудистой хирургии. Их высокая биосовместимость и упруго-деформативные характеристики удовлетворяют требованиям длительной эксплуатации в условиях контакта с кровью в организме пациента. Тем не менее, необходимо проведение серии специфических тестов, определяющих возможности и особенности их применения.
Цель	Обоснование возможности создания гибкого полимерного створчатого аппарата протеза клапана сердца с позиции механики твердого тела.
Материалы и методы	Оценку свойств полимера (Gore & Associates Inc., США) осуществляли в условиях одноосного растяжения образца в двух взаимно перпендикулярных направлениях для определения степени анизотропии материала. В качестве объекта сравнения выступал ксеноперикардальный лоскут (ЗАО «НеоКор», Россия), используемый в производственной практике при изготовлении створчатого аппарата биопротезов клапанов сердца. Создание пространственной модели исследуемого объекта осуществляли в САПР SolidWorks 2016 (Dassault Systemes, США). Численное моделирование работы створок осуществляли методом конечных элементов с использованием ортотропной модели материала в среде инженерного анализа Abaqus/CAE (Dassault Systemes, США).
Результаты	Показано значимое различие физико-механических свойств исследуемых материалов: напряжение при растяжении ePTFE в продольном и поперечном направлениях отличалось от ксеноперикарда в 1,9 и 7,5 раза, соответственно ($p < 0,05$). Относительное удлинение до разрыва ePTFE в продольном и поперечном направлениях было больше данного показателя для ксеноперикарда в 2,39 и 1,9 раза, соответственно. Численное моделирование продемонстрировало незначительное качественное различие в открытии створок при приложении давления, эквивалентного нормальному физиологическому и гипотоническому. Дополнительно были определены зоны повышенного напряжения в комиссуральных стойках, являющиеся потенциально критической зоной с позиции циклоустойкости, требующей дополнительного исследования in vitro.
Заключение	Применение полимерного материала ePTFE в качестве гибкого створчатого

Для корреспонденции: Клышников Кирилл Юрьевич, e-mail: KlyshnikovK@gmail.com, тел. +7-923-516-6866; адрес: 650002, Россия, г. Кемерово, Сосновский бульвар, 6

Corresponding author: Klyshnikov Kirill, e-mail: KlyshnikovK@gmail.com, tel. +7-923-516-6866; address: Russian Federation, 650002, Kemerovo, 6, Sosnoviy Blvd.

аппарата протеза клапана сердца является перспективным с позиции оценки его механических свойств. Материал демонстрирует схожие характеристики при оценке основной – запирающей – функции створчатого аппарата в сравнении с ксеноперикардом, применяемым в текущей производственной практике. Полимер ePTFE более устойчив к разрыву, что предполагает его большую усталостную прочность, однако требует дальнейшего изучения расширенными методами.

Ключевые слова Протез клапана • PTFE • Створчатый аппарат • Моделирование

Поступила в редакцию: 20.02.18; поступила после доработки: 13.03.18 ; принята к печати: 17.03.18

POTENTIAL BENEFITS FOR USING ePTFE AS A MATERIAL
FOR PROSTHETIC HEART VALVES

K.Yu. Klyshnikov ✉, E.A. Ovcharenko, M.A. Rezvova, T.V. Glushkova, L.S. Barbarash

Federal State Budgetary Institution «Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases», 6, Sosnoviy Blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002

Highlights

- The beneficial approach to the analysis of the potential application of improved polymeric materials suitable for fabrication of prosthetic heart valves is presented.
- This approach allows us to evaluate their basic functional properties without prototyping the end products and conducting a series of in-vitro trials. In addition, it ensures fast access to the optimal design solutions.
- This method provides an in-depth multi-faceted analysis of prosthetic materials through numerical algorithms, physical and mechanical testing.

Background

The current study highlights potential benefits of using ePTFE, a polymeric material, as the main component suitable for fabrication of prosthetic heart valves. Novel polymeric materials seem to be promising for replacing biological elements commonly used in medical products for cardiovascular surgery. High biocompatibility and mechanical properties prolong their lifespan during direct blood contact. Nevertheless, it is necessary to conduct a series of specific tests to determine their properties and benefits of their application. Despite well-known biological properties of ePTFE, there are few studies assessing it as a material for heart valve leaflets.

Aim

To evaluate the mechanical properties of the commercially available sample of ePTFE and to conduct a numerical experiment assessing its potential for the application.

Methods

The polymer properties (Gore & Associates Inc., USA) were evaluated under uniaxial tension in two mutually perpendicular directions to determine the degree of anisotropy of the material. A xenopericardial patch (ZAO «NeoCor», Russia), routinely used for the fabrication of bioprosthetic leaflets, was taken as the control sample. The spatial model of the investigated material was carried out in CAD SolidWorks 2016 (Dassault Systemes, USA). Numerical modeling of the samples was performed with the finite element method using the orthotropic material model in the Abaqus/CAE (Dassault Systemes, USA).

Results

There are significant difference found in the mechanical properties of the studied materials: the tension at stretching of ePTFE in the longitudinal and transverse directions differed from xenopericardium by 1.9 and 7.5 times, respectively ($p<0.05$). The elongation before rupture of ePTFE in direction I and direction II was greater than that of xenopericardium (2.39 vs. 1.9 times, respectively). Numerical modeling demonstrated insignificant qualitative differences in the valve opening while applying pressure equal to normal physiological pressure and low pressure. In addition, the zones of high stress in commissural racks, which are critical zones for fatigue resistance, have been identified, albeit require additional in vitro research.

Conclusion

Mechanical properties of ePTFE suggests it to be a promising polymeric material suitable for fabrication of flexible leaflets of the heart valve prosthesis. It has similar leaflet functioning, compared with the xenopericardium sample, routinely used in manufacturing. ePTFE is more resistant to rupture, which confirms its greater fatigue strength. However, it requires further study by advanced methods.

Keywords

Heart valve prosthesis • PTFE • Leaflets • Modeling

Список сокращений

КРС – крупный рогатый скот
PTFE – политетрафторэтилен

ePTFE – коммерческая модификация
политетрафторэтилена

Введение

Имплантация искусственного клапана сердца является одним из наиболее распространенных оперативных вмешательств в сердечно-сосудистой хирургии, решая проблему дисфункций нативных клапанов. Число подобных операций ежегодно растет и достигает в мировом масштабе 300 000 – 400 000, в России – 11 200 [1]. В настоящее время клинически доступны изделия, имеющие механический створчатый аппарат, и протезы, изготовленные из биологических материалов [2, 3]. Полимерные клапаны сердца являются перспективной альтернативой существующим протезам, сочетая высокую циклостойкость механических клапанов и высокие гемодинамические показатели биопротезов. Ранние клинические результаты использования полимерных протезов клапанов сердца оказались неудовлетворительны в основном ввиду их ограниченной долговечности [4], однако современные достижения химии открывают перспективы для развития нового поколения полимеров с улучшенными показателями биосовместимости и биостабильности.

Уникальной структурой политетрафторэтилена (PTFE) обусловлена высокая химическая, физическая и биологическая стабильность изделий на его основе, и, как следствие, возможность медицинского применения, в частности в качестве материала створчатого аппарата протезов клапанов сердца. Его микропористая, волокнистая (расширенная) форма называется ePTFE (выпускается под торговым названием Gore-Tex) и широко используется также при изготовлении имплантатов для сердечно-сосудистой (шовный материал, искусственные кровеносные сосуды, сердечно-сосудистые заплатки) и общей хирургии, стоматологии, офтальмологии [5]. Использование ePTFE вызывает лишь незначительное воспаление в организме и обеспечивает формирование естественной ткани [6]. Однако физико-механические свойства материала и его высокая биостабильность – значимые преимущества, определяющие перспективы создания на его основе полимерного клапана будущего. Наглядным подтверждением перспективности описан-

ного полимера являются клинические результаты применения ePTFE-клапанов при протезировании клапана легочного ствола. Показано, что такое вмешательство является безопасным и эффективным методом, демонстрирующим удовлетворительные характеристики более чем у 200 пациентов [7 – 9]. Другим примером является проведение 26 пациентам трансапикальной имплантации протеза аортального клапана на основе ePTFE компании «МедИнж»: непосредственные и средне-отдаленные результаты клинических испытаний (2 года) показали положительные результаты [10]. Однако отдаленные исходы и осложнения такого вмешательства остаются неисследованными.

Снизить риск тромбообразования и кальцификации изделий из ePTFE возможно за счет создания гидрофильной поверхности, не влияя при этом на его механические свойства, посредством модификации различными химическими агентами, например, гепарином [11] или сополимерами на основе акриловой кислоты [12, 13]. Более того, ряд исследований обнаружили умеренную кальцификацию и тромбообразование при клиническом применении ePTFE [14, 15].

В связи с описанными преимуществами и потенциальными перспективами ePTFE в сердечно-сосудистой хирургии, целью настоящего исследования явилось обоснование возможности создания гибкого полимерного створчатого аппарата протеза клапана сердца с позиции механики твердого тела.

Материал и методы

Физико-механическое тестирование

Оценку физико-механических свойств ePTFE (Gore & Associates, Inc, США), производили в условиях одноосного растяжения, в соответствии с ГОСТ 270-75 в двух взаимно перпендикулярных направлениях, обозначенных как продольное и поперечное. Образцы для исследования готовили на вырубном прессе ZCP 020 (Zwick GmbH & Co. KG, Германия) с использованием ножа специальной формы (B083, соответствующий стандарту ISO 37). В качестве контроля использовали перикард крупного рогатого скота (КРС), консервированный ДЭЭ,

используемый в производстве биопротезов клапанов сердца (ЗАО «НеоКор», Россия). В исследовании использовали образцы ксеноперикарда по толщине и, как следствие, по площади поперечного сечения идентичные полимерному образцу из ePTFE ($p > 0,05$). Испытания проведены на универсальной испытательной машине «Zwick/Roell» (Zwick GmbH & Co. KG, Германия), с использованием датчика с номинальной силой 50 Н, скорость перемещения траверсы при испытании составила 10 мм/мин. Предел прочности исследуемого материала оценивали по максимальному напряжению при растяжении (МПа) с учетом площади поперечного сечения образца. Упруго-деформативные свойства оценивали по относительному удлинению, скорректированному с учетом характера разрушения образцов (%) и модулю Юнга (МПа), который определяли в диапазоне малых деформаций (в пределах физиологического давления). Для измерения толщины образцов использовали толщиномер – ТР (ЗАО «Красный инструментальщик», Россия) с пределом допустимой погрешности $\pm 0,01$ мм и прижимным усилием не более 1,5 Н.

Статистическая обработка данных

Обработку полученных данных осуществляли общепринятыми методами статистики при помощи пакета прикладной программы для обработки медицинской и биологической информации «STATISTICA 6.0» (StatSoft, Inc., США). Характер распределения в выборках оценивали при помощи критерия Колмогорова-Смирнова. В группах наблюдали распределение, отличное от нормального ($p < 0,01$), в связи с чем все данные представлены как медианы (М) и квартили (25% и 75%). Статистическую значимость различий между двумя независимыми группами оценивали с помощью непараметрического U-критерия Манна-Уитни, достоверными считали различия при уровне значимости $p < 0,05$.

Компьютерное моделирование

В качестве объекта исследования была выбрана трехмерная пространственная геометрия створчатого аппарата, характерная для биологического протеза клапана сердца на базе клинического протеза «Trifecta» (St. Jude Medical, США) (Рис. 1). Исследуемая модель была адаптирована с использованием САПР SolidWorks 2016 (Dassault Systemes, США), где на основе имеющихся инструментов проектирования был построен трехстворчатый клапан. Затем полученную геометрию импортировали в среду инженерного анализа Abaqus/CAE (Dassault Systemes, США), где реконструировали конечно-элементную сетку, состоящую из 543*546 элементов второго порядка C3D10 (Рис. 1). Данные элементы представляют собой тетраэдры-примитивы с 10 точками интегрирования, расположенными в

вершинах и серединах каждого ребра. В качестве моделей материалов использовали полученные на этапе физико-механического тестирования зависимости «напряжение-деформация», на основе которых встроенными средствами получали коэффициенты линейной модели. В исследовании использовали оба варианта материала – ксеноперикард КРС и ePTFE (Табл. 1).

Таблица 1. Параметры полиномиальной модели исследованных материалов
Table 1. Parameters of the polynomial model of the studied materials

Показатель / Parameter	D1111	D2222	D3333
Ксеноперикард/ Xenopericardium	1,02	1,5	1,26
ePTFE	1,98	9,61	5,79

Примечание: *Описанные показатели характеризуют модуль Юнга для ортотропной модели линейного материала; Коэффициент D1111, D2222, D3333 – феноменологические коэффициенты полиномиальной модели второго порядка для ABAQUS/CAE, описывающие ортотропное поведение материалов.
Note: The described parameters characterize the Young's modulus for the orthotropic, linear material model; Coefficients D1111, D2222, D3333 are coefficients of the second-order polynomials for ABAQUS/CAE, describing orthotropic behavior of materials.

В качестве оценочного критерия работы створчатого аппарата выбирали геометрическую площадь проходного отверстия раскрытия при моделировании приложения нормального физиологического давления 120 мм рт. ст. (0,016 МПа), характерного для аортальной позиции. Кроме того, работа створок была оценена при пониженном (80 мм рт. ст.) и повышенном (160 мм рт. ст.) давлениях. В качестве граничных условий выбирали ограничение перемещения приточной области вдоль центральной продольной оси (Z). В работе оценивали основные показатели напряженно-деформированного состояния: напряжение по Mises, максимум главной деформации. Для оценки интегральных показателей эффективности створчатого аппарата оценивали основной энергетический критерий – полную внутреннюю энергию системы (ALLIE). Дополнительно оценивали качественное распределение данных параметров для выделения основных критических зон, потенциального прогнозирования усталостной прочности и путей оптимизации геометрии створок.

Результаты

Физико-механическое тестирование

По результатам настоящего исследования ксеноперикард в продольном направлении имеет достоверно больший предел прочности и относительное удлинение до разрыва, которые превышают данные показатели в поперечном направлении в 5,4 и 2,1 раз ($p < 0,05$) (Табл. 2). При этом модуль Юнга в продольном направлении был в 1,5 раза меньше, чем в поперечном ($p < 0,05$). Аналогично ксеноперикарду материал из ePTFE имел достоверные различия по

физико-механическим свойствам в зависимости от направления растяжения. Предел прочности и относительное удлинение до разрыва в продольном было больше, чем в поперечном направлении в 1,4 и в 2,67 раза соответственно ($p<0,05$), а модуль Юнга меньше в 4,85 раза ($p<0,05$).

Согласно полученным результатам отмечены различия по прочностным и упруго-деформационным свойствам между ксеноперикардом и ePTFE. По напряжению при растяжении ePTFE в продольном и поперечном направлениях превосходил ксеноперикард в 1,9 и 7,5 раза соответственно ($p<0,05$). Относительное удлинение до разрыва ePTFE в продольном и поперечном было больше данного показателя для ксеноперикарда в 2,39 и 1,9 раза соответственно. При этом модуль Юнга ePTFE превышал данный показатель ксеноперикарда в 2,39 и 6,4 раза соответственно ($p<0,05$).

Деформационные кривые, характеризующие физико-механические свойства ксеноперикарда и ePTFE соотношением «напряжение-деформация» (Рис. 2) вне зависимости от направления коллагеновых волокон образца можно условно разделить на три участка: участок, когда происходит значительное удлинение без повышения напряжения, переходный и участок резкого повышения напряжения при незначительном удлинении. Таким образом, по деформационным кривым можно отметить схожесть механического поведения ePTFE и ксеноперикарда.

Компьютерное моделирование

Численное моделирование не продемонстрировало существенных различий в механическом поведении створок – как количественных, так и качественных. Тем не менее, было показано, что в случае

ОРИГИНАЛЬНЫЕ
ИССЛЕДОВАНИЯ

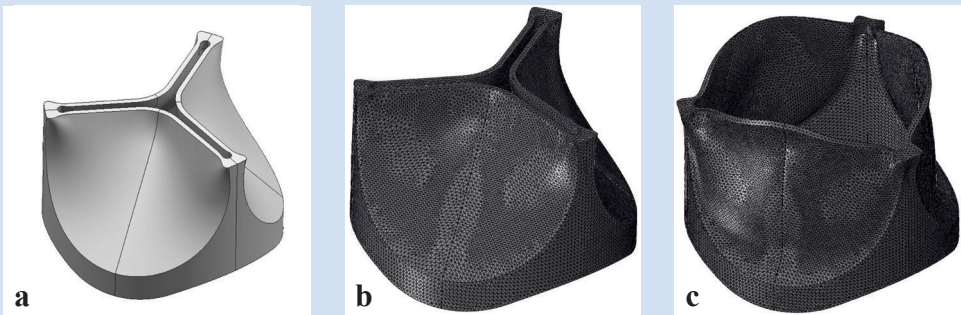


Рисунок 1. Материал и методы компьютерного моделирования
Figure 1. The material and computer modeling methods

Примечания: а – твердотельная модель створчатого аппарата; б – конечно-элементная сетка в начальном (ненагруженном) состоянии, построенная на основе твердотельной модели; в – конечно-элементная сетка в открытом состоянии;
Note: a – solid model of leaflets; b – finite element mesh in the initial (unloaded) state, based on the solid model; c – finite element mesh in the open state.

Таблица 2. Физико-механические свойства исследуемых образцов
Table 2. Physical and mechanical properties of the studied materials

	ePTFE (n = 5)	Ксеноперикард / Xenopericardium (n = 5)
Продольное / Longitudinal direction		
Предел прочности, МПа/ Tensile strength, MPa	22,95 (22,45; 23,47)*	11,85 (11,83; 13,02)
Относительное удлинение до разрыва, % / Relative elongation at rupture, %	188,21 (185,53; 190,88)*	78,82 (70,53-92,26)
Модуль Юнга, МПа / Young’s modulus, MPa	1,98 (1,36; 2,59)*	1,02 (0,98-1,26)
Толщина образца, мм / Specimen thickness, mm	0,46 (0,46; 0,46)	0,53 (0,41; 0,55)
Поперечное / Transverse direction		
Предел прочности, МПа / Tensile strength, MPa	16,54 (16,43; 16,78)*	2,19 (1,76; 3,59)
Относительное удлинение до разрыва, % / Relative elongation at rupture, %	70,5 (69,91; 70,8)*	36,74 (27,02; 41,5)
Модуль Юнга, МПа / Young’s modulus, MPa	9,61 (9,5; 9,89)*	1,5 (1,17; 2,06)
Толщина образца, мм / Specimen thickness, mm	0,46 (0,46; 0,46)*	0,44 (0,42; 0,46)

Примечание: * – $p<0,05$ относительно значений ксеноперикарда;
Note: * – $p<0.05$ in relation to the xenopericardium sample.

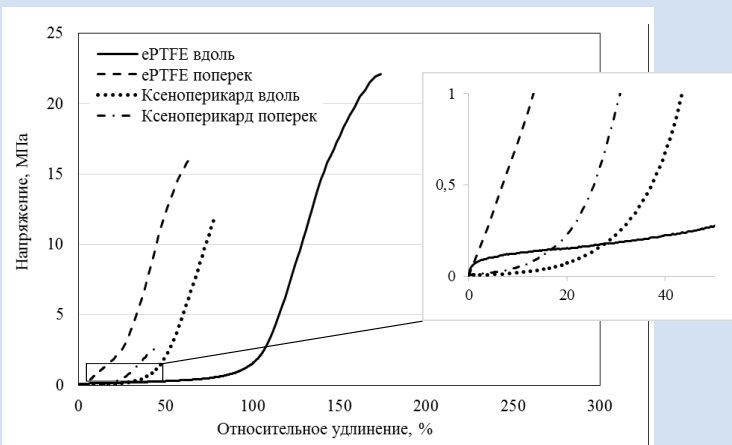


Рисунок 2. Деформационные кривые для ePTFE и ксеноперикарда, характеризующие механические свойства материала соотношением «нагрузка-деформация»
Figure 2. Stress-strain curves for ePTFE and xenopericardium specimens

биологического створчатого аппарата раскрытие происходит более полно с формированием цилиндрического проходного отверстия площадью 2,77 см². Полимерный вариант створчатого аппарата, в свою очередь, обладает большей жесткостью и при нормальном давлении открывается сложнее – до 2,42 см² при равной с ксеноперикардом толщине (Рис. 3). Значительно усугубляется данный эффект при пониженном давлении (80 мм рт. ст.) – искусственный стеноз выражен еще значительнее.

Количественно было показано, что максимум напряжения по Mises был получен в случае полимерного протеза – 0,89-1,04 МПа, для биологического протеза данный показатель составил 0,44-0,63 МПа, при различном давлении. Обратная зависимость была получена для максимума главной деформации – 0,51-0,54 и 0,52-0,61 соответственно.

Качественный анализ распределения напряженно-деформированного состояния выявил критические зоны повышенного напряжения по Mises, расположенные в вершинах комиссуральных стоек (Рис. 4). При этом данная особенность сохранялась для обоих вариантов створчатого аппарата – биологического и полимерного, а также для всех вариантов приложения давлений.

Энергетические характеристики исследуемых створчатых аппаратов подтвердили значимость различия. Более жесткие полимерные створки реагировали на приложение давления с запаздыванием, что отражено на графике полной энергии системы (Рис. 5). Первый пик, характеризующий начало открытия створок, в случае биологического створчатого аппарата наступал раньше на 4,44% по сравнению с ePTFE аналогом.

Обсуждение

Физико-механические свойства являются одним из ключевых факторов выбора материалов при разработке медицинских изделий. Ксеноперикард и ePTFE во взаимно перпендикулярных направле-

ниях имели различия по прочностным и упруго-деформативным свойствам, что характеризует данные материалы как минимум в качестве ортотропных.

По результатам исследования показано, что ePTFE обладает более высокими значениями прочности и упруго-деформативными свойствами относительно ксеноперикарда, широко распространённого в производстве биопротезов [16]. При этом



Рисунок 3. Максимальное раскрытие створчатого аппарата при приложении 120 мм рт. ст. в случае различных вариантов геометрии створчатого аппарата

Figure 3. Maximum leaflet opening of the valves by applying a pressure of 120 mm Hg in the case of different valve geometry

Примечания: а – ePTFE-вариант, б – ксениперикард;
Note: a – ePTFE, b – xenopericardium.

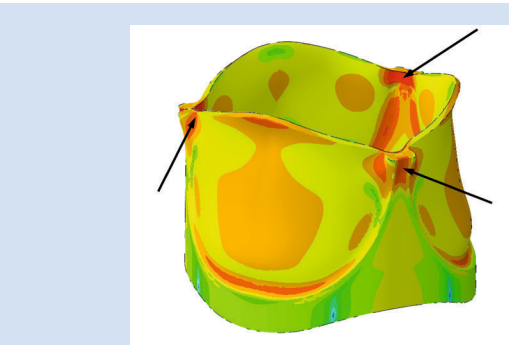


Рисунок 4. Распределение зон критического напряжения в комиссуральных зонах створчатого аппарата
Figure 4. Distribution of critical stress zones in the commissural leaflets

Примечания: Стрелками обозначены наиболее примечательные области;
Note: Arrows indicate the regions of interest.

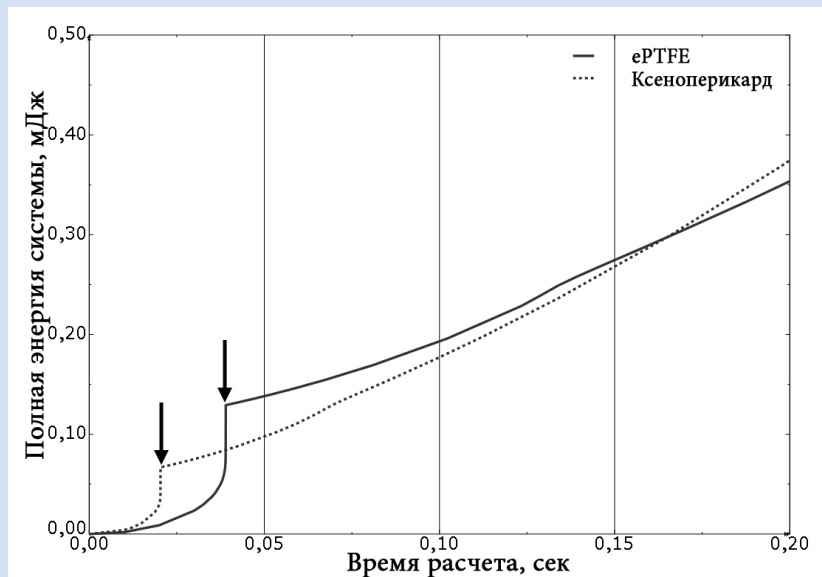


Рисунок 5. Сравнение полной энергии системы двух вариантов створчатого аппарата

Figure 5. Comparison of the total energy of the system of the two models of the valve leaflets

Примечания: Для наглядности приведен участок кривой, ограниченный 0,2 сек. Стрелками обозначено начало движения створок;

Note: The given section of the curve is limited to 0.2 sec. Arrows indicate the motion of the leaflets.

ePTFE демонстрирует более высокий предел прочности.

Предел прочности как ePTFE, так и ксеноперикарда многократно превышает нагрузку, которую испытывают ткани клапана сердца при функционировании в организме человека [17]. Однако не стоит забывать, что искусственные материалы не способны к регенерации, в связи с чем со временем в них будет накапливаться усталостное напряжение. Схожее механическое поведение в области физиологических нагрузок ксеноперикарда и ePTFE, отраженное на графиках «напряжение-деформация» указывает на возможность использования ePTFE в качестве материала при изготовлении протезов клапанов сердца. Сравнение физико-механических характеристик с данными предыдущих исследований подтвердили схожесть настоящих результатов. Так, в исследовании ePTFE лоскутов Kowligi R.R. и др. предел прочности составил $24,1 \pm 1,1$ МПа, в настоящем исследовании медиана для соответствующего направления (продольное) равнялась 22,95 МПа [18]. Схожесть данных была продемонстрирована и для ксеноперикарда: согласно данным литературы предел прочности составил 11,4 МПа против 11,85 МПа для настоящего исследования [19].

В целом проведенный анализ продемонстрировал более высокую жесткость полимера ePTFE, «задерживающую» открытие створчатого аппарата, что показательно характеризует график полной энергии системы в сравнении с биоматериалом. Примечательно, что исследование физико-механических характеристик материалов прогнозировало данный эффект на основании значительного различия модулей упругости. Тем не менее, полимерный створчатый аппарат демонстрирует удовлетвори-

тельное раскрытие для всех вариантов приложения давления, т.е. с позиции функциональности является состоятельным и может быть применен в составе протезов, подтверждая предыдущие выводы.

Возникающие критические зоны в вершинах комиссуральных стоек исследуемых вариантов створок требуют тщательного изучения. Показано, что полученные значения напряжения по Mises и главной деформации не превышают критических для материала значений. Однако оценка данных зон приведена лишь для однократного нагружения. Дегradация структуры материала в результате действия длительных циклических нагрузок (200 млн циклов «систола-диастола») способна привести к разрушению участков створок в описанных областях. Кроме того, данные области могут стать инициаторами кальцификации, т.к. существующие исследования демонстрируют зависимость зон повышенного напряжения и скорости образования кальциевых отложений в материале протеза [20]. Данная особенность исследована лишь для биологических материалов, тем не менее, подобный эффект потенциально возможен и для полимеров. Совокупность изложенных проблем обуславливает углубленное изучение данных критических областей при натурном эксперименте с использованием многоцикловых стендов.

Заключение

Проведенный комплекс исследований демонстрирует возможность создания гибкого полимерного створчатого аппарата протеза клапана сердца с позиции механики твердого тела. Исследованный полимер ePTFE является перспективным с позиции замены существующих материалов для создания

компонентов биопротезов – прежде всего створчатого аппарата как элемента, подвергающегося наибольшей нагрузке. Тем не менее, показано, что количественные характеристики напряженно-деформированного состояния распределены в ходе численного моделирования со значительной неоднородностью. Дополнительно выявлено наличие критических зон в вершинах комиссуральных стоек, дальнейшее исследование которых необходимо проводить с использованием физических прототипов, изготовленных методом погружения или отливки.

Конфликт интересов

К.Ю. Клышников заявляет об отсутствии конфликта интересов. Е.А. Овчаренко заявляет об отсутствии конфликта интересов. М.А. Резвова

заявляет об отсутствии конфликта интересов. Т.В. Глушкова заявляет об отсутствии конфликта интересов. Л.С. Барбараш заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Работа выполнена при поддержке комплексной программы фундаментальных научных исследований СО РАН в рамках фундаментальной темы НИИ КПССЗ № 0546-2015-0011 «Патогенетическое обоснование разработки имплантатов для сердечно-сосудистой хирургии на основе биосовместимых материалов, с реализацией пациент-ориентированного подхода с использованием математического моделирования, тканевой инженерии и геномных предикторов».

Информация об авторах

Клышников Кирилл Юрьевич, научный сотрудник лаборатории новых биоматериалов Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация.

Овчаренко Евгений Андреевич, кандидат технических наук, заведующий лабораторией новых биоматериалов Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация.

Резвова Мария Александровна, младший научный сотрудник лаборатории новых биоматериалов Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация.

Глушкова Татьяна Владимировна, кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории новых биоматериалов Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация.

Барбараш Леонид Семенович, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация.

Information about authors

Klyshnikov Kirill Yu., researcher at the Laboratory of Novel Biomaterials, Federal State Budgetary Institution «Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases», Kemerovo, Russian Federation.

Ovcharenko Evgeny A., PhD, the Head of the Laboratory of Novel Biomaterials, Federal State Budgetary Institution «Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases», Kemerovo, Russian Federation.

Rezvova Maria A., research assistant at the Laboratory of Novel Biomaterials, Federal State Budgetary Institution «Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases», Kemerovo, Russian Federation.

Glushkova Tatyana V., PhD, researcher at the Laboratory of Novel Biomaterials, Federal State Budgetary Institution «Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases», Kemerovo, Russian Federation.

Barbarash Leonid S., PhD, Professor, Academician of the RAS, chief researcher, Federal State Budgetary Institution «Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases», Kemerovo, Russian Federation.

Вклад авторов в статью

KKЮ – проведение численного моделирования; постановка эксперимента; интерпретация результатов моделирования.

ОЕА – анализ совокупности результатов численного и натурного исследований.

РМА – обоснование актуальности и перспектив исследования; изготовление образцов для испытаний.

ГТВ – проведение и анализ физико-механических характеристик образцов; интерпретация результатов натурного

Authors contribution

KKYu – numerical modeling, experiment conduction, interpretation of the obtained results.

OEA – analysis of the data obtained during modeling and in-vitro experiment.

RMA – assessment of the study relevance, assessment of future researchers, development of specimens for experiments.

GTV – experiment conduction, analysis of physical and mechanical properties of the specimens, interpretation of the

эксперимента.

БЛС – определение групп сравнения, проработка дизайна экспериментов, интерпретация полученных результатов.

findings, obtained during in-vitro experiment.

BLS – determination of the control group, development of the study design, interpretation of the obtained data.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Chambers J. Prosthetic heart valves. *Int J Clin Pract*. 2014; 68(10):1227-1230. doi: 10.1111/ijcp.12309.
- Manji RA, Eksler B, Menkis AH, Cooper DKC. Bioprosthetic heart valves of the future. *Xenotransplantation*. 2014;21(1):1-10. doi:10.1111/xen.12080.
- Singhal P, Adriana L, Butany J. Bioprosthetic Heart Valves: Impact of Implantation on Biomaterials. *ISRN Biomaterials*. 2013; doi:10.5402/2013/728791
- Cheung DY, Duan B, Butcher JT. Current progress in tissue engineering of heart valves: multiscale problems, multiscale solutions. *Expert Opin Biol Ther*. 2015;15(8):1155-72. doi: 10.1517/14712598.2015.1051527
- Maitz M.F., Applications of synthetic polymers in clinical medicine. *Biosurface and Biotribology*. 2015; (1) 161–176
- Ito T., Maekawa A., Yamana K., Yoshizumi T., Sunada M. Use of an Expanded Polytetrafluoroethylene Patch as an Artificial Leaflet in Mitral Valve Plasty: An Early Experience. *Ann Thorac Surg*. 2010; 89: 1620–4.
- Ando M, Takahashi Y. Ten-year experience with handmade trileaflet polytetrafluoroethylene valved conduit used for pulmonary reconstruction. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2009; 137: 124-131. doi: 10.1016/j.jtcvs.2008.08.060.
- Lee C, Lee CH, Kwak JG. Polytetrafluoroethylene bicuspid pulmonary valve replacement: A 5-year experience in 119 patients with congenital heart disease. *Ann Thorac Surg*. 2016; 102(1): 163-169. doi: 10.1016/j.athoracsurg.2016.01.056.
- Quintessenza JA, Jacobs JP, Chai PJ, Morell VO, Lindberg H. Polytetrafluoroethylene bicuspid pulmonary valve implantation: experience with 126 patients. *World J Pediatr Congenit Heart Surg*. 2010; 1(1): 20-27. PMID: 23804719. doi: 10.1177/2150135110361509.
- Базылев В.В., Воеводин А.Б., Раджабов Д.А., Россейкин Е.В. Первый опыт транспапикальной имплантации протеза аортального клапана «МедИнж». *Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН Сердечно-сосудистые заболевания*. 2016; 17(6): 141.
- Кудрявцева Ю.А., Насонова М.В., Бураго А.Ю., Акентьева Т.Н., Журавлева И.Ю. Использование нефракционного гепарина с целью предупреждения кальцификации биоматериала. *Сибирский медицинский журнал (г. Томск)*. 2010; 25(2-1): 181-182.
- Turmanova S, Minchev M, Vassilev K, Danev G. Surface grafting polymerization of vinyl monomers on poly (tetrafluoroethylene) films by plasma treatment. *Journal of Polymer Research*. 2008; 15(4): 309–318. doi: 10.1007/s10965-007- 9172-0.
- Gupta B, Plummera C, Bisson I, Frey P, Hilborn J. Plasma-induced graft polymerization of acrylic acid onto poly(ethylene terephthalate) films: characterization and human smoothmuscle cell growth on grafted films. *Biomaterials*. 2002; 23: 863–871. doi: 10.1016/S0142- 9612(01)00195-8.
- Nosal M, Poruban R, Valentík P, Sagat M, Nagi AS, Kantorova A. Initial experience with polytetrafluoroethylene leaflet extensions for aortic valve repair. *European Journal of Cardio- Thoracic Surgery*. 2012; 41: 1255–1258. doi: 10.1093/ejcts/ezr214.
- Braunwald NS, Morrow AG. A late evaluation of flexible teflon prostheses utilized for total aortic valve replacement. Postoperative clinical, hemodynamic, and pathological assessments. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1965; 49: 485-96.
- Барбараш Л.С., Одаренко Ю.Н., Кокорин С.Г., Нохрин А.В., Рутковская Н.В., Борисов В.В., Журавлева И.Ю. Отдаленные результаты применения обработанных эпоксисоединением ксенобиопротезов в хирургии атриовентрикулярных пороков у лиц молодого возраста. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2012; (5)2: 77-8.
- Насонова М.В., Глушкова Т.В., Борисов В.В., Великанова Е.А., Бураго А.Ю., Кудрявцева Ю.А. Биосовместимость и структурные особенности матриц на основе биодеградируемых полимеров. *Клеточные технологии в биологии и медицине*. 2015; 3: 160-166.
- Rajagopal R, Kowligi R.R., Howard H, Taylor H.H., Stacy A, Wollner S.A., Physical Properties and Testing Methods for PTFE Cardiovascular Patches. *Journal of Biomaterials Applications* 1993; 7(4):353-61 <https://doi.org/10.1177/088532829300700403>
- Овчаренко Е.А., Клышников К.Ю., Глушкова Т.В., Нуштаев Д.В., Кудрявцева Ю.А., Саврасов Г.В. Выбор ксеноперикардального лоскута для створчатого аппарата транскатетерных биопротезов клапанов сердца. *Медицинская техника*. 2015; 5: 1-4.
- Halevi R, Hamdan A, Marom G, Mega M, Raanani E, Haj-Ali R. Progressive aortic valve calcification: three-dimensional visualization and biomechanical analysis. *J Biomech*. 2015 Feb 5;48(3):489-97. doi: 10.1016/j.jbiomech.2014.12.004.

REFERENCES

- Chambers J. Prosthetic heart valves. *Int J Clin Pract*. 2014; 68(10):1227-1230. doi: 10.1111/ijcp.12309.
- Manji RA, Eksler B, Menkis AH, Cooper DKC. Bioprosthetic heart valves of the future. *Xenotransplantation*. 2014;21(1):1-10. doi:10.1111/xen.12080.
- Singhal P, Adriana L, Butany J. Bioprosthetic Heart Valves: Impact of Implantation on Biomaterials. *ISRN Biomaterials*. 2013; doi:10.5402/2013/728791
- Cheung DY, Duan B, Butcher JT. Current progress in tissue engineering of heart valves: multiscale problems, multiscale solutions. *Expert Opin Biol Ther*. 2015;15(8):1155-72. doi: 10.1517/14712598.2015.1051527
- Maitz M.F., Applications of synthetic polymers in clinical medicine. *Biosurface and Biotribology*. 2015; (1) 161–176
- Ito T., Maekawa A., Yamana K., Yoshizumi T., Sunada M. Use of an Expanded Polytetrafluoroethylene Patch as an Artificial Leaflet in Mitral Valve Plasty: An Early Experience. *Ann Thorac Surg*. 2010; 89: 1620 – 4.
- Ando M, Takahashi Y. Ten-year experience with handmade trileaflet polytetrafluoroethylene valved conduit used for pulmonary reconstruction. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2009; 137: 124-131. doi: 10.1016/j.jtcvs.2008.08.060.
- Lee C, Lee CH, Kwak JG. Polytetrafluoroethylene bicuspid pulmonary valve replacement: A 5-year experience in 119 patients with congenital heart disease. *Ann Thorac Surg*. 2016; 102(1): 163-169. doi: 10.1016/j.athoracsurg.2016.01.056.
- Quintessenza JA, Jacobs JP, Chai PJ, Morell VO, Lindberg H. Polytetrafluoroethylene bicuspid pulmonary valve implantation: experience with 126 patients. *World J Pediatr Congenit Heart Surg*. 2010; 1(1): 20-27. PMID: 23804719. doi: 10.1177/2150135110361509.
- Bazylev VV, Voevodin AB, Radzhabov DA, Rossejkin EV. The first experience of transapical mitral valve implantation using a «MeDIng» prosthesis. *Bjulleten NCSSH*

im. A.N. Bakuleva RAMN Serdechno-sosudistye zabolevaniya. 2016; 17(6): 141. (in Russian).

11. Kudryavtseva Yu.A., Nasonova MV, Burago A.Yu., Akent'eva TN, Zhuravleva I.Yu. Use of nonfractional heparin to prevent the calcification of biomaterial. Siberian Medical Journal (Tomsk). 2010; 25 (2-1): 181-182. (in Russian).

12. Turmanova S, Minchev M, Vassilev K, Danev G. Surface grafting polymerization of vinyl monomers on poly (tetrafluoroethylene) films by plasma treatment. Journal of Polymer Research. 2008; 15(4): 309–318. doi: 10.1007/s10965-007-9172-0.

13. Gupta B, Plummera C, Bisson I, Frey P, Hilborn J. Plasma-induced graft polymerization of acrylic acid onto poly(ethylene terephthalate) films: characterization and human smoothmuscle cell growth on grafted films. Biomaterials. 2002; 23: 863–871. doi: 10.1016/S0142-9612(01)00195-8.

14. Nosal M, Poruban R, Valentík P, Sagat M, Nagi AS, Kantorova A. Initial experience with polytetrafluoroethylene leaflet extensions for aortic valve repair. European Journal of Cardio- Thoracic Surgery. 2012; 41: 1255–1258. doi: 10.1093/ejcts/ezr214.

15. Braunwald NS, Morrow AG. A late evaluation of flexible teflon prostheses utilized for total aortic valve replacement. Postoperative clinical, hemodynamic, and pathological assessments. J Thorac Cardiovasc Surg. 1965; 49: 485-96.

16. Barbarash LS, Odarenko Yu.N., Kokorin SG, Nokhrin

AV, Rutkovskaya NV, Borisov VV, Zhuravleva I.Yu. Long-term results of the use of xenobioprostheses treated with epoxy compound in the surgery of atrioventricular defects in young people. Cardiology and cardiovascular surgery. 2012; (5) 2: 77-81. (in Russian).

17. Nasonova MV, Glushkova TV, Borisov VV, Velikanova EA, Burago A.Yu., Kudryavtseva Yu.A. Biocompatibility and structural features of matrices based on biodegradable polymers. Cell technologies in biology and medicine. 2015; 3: 160-166. (in Russian).

18. Rajagopal R, Kowligi R.R., Howard H. Taylor H.H., Stacy A. Wollner S.A., Physical Properties and Testing Methods for PTFE Cardiovascular Patches. Journal of Biomaterials Applications 1993; 7(4):353-61 <https://doi.org/10.1177/088532829300700403>

19. Ovcharenko E.A., Klyshnikov K.Yu., Glushkova T.V., Nyshtaev D.V., Kudryavtseva Yu.A., Savrasov G.V. Xenopericardial Graft Selection for Valve Apparatus of Transcatheter Heart Valve Bioprosthesis. Biomedical Engineering. 2016; 49(5): 253-257. doi: 10.1007/s10527-016-9543-0.

20. Halevi R, Hamdan A, Marom G, Mega M, Raanani E, Haj-Ali R. Progressive aortic valve calcification: three-dimensional visualization and biomechanical analysis. J Biomech. 2015 Feb 5;48(3):489-97. doi: 10.1016/j.jbiomech.2014.12.004.

Для цитирования: К.Ю. Клышников, Е.А. Овчаренко, М.А. Резцова, Т.В. Глушкова, Л.С. Барбараш. Обоснование возможности применения ePTFE в качестве материала для створчатого аппарата протеза клапана сердца. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2018; 7 (2): 79-88. DOI: 10.17802/2306-1278-2018-7-2-79-88

To cite: K.U. Klyshnikov, E.A. Ovcharenko, M.A. Rezvova, T.V. Glushkova, L.S. Barbarash. Potential benefits for using ePTFE as a material for prosthetic heart valves. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2018; 7 (2): 79-88. DOI: 10.17802/2306-1278-2018-7-2-79-88



УДК 616-77:577.11:57.085.23

DOI 10.17802/2306-1278-2018-7-2-89-101

ОЦЕНКА IN VITRO АКТИВНОСТИ РОСТОВЫХ ФАКТОРОВ И ХЕМОАТТРАКТАНТНЫХ МОЛЕКУЛ, ИНКОРПОРИРОВАННЫХ В ПОЛИМЕРНЫЕ МАТРИКСЫ НА ОСНОВЕ ПОЛИГИДРОКСИБУТИРАТА/ВАЛЕРАТА И ПОЛИКАПРОЛАКТОНА

Л.В. Антонова^{1✉}, В.Г. Матвеева¹, Е.А. Великанова¹, М.Ю. Ханова¹,
В.В. Севостьянова¹, А.В. Цепочкина¹, Я.Л. Эльгудин², Л.С. Барбараш¹

¹Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Сосновский бульвар, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002; ²Harrington Heart and Vascular Institute, University Hospitals Cleveland Medical Center, 11100 Euclid Avenue, Cleveland, Ohio 44106, United States of America

Основные положения

- Проведенное исследование подтвердило возможность создания функционально активных биodeградируемых сосудистых протезов малого диаметра.
- Дифференцировочные факторы, инкорпорируемые в состав полимерных каркасов в процессе их изготовления методом двухфазного электроспиннинга, сохраняют свою биологическую активность и способны in vitro улучшать адгезию, жизнеспособность, миграцию и пролиферацию эндотелиальных клеток.

Актуальность

Для создания функционально активных биodeградируемых матриц, способных задавать вектор клеточному отклику в организме, были изготовлены нетканые матрицы с ростовыми факторами и хемоаттрактантами молекулами.

Цель

Изучить в эксперименте с эндотелиальными клетками in vitro активность ростовых факторов и хемоаттрактантных молекул, инкорпорируемых в состав полимерных матриц на основе полигидроксibuтирата/валерата и поликапролактона.

Материалы и методы

Нетканые матрицы из полигидроксibuтирата/валерата и поликапролактона (PHBV/PCL) с изолированным или сочетанным введением в структуру сосудистого эндотелиального фактора роста VEGF, основного фактора роста фибробластов bFGF и хемоаттрактантной молекулы SDF-1a были изготовлены методом двухфазного электроспиннинга. С использованием культуры эндотелиальных клеток линии EA.hy 926 изучены адгезия, жизнеспособность и пролиферация клеток, культивируемых на поверхности матриц, а также васкулогенез, секреторная активность и клеточный индекс клеток в ответ на диффузию в среду культивирования инкорпорируемых в матрицы веществ.

Результаты

При анализе комплекса показателей доказана сохранность активности VEGF, bFGF и SDF-1a, инкорпорируемых в состав матриц PHBV/PCL, а также преимущество матриц, содержащих комплекс ростовых факторов и хемоаттрактантных молекул (GFmix), в плане сбалансированности своего воздействия на адгезию, пролиферацию, жизнеспособность эндотелиальных клеток и активацию васкулогенеза. Диффузия из матриц комплекса GFmix в культуральную среду стимулировала секрецию эндотелиоцитами IL-10, и VE-кадгерина, что демонстрирует противовоспалительную активность и хороший клеточный контакт. Низкий уровень секретируемого клетками EA.hy 926 VEGF-A в лунках с матрицами, содержащими VEGF и GFmix, мог отражать феномен обратной связи, когда синтез вещества тормозится на фоне его достаточного присутствия в окружающей среде.

Заключение

Ростовые факторы и хемоаттрактантные молекулы, вводимые в состав нетканых полимерных матриц методом электроспиннинга, сохраняют свою биологическую активность. Сочетание VEGF, bFGF и SDF-1a в составе одного

Для корреспонденции: Антонова Лариса Валерьевна, e-mail: antonova.la@mail.ru, адрес: 650002, Россия, г. Кемерово, Сосновский бульвар, 6

Corresponding author: Antonova Larisa, e-mail: antonova.la@mail.ru, address: Russian Federation, 650002, Kemerovo, 6, Sosnoviy Blvd.

матрикса синхронизирует эффекты клеточного отклика в отличие от изолированного введения данных веществ в состав матриксов.

Ключевые слова Эндотелиальные клетки • Электроспиннинг • Биodeградируемые полимеры • Ростовые факторы • Хемоаттрактантные молекулы • Биологическая активность

Поступила в редакцию: 20.02.18; поступила после доработки: 11.03.18; принята к печати: 15.03.18

IN VITRO ACTIVITY OF BIOACTIVE MOLECULES INCORPORATED INTO POLY (3-HYDROXYBUTYRATE-CO-3-HYDROXYVALERATE)/POLY(ε-CAPROLACTONE) SCAFFOLDS

L.V. Antonova^{1✉}, V.G. Matveeva¹, E.A. Velikanova¹, M.Y. Khanova¹, V.V. Sevostyanova¹, A.V. Tsepokina¹, Ya.L. Elgudin², L.S. Barbarash¹

¹Federal State Budgetary Institution «Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases», 6, Sosnoviy Blvd., Kemerovo, Russian Federation, ²Harrington Heart and Vascular Institute, University Hospitals Cleveland Medical Center, 11100 Euclid Avenue, Cleveland, Ohio 44106, Unites States of America

Highlights

- The present study proved the feasibility of developing functional biodegradable small-diameter vascular grafts.
- The differentiation factors incorporated into polymeric scaffolds during their fabrication by emulsion electrospinning retain their bioactivity and may improve the adhesion, viability, migration and proliferation of endothelial cells in vitro.

Background	We fabricated biodegradable, bioactive scaffolds to guide the differentiation of endothelial progenitor cells.
Aim	To study in vitro activity of the bioactive factors incorporated into the poly (3-hydroxubutyrate-co-3-hydroxyvalerate)/poly(ε-caprolactone) (PHBV/PCL) scaffolds.
Methods	Nonwoven scaffolds were blended of PHBV and PCL utilizing either separate or combined incorporation of vascular endothelial growth factor (VEGF), basic fibroblast growth factor (bFGF), and stromal cell-derived factor-1α (SDF-1α) by emulsion electrospinning. We further studied adhesion, viability, and proliferation of EA.hy 926 endothelial cells cultured on these scaffolds and evaluated vasculogenesis, cell index, and secretory profile in response to the addition of abovementioned bioactive factors.
Results	We showed that VEGF, bFGF, and SDF-1α retain their bioactivity upon the incorporation into the PHBV/PCL scaffolds. Scaffolds with all three bioactive factors incorporated demonstrated superior performance in comparison with those containing any of these factors alone. Diffusion of the bioactive factors into the culture medium stimulated the secretion of interleukin-10, and VE-cadherin by endothelial cells that indicated anti-inflammatory response and tight intercellular junctions. We also detected the low level of secreted VEGF-A from the scaffolds with VEGF suggestive of its physiological regulation.
Conclusion	Bioactive factors retain their bioactivity upon the incorporation into the PHBV/PCL scaffolds. Combination of VEGF, bFGF, and SDF-1a improves cellular response compared to the incorporation of any of these factors alone.
Keywords	Endothelial cells • Electrospinning • Biodegradable polymers • Growth factors • Chemoattractants • Bioactivity

Список сокращений

КИ — клеточный индекс eNOS — эндотелиальная синтаза оксида азота
bFGF — основной фактор роста фибробластов HAT — гипоксантин-аминоптерин-тимидин

IL-10	– интерлейкин 10	VEGF	– сосудистый эндотелиальный
PCL	– поликапролактон		фактор роста
PHBV	– поли (3-гидроксibuтират-со-3-гидрокси-валерат)	VE-	– кадгерин сосудистого эндотелия
SDF-1a	– фактор стромальных клеток 1 альфа	кадгерин	

Введение

Динамика стремительного развития тканевой инженерии демонстрирует новые задачи, связанные с возможностью управления процессами ремоделирования в условиях организма. Если раньше протез любого предназначения устранял в зоне своей локации только анатомический дефект, то сегодня основным требованием к создаваемым конструкциям является их функциональная активность. Этот постулат стал основным вектором и при создании функционально активных сосудистых протезов [1]. Масса публикаций доказывает перспективность данного подхода в случае, если конечной целью является формирование нового сосуда на месте функционально активного имплантированного каркаса [2, 3]. Для придания 3D-конструкциям функциональной активности исследователи используют биологически активные вещества, способные управлять клеточным поведением в условиях организма [4, 5]. Однако составляющая сигнальных импульсов в организме настолько сложна и многообразна, что до сих пор продолжается поиск наиболее сбалансированного подхода к наделению тканеинженерных конструкций функциональными свойствами.

Для разработки функционально активных сосудистых протезов целесообразно использовать вещества, активирующие привлечение и деление клеток, стимулирующих неоангиогенез. Наиболее перспективными в этом направлении являются сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF), основной фактор роста фибробластов (bFGF) и хемоаттрактантная молекула (SDF-1a) [6–8]. Однако при инкорпорировании биологически активных молекул в трубчатые полимерные каркасы, которые, как правило, изготавливаются с использованием органических растворителей, активность биологически активных компонент может снижаться.

Цель исследования - изучить в эксперименте с эндотелиальными клетками *in vitro* активность ростовых факторов и хемоаттрактантных молекул, инкорпорированных в состав полимерных матриксов на основе полигидроксibuтирата/валерата и поликапролактона.

Материалы и методы

Изготовление полимерных матриксов

Нетканые матриксы, содержащие одну биологически активную молекулу, изготавливали методом двухфазного электроспиннинга из смеси 5% поли-

гидроксibuтирата/валерата (PHBV, Sigma-Aldrich, США) и 10% поликапролактона (PCL, Sigma-Aldrich, США) в хлороформе на установке электроспиннинга Nanon-01A (МЕСС, Япония) при напряжении 23 kV, скорости подачи раствора 0,5 мл/ч, расстоянии до коллектора 150 мм, диаметр намоточного коллектора – 8 мм, игла – 22G. В качестве биологически активных молекул для инкорпорирования в матриксы использовали рекомбинантные ростовые факторы человека: VEGF (Sigma-Aldrich, США) или bFGF (Sigma-Aldrich, США) или рекомбинантную хемоаттрактантную молекулу SDF-1a (Sigma-Aldrich, США), вводя их в полимерный раствор в соотношении 20:1. Конечная концентрация биомолекул составила 500 нг/мл полимерного раствора.

Нетканые матриксы с комбинацией биологически активных молекул (GFmix) изготавливали следующим образом: внутреннюю 1/3 стенки матрикса – из суспензии PHBV/PCL с раствором VEGF, как описано выше. Далее электроспиннинг продолжали с эмульсией (20:1) из раствора PHBV/PCL с bFGF и SDF-1a в равных количествах в PBS. Конечная концентрация каждого вида биомолекул составила 500 нг/мл полимерного раствора.

Немодифицированные нетканые матриксы изготавливали методом электроспиннинга из смеси 5% полигидроксibuтирата/валерата (PHBV, Sigma-Aldrich, США) и 10% поликапролактона (PCL, Sigma-Aldrich, США) в хлороформе без введения в растворитель жидкой фазы с ростовыми факторами и хемоаттрактантными молекулами в следующем режиме: напряжение – 23 kV, скорость подачи раствора – 0,5 мл/ч, расстояние до коллектора – 150 мм, игла – 22G, диаметр намоточного коллектора – 8 мм.

Оценка клеточной адгезии и жизнеспособности

Способность матриксов PHBV/PCL с ростовыми факторами/ хемоаттрактантными молекулами и без таковых адгезировать на своей поверхности клетки изучали с использованием эндотелиальных клеток линии EA.hy 926. Культура EA.hy 926, представляющая собой гибридому эндотелиальных клеток пупочной вены и карциномы легкого человека, любезно предоставлена Cora-Jean S. Edgell, University of North Carolina, США. Нетканые матриксы диаметром 15 мм закрепляли с помощью 0,6% раствора агарозы (Helicon, США) и фиксировали на дне стерильных 24-луночных культуральных планшет.

В качестве контролей выступали лунки, содержащие немодифицированные нетканые матрицы, и лунки с клетками, культивированными на поверхности культурального пластика. В каждую лунку вносили по $2,0 \times 10^5$ клеток и культивировали в течение 6 суток в полной культуральной среде DMEM/F12 (Sigma, США), содержащей 1% HEPES буфера, 10% эмбриональной телячьей сыворотки (Sigma, США), 1% L-глутамина, 100 МЕ пенициллина, 0,1 мг/мл стрептомицина, 0,1 мг/мл амфотерицина В и гипоксантин, аминоптерин, тимидин (НАТ) (Sigma, США). Культивирование проводили при 37°C и 5% CO₂ в условиях CO₂-инкубатора MCO-18AIC (Sanyo, Япония) в течение 6 суток со сменой среды на 2-е сутки. Абсолютное количество адгезированных и погибших клеток на 1 мм² поверхности оценивали с помощью флуоресцентной микроскопии на инвертированном микроскопе Axio Observer Z1 (Carl Zeiss, Германия). С этой целью за 30 мин до микроскопического исследования в среду культивирования добавляли ядерные флуоресцентные красители Dapi (Sigma-Aldrich, США) в количестве 10 мкг/мл (синее свечение ядер всех адгезированных клеток) и Ethidium Bromide (Sigma-Aldrich, США) в концентрации 0,03 мг/мл культуральной среды (оранжевое окрашивание ядер погибших клеток). Относительное количество погибших клеток высчитывали по формуле: $\text{абс. кол-во погибших клеток} \times 100\% / \text{абс. кол-во всех адгезированных клеток}$. Относительное количество жизнеспособных клеток высчитывали по формуле: $\text{абс. кол-во жизнеспособных клеток} \times 100\% / \text{абс. кол-во всех адгезированных клеток}$.

Оценка клеточной пролиферации

Оценку пролиферативной активности адгезированных клеток проводили с помощью набора Click-iT™ Plus EdU Alexa Fluor™ 488 Imaging Kit (№C10637, Thermo Fisher Scientific Inc, США) согласно инструкции производителя. Анализ основан на включении EdU (5-этинил-2,-дезоксидеоксиуридин) в состав ДНК во время активного синтеза и последующей реакцией с флуоресцентной меткой Alexa Fluor 488. Оценка флуоресцентного сигнала проведена на конфокальном лазерном сканирующем микроскопе LSM 700 (Carl Zeiss, Германия). Ядра клеток, находящихся в стадии активного деления, приобретали зеленое свечение. Культуру докрашивали ядерным красителем Dapi (Sigma-Aldrich, США) в количестве 10 мкг/мл (синее свечение ядер всех адгезированных клеток) для определения общего количества адгезированных к поверхности клеток. Подсчет клеток осуществляли с помощью программы Image J 1.38 software (National Institutes of Health, Bethesda, США) в 10 различных полях зрения при увеличении $\times 200$ с последующим пересчетом на 1 мм² изучаемой поверхности. Исследования прове-

дены на 10 случайно выбранных полях зрения в образцах каждой группы. Относительное количество пролиферирующих клеток высчитывали по формуле: $\text{абс. кол-во пролиферирующих клеток} \times 100\% / \text{абс. кол-во всех адгезированных клеток}$.

Оценка васкулогенеза

Для изучения васкулогенной активности клеток линии EA.hy 926 в присутствии ростовых факторов и хемоаттрактантных молекул, выбранных для включения в состав полимерных матриц, клетки вносили в количестве 2×10^4 в лунку, содержащую 200 мкл Matrigel (№356234, Corning, США). Сверху добавляли 800 мкл базальной культуральной среды DMEM/F12, содержащей VEGF (Sigma-Aldrich, США) или bFGF (Sigma-Aldrich, США), или рекомбинантную хемоаттрактантную молекулу SDF-1 α человека (Sigma-Aldrich, США), или их сочетание: концентрация каждой компоненты составила 100 нг/мл. В контрольную лунку после внесения Матригеля и клеток добавляли базальную культуральную среду DMEM/F12, не содержащую эмбриональную телячью сыворотку и ростовые факторы с хемоаттрактантными молекулами. Оценку формирования клетками капилляроподобных 3D-структур проводили через 18 часов культивирования. Для визуализации результатов методом световой микроскопии использовали инвертированный микроскоп Axio Observer Z1 (Carl Zeiss, Германия).

Оценка изменения клеточного индекса в ответ на диффузию ростовых факторов и хемоаттрактантных молекул, инкорпорированных в полимерные нетканые матрицы

Эксперимент проводили на клеточном анализаторе RTCA xCELLigence DP (ACEA Biosciences, США), предназначенном для исследования клеточного поведения в режиме реального времени до, в момент и после оказания на клетки любого воздействия. Принцип определения совокупности таких параметров, как клеточная адгезия и морфология, которая косвенно отражает состояние клеточной жизнеспособности и пролиферации, основан на непрерывном измерении электрического сопротивления в образце, находящемся на поверхности электрода, который встроен в реакционный модуль прибора. Мониторинг сопротивления на сенсорной поверхности проводится с помощью рабочей станции RTCA DP Station и управляющего компьютера. Все этапы исследования полностью автоматизированы.

Клетки линии EA.hy 926 высевали в лунки планшет (E-Plate 16, №05469830001, ACEA Biosciences, США) для анализатора xCELLigence в количестве 2×10^4 клеток в лунку. Во вставки для планшет (E-Plate Insert 16, №05465382001, ACEA Biosciences,

США) помещали образцы полимерных матрицков. В качестве контроля использовали клетки, культивированные в лунках с пустыми вставками. Две лунки заполняли культуральной средой при отсутствии клеток и использовали как базовый уровень сопротивления культуральной среды. Это значение в дальнейшем вычиталось из значений, полученных в опытных и контрольных образцах. Изменение клеточного импеданса на микроэлектродах выражалось величиной клеточного индекса (КИ), который автоматически вычислялся программой как $(R_n - R_b)/t$, где R_b – исходное значение импеданса в лунке, содержащей только культуральную среду без клеток, R_n – значение импеданса в любое время t в лунке, содержащей тестируемые клетки. Считывание КИ производилось прибором автоматически, общее время эксперимента составило 72 часа.

Оценка секреторной активности клеток

Перед выводом всех образцов из эксперимента, проводимого на клеточном анализаторе, из каждой лунки забирали среду культивирования для последующего определения секреторной активности клеток. Ферменты, ростовые факторы, противовоспалительные цитокины и молекулы клеточной адгезии определяли методом иммуноферментного анализа наборами eNOS Human (DEN00, R&D Systems), VEGF-A Human (BMS277/2, Ebioscience), Human IL10 Platinum ELISA (BMS215/2, Ebioscience), VECadherin Human (BMS253, Ebioscience). Пробо-подготовку проводили согласно протоколам фирм производителей. Считывание результатов осуществляли на анализаторе «Униплан» (ЗАО «Пикон, Россия»).

Статистическая обработка данных

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием пакета прикладных программ «STATISTICA 6.0». Характер распределения в выборках оценивали при помощи критерия Колмогорова-Смирнова. Данные, имеющие распределение, отличное от нормального, представлены в виде медианы (Me) и 25 и 75% процентов. Статистическую значимость различий между двумя независимыми группами оценивали с помощью U-критерия Манна-Уитни, при условии малой выборки – с поправкой Бонферрони. При сравнении трех и более независимых групп использовали непараметрический дисперсионный анализ Краскела-Уоллиса. Достоверными считали различия при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты

При изучении результатов культивирования клеток линии EA.hy 926 на матриксах с изолированно или совместно инкорпорированными ростовыми факторами и хемоаттрактантами молекулами

были оценены следующие показатели: количество клеток, адгезированных к поверхности матрицков после 6 суток культивирования в перерасчете на 1 мм^2 поверхности; процент живых, мертвых и пролиферирующих клеток в перерасчете на 1 мм^2 . В качестве групп сравнения были использованы немодифицированные полимерные матриксы на основе PHBV/PCL, а также культуральный пластик, являющийся золотым стандартом поверхности для культивирования адгезионных клеточных культур. При получении результатов культивирования клеток на поверхности культурального пластика и немодифицированного матрикса PHBV/PCL оценивали те же показатели, что и в опытных группах.

При изучении клеточной адгезии выявлено, что введение в состав нетканых матрицков PHBV/PCL сосудистого эндотелиального фактора роста VEGF и хемоаттрактантной молекулы SDF-1a, а также комплекса VEGF/bFGF/SDF-1a (GF mix) способствовало увеличению клеточной адгезии EA.hy 926 к поверхности данных матрицков в 3,78 ($p < 0,05$), 3,02 ($p < 0,01$) и 4,08 раза ($p < 0,01$) соответственно в сравнении с немодифицированными образцами (Рис. 1а). Однако изолированное введение в состав матрицков основного фактора роста фибробластов bFGF не улучшило адгезии эндотелиоцитов на поверхности данных матрицков: абсолютное количество клеток достоверно не отличалось от такового на немодифицированных полимерных матриксах (Рис. 1а). Следует отметить, что по абсолютному количеству клеток, адгезированных на 1 мм^2 поверхности, матриксы с VEGF, SDF-1a и GF mix достоверно не отличались между собой, хотя абсолютное количество клеток EA.hy 926 на матриксах GF mix оказалось максимальным (Рис. 1а).

При сравнении адгезивности поверхности матрикса с комплексом ростовых факторов с поверхностью культурального пластика выявлено, что на культуральном пластике абсолютное количество клеток уже через 4 суток культивирования в 1,2 раза превысило количество клеток на поверхности матрикса GF mix с 6-суточным культивированием ($p < 0,05$), и в 4,82 раза превысило количество эндотелиоцитов, адгезированных через 6 суток к поверхности немодифицированного PHBV/PCL матрикса ($p < 0,001$) (Рис. 2а).

Наибольшее относительное количество жизнеспособных клеток среди адгезированных на полимерных модифицированных и немодифицированных матриксах обнаружено на поверхности GF mix (Рис. 1б). Относительное число жизнеспособных клеток на матриксах VEGF и SDF-1a достоверно не отличалось от такового на матриксах GF mix ($p > 0,05$). Однако наименьшее количество живых клеток среди трех вышеперечисленных матрицков оказалось на матриксах SDF-1a (Рис. 1б). На матриксах bFGF на долю жизнеспособных адгезиро-

ванных клеток пришлось 74,561 (45,509; 82,979)%, что достоверно не отличалось от аналогичного показателя на немодифицированных матриксах (Рис. 1б).

Жизнеспособность клеток линии EA.hy 926 на поверхности культурального пластика была самой высокой и стремилась к 100% (Рис. 2б), превысив в 1,28 раза относительное число жизнеспособных клеток на поверхности немодифицированных матриксов PHBV/PCL ($p<0,05$). Доля живых клеток на матриксах GF mix, VEGF, SDF-1a достоверно не отличалась от данного показателя на культуральном пластике (Рис. 2б), что свидетельствовало о комфортности пребывания клеток на модифицированных поверхностях.

Относительное количество нежизнеспособных клеток пропорционально снижалось при увеличении доли жизнеспособных. Максимальное число мертвых клеток выявлено на поверхности немодифицированных матриксов, составив 23,5 (15,0; 30,34)% (Рис. 1в; Рис. 2в), и было более чем в 2 раза выше, чем на матриксах VEGF и SDF-1a ($p<0,05$), и в 4 раза выше, чем на матриксах GF mix ($p<0,01$). При этом процент мертвых клеток на GF mix был

самым минимальным и не отличался от данного показателя от культурального пластика (Рис. 2в). В сравнении с немодифицированным матриксом доля нежизнеспособных клеток на культуральном пластике была в 17 раз ниже ($p<0,001$). Относительное количество мертвых клеток на поверхности матриксов bFGF достоверно не отличалось от такового на немодифицированных каркасах (Рис. 1в).

Клеточная пролиферация – показатель, отражающий сохранение клеткой ее функциональных свойств, в том числе способности к делению. Максимальной пролиферативной активностью обладали клетки, культивируемые на поверхности культурального пластика и матриксах GF mix: более 40% клеток на 1 мм² пребывали на различных стадиях пролиферации (Рис. 1г; Рис. 2г; Рис. 3). На немодифицированных матриксах и матриксах с VEGF, SDF-1a и bFGF от 30% до 40% клеток демонстрировали пролиферативную активность. Несмотря на то, что достоверной разницы в уровне пролиферации клеток, культивируемых на различных поверхностях, выявить не удалось (Рис. 1г; Рис. 2г), стоит отметить, что сохранение пролиферативного потен-

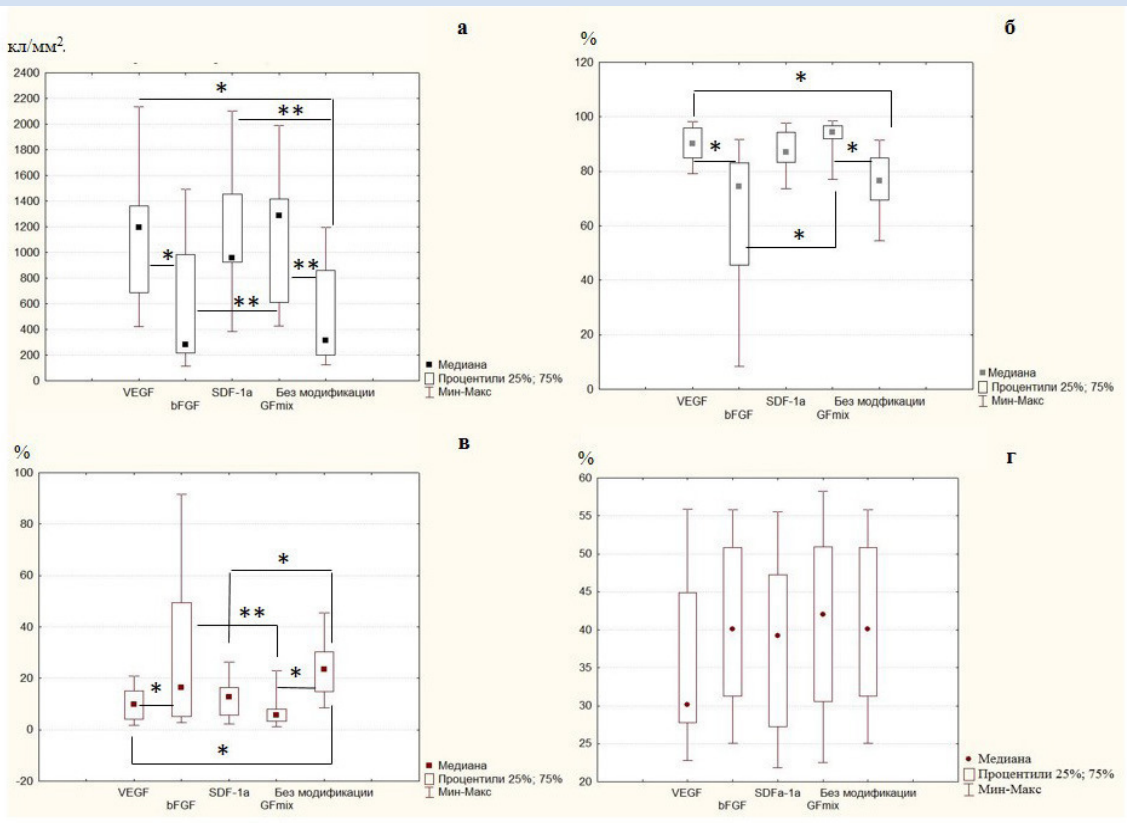


Рисунок 1. Результаты адгезии, жизнеспособности и пролиферации клеток линии EA.hy 926 на матриксах PHBV/PCL без модификации и с различными вариантами инкорпорирования ростовых факторов и хемоаттрактантных молекул

Figure 1. Adhesion, viability, and proliferation of EA.hy 926 cells cultured on the polymer scaffolds PHBV/PCL with or without incorporated bioactive factors

Примечания: а – абсолютное количество адгезированных клеток на 1 мм² поверхности; б – относительное количество жизнеспособных адгезированных клеток на 1 мм² поверхности; в – относительное количество мертвых адгезированных клеток на 1 мм² поверхности; г – относительное количество пролиферирующих адгезированных клеток на 1 мм² поверхности; * – $p<0,05$; ** – $p<0,01$;

Note: a – total cell number per 1 mm² surface; б – percent of viable cells per 1 mm² surface; в – percent of dead cells per 1 mm² surface; г – percent of proliferating cells per 1 mm² surface; * – $p<0,05$; ** – $p<0,01$.

циала в условиях конfluenceности клеточного слоя, что имело место на культуральном пластике и матриксах с высокой степенью клеточной адгезии (GF mix, VEGF, SDF-1a), показатель, демонстрирующий сохранность более выраженного пролиферативного потенциала и клеточного функционала, чем на матриксах с небольшим количеством клеток на поверхности (Рис. 3). Также известно, что достижение клетками конfluenceности тормозит клеточное деление в силу отсутствия свободной площади для деления и прикрепления. Однако этот постулат касается гладких поверхностей. Нетканые полимерные матриксы, обладающие высокопористой поверхностью, позволили клеткам сохранить свой пролиферативный потенциал вследствие возможности их миграции в более глубокие слои матриксов в процессе увеличения своей популяции (Рис. 3).

Формирование капилляроподобных 3D-структур из эндотелиальных клеток было более выраженным в лунках с добавлением GF mix и VEGF, однако самый полноценный васкулогенез выявлен при добавлении в среду культивирования комплекса GFmix: 3D-структуры были более плотными,

клетки выстраивались в несколько слоев и образовывали замкнутые сети (Рис. 4). Клетки линии EA.hy 926 в присутствии bFGF и SDF-1a менее интенсивно формировали капилляроподобные структуры, и через 18 часов культивирования сформированные 3D-структуры были идентичны таковым в контроле, однако не образовывали замкнутых сетей, как в присутствии VEGF и GFmix (Рис. 4).

Клеточный индекс (КИ) – расчётный показатель, косвенно отражающий совокупность скорости пролиферации и жизнеспособность клеток, адгезированных на дне лунки. Вещества, инкорпорированные в состав полимерных матриксов, помещенных во вставку с порами, предположительно способны диффундировать в культуральную среду и оказывать влияние на рост клеток и их функционал. В процессе эксперимента выявлено, что диффузия VEGF, SDF-1a и GFmix из нетканых матриксов PHBV/PCL, помещенных во вставки, в среду культивирования, привела к увеличению КИ клеток EA.hy 926 в 1,3 раза по сравнению с контролем ($p < 0,001$), тогда как между собой КИ в вышеуказанных опытных лунках достоверно не отличались (Рис. 5a). Клеточный индекс в лунках с PHBV/PCL/

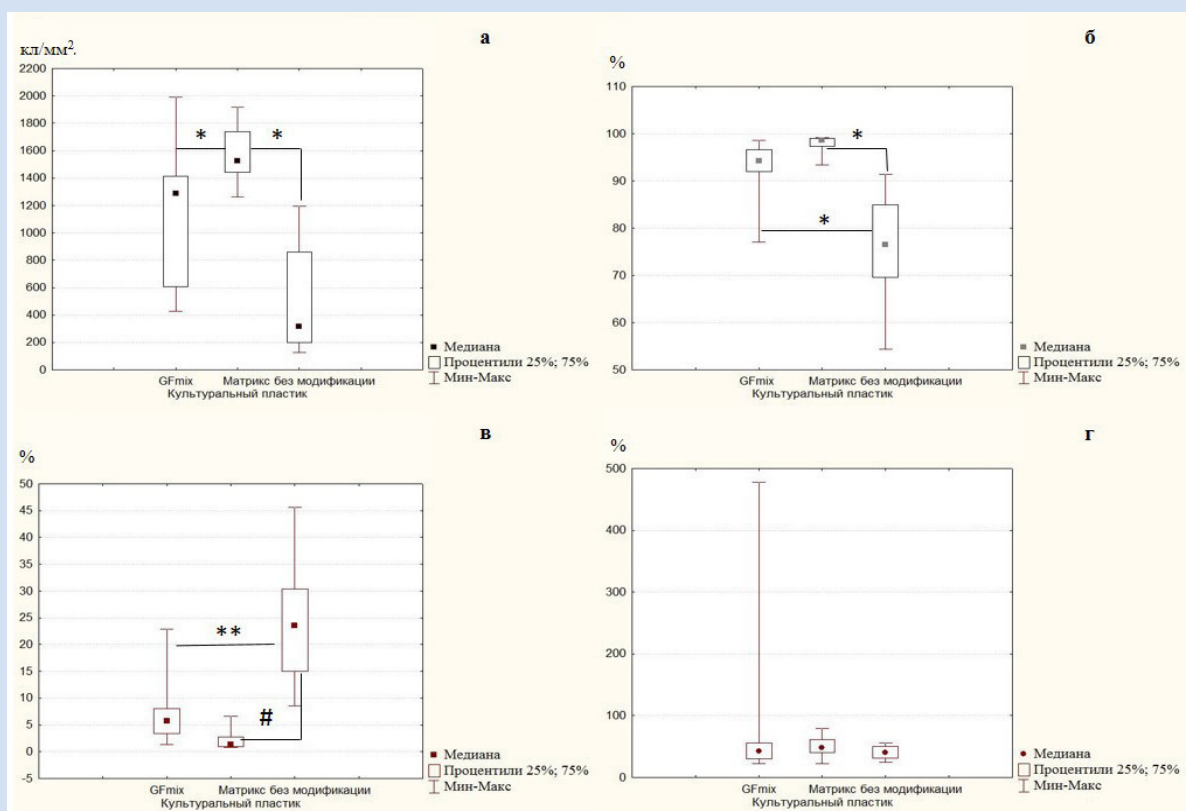


Рисунок 2. Результаты адгезии, жизнеспособности и пролиферации клеток линии EA.hy 926 на матриксах PHBV/PCL, немодифицированных и модифицированных тремя биоактивными молекулами (GF mix), в сравнении с культуральным пластиком

Figure 2. Adhesion, viability, and proliferation of EA.hy 926 cells cultured on the plastic dishes or on the polymer scaffolds PHBV/PCL with all three bioactive factors (GF mix) incorporated or without the bioactive factors

Примечания: а – абсолютное количество адгезированных клеток на 1 мм² поверхности; б – относительное количество жизнеспособных адгезированных клеток на 1 мм² поверхности; в – относительное количество мертвых адгезированных клеток на 1 мм² поверхности; г – относительное количество пролиферирующих адгезированных клеток на 1 мм² поверхности; * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; # – $p < 0,001$;

Note: a – total cell number per 1 mm² surface; b – percent of viable cells per 1 mm² surface; c – percent of dead cells per 1 mm² surface; d – percent of proliferating cells per 1 mm² surface; * – $p < 0.05$; ** – $p < 0.01$; # – $p < 0.001$.

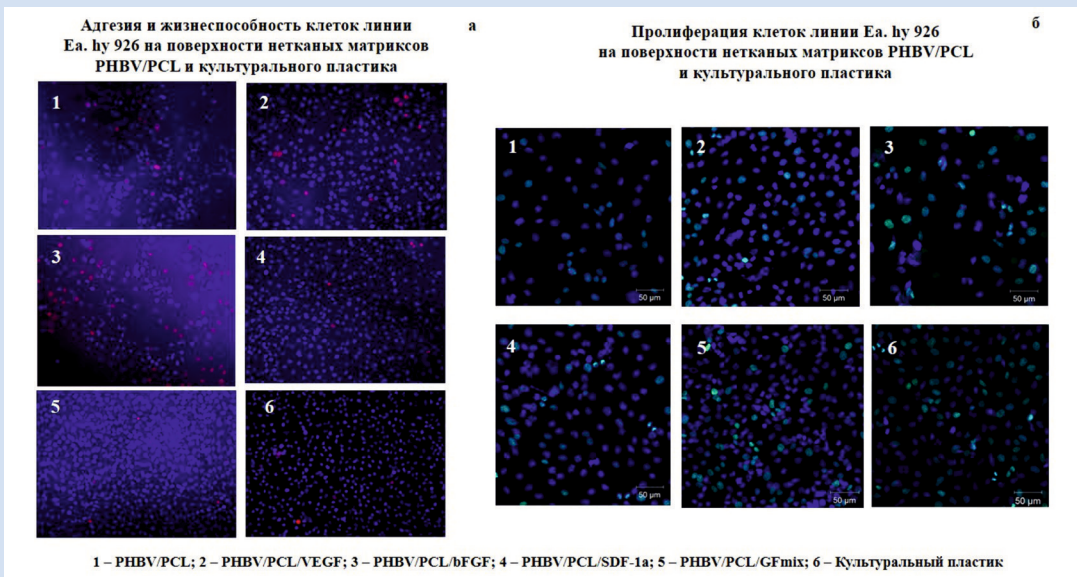


Рисунок 3. Микроскопическая картина адгезии, жизнеспособности и пролиферации клеток линии EA.hy 926, культивируемых на поверхности модифицированных, немодифицированных матриксов PNBV/PCL и культурального пластика

Figure 3. Fluorescence microscopy of EA. hy 926 cells cultured on the plastic dishes or on the polymer scaffolds with all three bioactive factors incorporated or without the bioactive factors

Примечания: а – флуоресцентная микроскопия с предварительной окраской клеток ядерными красителями DAPI (синее свечение – ядра всех адгезированных клеток) и этидиумом бромидом (красное свечение – ядра нежизнеспособных клеток); б – конфокальная лазерная микроскопия с предварительной окраской клеток Alexa Fluor 488 (зеленое свечение – ядра пролиферирующих клеток) и дополнительная окраска клеток ядерным красителем DAPI (синее свечение – ядра всех адгезированных клеток). Ув. x 200;

Note: а – 4',6-diamidino-2-phenylindole (DAPI) staining (blue, viable cells) combined with ethidium bromide (red, dead cells); б – Alexa Fluor 488 (green, proliferating cells) combined with DAPI staining (blue, viable cells), x200 magnification.

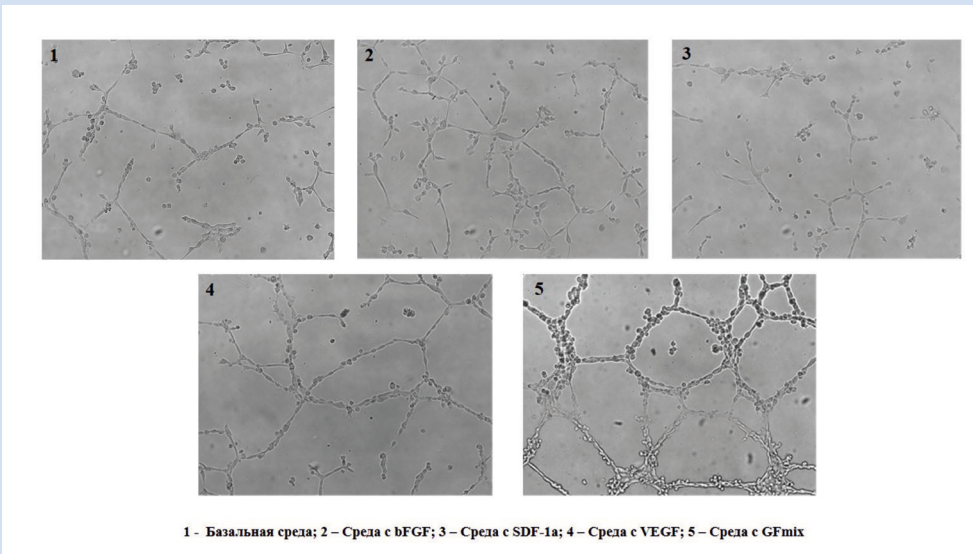


Рисунок 4. Формирование капилляроподобных 3D-структур эндотелиальными клетками линии EA.hy 926 в Матригеле в присутствии ростовых факторов и хемоаттрактантных молекул. Ув. x 100

Figure 4. Formation of the capillary-like structures by the EA.hy 926 cells in Matrigel upon the addition of the bioactive factors. x100 magnification

bFGF был в 1,2 раза ниже, чем в контроле ($p<0,01$), в 1,7 раза ниже, чем в лунках с PNBV/PCL/VEGF, и в 1,6 раза ниже, чем в PNBV/PCL/SDF-1a и PNBV/PCL/GFmix ($p<0,001$).

Для оценки секреторной активности эндотелиальных клеток линии EA.hy 926 в ответ на диффузию ростовых факторов и хемоаттрактантных молекул из нетканых матриксов PNBV/PCL посредством иммуноферментного анализа в среде

культивирования клеток изучено количество eNOS, VEGF-A, IL-10 и VE-кадгерина (Рис. 5б-д).

Секреция VEGF-A клетками была самой интенсивной в присутствии матриксов с SDF-1a и bFGF (Рис. 5б), где уровень VEGF-A в среде культивирования клеток был в 2,2 раза выше контроля и в 1,7 раза выше, чем при культивировании клеток в присутствии матриксов с GFmix, ($p<0,05$). Концентрации VEGF-A в контроле, VEGF и GFmix не отли-

чались между собой (Рис. 5б).

Эндотелиальная NO-синтаза (eNOS) активнее всего вырабатывалась клетками в присутствии матриксов с SDF-1a (Рис. 5в), превысив в 1,3 раза значения eNOS в контроле и в присутствии матриксов с VEGF и GFmix, и в 1,4 раза – в опытных лунках с матриксами с bFGF, ($p<0,05$). Достоверной разницы в концентрации eNOS в контроле и лунках с PNBV/PCL/VEGF и PNBV/PCL/GFmix выявить не удалось (Рис. 5в).

Максимальные концентрации IL-10 выявлены в лунках с матриксами GFmix, однако они достоверно не отличались от значений IL-10 в контроле и в опытных лунках с матриксами, содержащими VEGF (Рис. 5г). В сравнении с опытными лунками с PNBV/PCL/bFGF и PNBV/PCL/SDF-1a количество IL-10 в лунках с PNBV/PCL/GFmix оказалось в 1,5 раза больше, ($p<0,05$).

Самые высокие значения VE-кадгерина выявлены в среде с клетками, культивируемыми в присутствии нетканого матрикса с GFmix, что оказалось в 1,7 раза больше, чем в контроле, и в 2 раза больше, чем в лунках с PNBV/PCL/bFGF ($p<0,05$). Достоверной разницы с другими опытными лунками не зафиксировано (Рис. 5д).

Обсуждение

Под воздействием факторов роста и цитокинов происходит активация и пролиферации эндотелиоцитов. Рост сосудов регулируют ростовые факторы VEGF, bFGF и другие. VEGF считается специфическим митогеном для эндотелиальных клеток, так как избирательно стимулирует пролиферацию эн-

дотелия. В ответ на стимулы VEGF происходят изменения в цитоскелете эндотелиальных клеток [9, 10]. bFGF, помимо митогенного воздействия на эндотелиальные клетки, может стимулировать аутокринную продукцию VEGF, что вносит дополнительный вклад в стимуляцию ангиогенного потенциала эндотелиоцитов [11, 12]. Рядом авторов было доказано, что ростовые факторы VEGF и bFGF оказывают однонаправленное проангиогенное стимулирующее действие на эндотелиальные клетки человека линии EA.hy 926 и являются мощными индукторами пролиферативной активности данных клеток [13, 14].

При культивировании клеток линии EA.hy 926 на поверхности нетканых PNBV/PCL-матриксов с bFGF мы не увидели влияния bFGF на клеточную адгезию и пролиферацию, однако вклад bFGF в формирование капилляроподобных структур клетками в Матригеле был более выраженным, чем в присутствии SDF-1a, и намечалось формирование сети. Также обращало себя внимание укрупнение размеров клеток. Схожие результаты были получены отечественными и зарубежными авторами, которые также доказали эффект bFGF на васкулогенез при отсутствии влияния данного ростового фактора на пролиферацию эндотелиальных клеток [15, 16].

Стромальный фактор SDF-1a является хемоаттрактантной молекулой и играет важную роль в ангиогенезе посредством привлечения эндотелиальных прогениторных клеток из костного мозга, а также участвует в пролиферации эндотелиальных клеток и препятствует из апоптозу [17, 18]. По результатам проведенных исследований, клетки

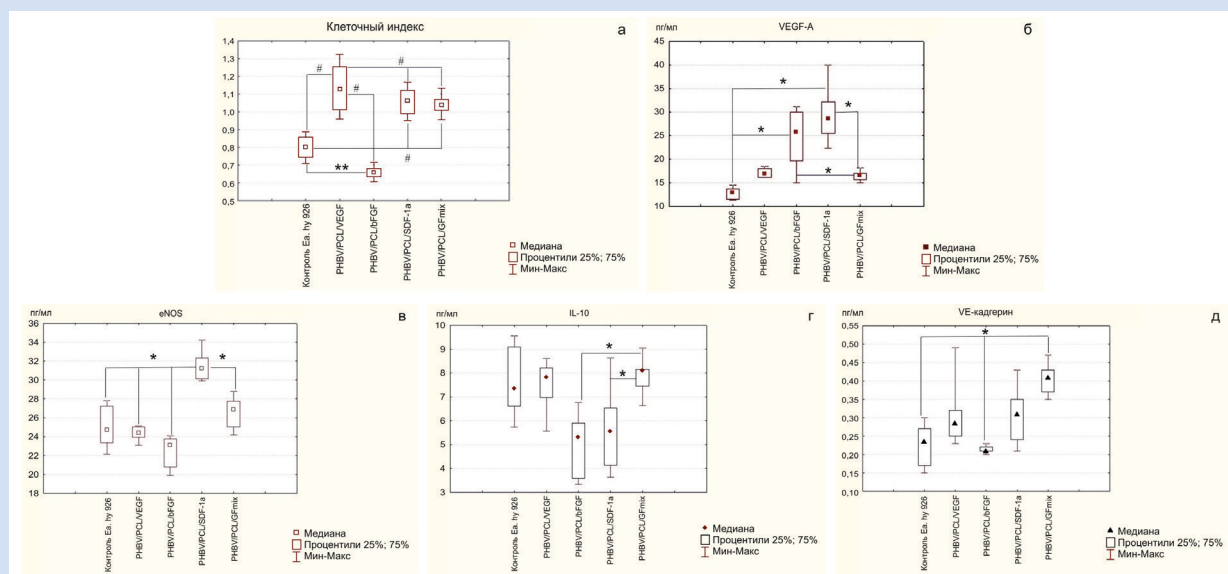


Рисунок 5. Клеточный индекс и секреторная активность клеток линии EA. hy 926 через 72 часа культивирования в присутствии нетканых матриксов с инкорпорированными ростовыми факторами и хемоаттрактантными молекулами
Figure 5. Cell index and secretory profile of EA.hy 926 cells after 72 hours of culture on the polymer scaffolds with incorporated bioactive factors

Примечания: а – клеточный индекс; б – VEGF-A; в – eNOS; г – IL-10; д – VE-кадгерин; * – $p<0,05$; ** – $p<0,01$; # – $p<0,001$;

Note: a – cell index; b – vascular endothelial growth factor A (VEGF-A); c – endothelial nitric oxide synthase (eNOS); d – interleukin-10 (IL-10); e – vascular endothelial cadherin (VE-cadherin); * – $p<0,05$; ** – $p<0,01$; # – $p<0,001$.

линии EA.hy 926, культивированные на матриксах с SDF-1a, демонстрировали высокий уровень адгезии и пролиферации, но SDF-1a никак не повысил васкулогенную активность эндотелиальных клеток в Матригеле.

В ходе своей жизнедеятельности эндотелиальные клетки секретируют большое количество биологически активных веществ, выраженность секреции которых напрямую зависит от клеточного микроокружения.

Стимулирование экспрессии эндотелиальными клетками VEGF-A способствует дифференцировке и пролиферации эндотелия, активации синтеза ими оксида азота, усиливает ангиогенный потенциал эндотелиальных клеток и поддерживает цитоархитектонику сосудистой стенки [19]. Также известно, что вазодилатация возможна только за счет действия VEGF-A, который способствует удлинению эндотелиальных клеток [20]. В содружестве с bFGF в кровяных островках эмбриона VEGF-A стимулирует образование рецепторов к VEGF2 на гемангиообластах [21].

Эндотелиальная NO-синтаза (eNOS) постоянно синтезируется эндотелиальными клетками, стимулирует их пролиферацию, защищает от апоптоза и ишемии через выработку оксида азота, генерируя его в реакции, превращающие L-аргинин в L-цитруллин, выполняющий роль вазодилатора [22]. В свою очередь, выработка eNOS может активироваться сосудистым эндотелиальным фактором роста. Так, после стимуляции эндотелиоцитов VEGF происходит реорганизация актиновых филаментов цитоскелета в плотные стресс-волокна, что вызывает сокращение клеток и повышает эндотелиальную проницаемость [9].

Сосудистый эндотелиальный кадгерин (VE-кадгерин) является основным трансмембранным белком адгезионных контактов, способствует устойчивости барьера из эндотелиальных клеток и не экспрессируется ни в каком другом типе клеток, кроме эндотелиальных [23]. Помимо этой функции, VE-кадгерин участвует в регуляции клеточного цикла, контактного торможения пролиферации, клеточной гибели и процессах ангиогенеза. Оксид азота, полученный через eNOS, регулирует деятельность эндотелиального барьера через VE-кадгерин. Отсутствие eNOS уменьшает VEGF-индуцированную проницаемость эндотелия и снижает VEGF-индуцированный VE-кадгерин [10].

Эндотелиальные клетки являются важным источником цитокинов, в том числе IL-10, который способен в низких и средних концентрациях стимулировать формирование капиллярноподобных структур эндотелиальными клетками человека линии EA.hy 926 [16].

В проведенных экспериментах диффузия комплекса GFmix в среду культивирования эндоте-

лиальных клеток улучшала жизнеспособность и пролиферацию эндотелиоцитов, стимулировала их противовоспалительную активность и усиление адгезивных контактов между собой. Низкий уровень секретируемого клетками EA.hy 926 VEGF-A в лунках с матриксами, содержащими VEGF и GFmix, может отражать феномен обратной связи, когда синтез вещества тормозится на фоне его достаточного присутствия в окружающей среде. Напротив, в присутствии матриксов с инкорпорированными bFGF и SDF-1a эндотелиальные клетки секретируют достоверно большее количество VEGF-A. Максимальная секреция эндотелиальными клетками eNOS и VEGF-A в присутствии матриксов с bFGF и SDF-1a предположительно обусловлена активацией выработки оксида азота эндотелиальной NO-синтазой, что стимулировало клеточную пролиферацию и выработку собственного VEGF-A.

Заключение

Таким образом, ростовые факторы и хемоаттрактантные молекулы, вводимые в состав нетканых полимерных матриксов методом электро-спиннинга, сохраняют свою биологическую активность. При анализе комплекса показателей выявлено значимое преимущество матриксов, содержащих комплекс ростовых факторов и хемоаттрактантных молекул GFmix в плане сбалансированности своего воздействия на адгезию, пролиферацию, жизнеспособность и секреторную активность эндотелиальных клеток, а также стимуляцию эндотелиоцитами васкулогенеза.

Конфликт интересов

Л.В. Антонова заявляет об отсутствии конфликта интересов. В.Г. Матвеева заявляет об отсутствии конфликта интересов. Е.А. Великанова заявляет об отсутствии конфликта интересов. М.Ю. Ханова заявляет об отсутствии конфликта интересов. В.В. Севостьянова заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.В. Цепкина заявляет об отсутствии конфликта интересов. Я.Л. Эльгудин заявляет об отсутствии конфликта интересов. Л.С. Барбараш заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Работа выполнена при поддержке комплексной программы фундаментальных научных исследований СО РАН в рамках фундаментальной темы НИИ КПССЗ № 0546-2015-0011 «Патогенетическое обоснование разработки имплантатов для сердечно-сосудистой хирургии на основе биосовместимых материалов, с реализацией пациент-ориентированного подхода с использованием математического моделирования, тканевой инженерии и геномных предикторов».

Информация об авторах

Антонова Лариса Валерьевна, кандидат медицинских наук, заведующая лабораторией клеточных технологий Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация.

Матвеева Вера Геннадьевна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории клеточных технологий Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация.

Великанова Елена Анатольевна, кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории клеточных технологий Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация.

Ханова Марьям Юрисовна, младший научный сотрудник лаборатории клеточных технологий Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация.

Севостьянова Виктория Владимировна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории клеточных технологий Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация.

Цепочкина Анна Викторовна, младший научный сотрудник лаборатории геномной медицины Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация.

Эльгудин Яков Львович, доктор медицинских наук, профессор факультета хирургии Университета Кейс Вестерн Резерв, заведующий отделением кардио-торакальной хирургии Кливлендского медицинского центра для ветеранов, Кливленд, США.

Барбараш Леонид Семенович, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, главный научный сотрудник Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация.

Information about authors

Antonova Larisa V., PhD, the Head of the Laboratory of Cell Technologies, Federal State Budgetary Institution «Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases», Kemerovo, Russian Federation.

Matveeva Vera G., PhD, senior researcher at the Laboratory of Cell Technologies, Federal State Budgetary Institution «Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases», Kemerovo, Russian Federation.

Velikanova Elena A., PhD, researcher at the Laboratory of Cell Technologies, Federal State Budgetary Institution «Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases», Kemerovo, Russian Federation.

Khanova Maryam J., research assistant at the Laboratory of Cell Technologies, Federal State Budgetary Institution «Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases», Kemerovo, Russian Federation.

Sevostyanova Viktoria V., PhD, researcher at the Laboratory of Cell Technologies, Federal State Budgetary Institution «Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases», Kemerovo, Russian Federation.

Tsepokina Anna V., research assistant at the Laboratory of Genomic Medicine, Federal State Budgetary Institution «Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases», Kemerovo, Russian Federation.

Elgudin Yakov L., MD, PhD, Assistant Professor, Surgery, Case Western Reserve University School of Medicine, Cleveland, Ohio, United States of America; Chief, Division of Cardiothoracic Surgery Louis Stokes Cleveland VA Medical Center Cleveland, Ohio, United States of America.

Barbarash Leonid S., PhD, Professor, Academician of the RAS, chief researcher, Federal State Budgetary Institution «Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases», Kemerovo, Russian Federation.

Вклад авторов в статью

АЛВ – проведение культуральных работ, анализ результатов, написание статьи.

МВГ – проведение культуральных работ, проведение анализа по оценке васкулогенной активности клеток.

ВЕА – проведение анализов по оценке клеточной пролиферации и изменения клеточного индекса.

ХМЮ – проведение анализа по оценке адгезии и жизнеспособности клеток.

СВВ – изготовление сосудистых графтов.

ЦАВ – проведение анализа по оценке секреторной активности клеток.

Authors contribution

ALV – culture assays, interpretation of the results, manuscript writing, overall project management.

MVG – culture assays, estimation of the vasculogenic activity of cells.

VEA – analysis of cell proliferation and cell index changes.

KhMYu – analysis of cell adhesion and cell viability.

SVV – fabrication of vascular grafts.

TsAV – analysis of the secretory activity of cells.

ЭЯЛ – анализ полученных данных, написание статьи.

БЛС – анализ полученных данных, написание статьи.

EYaL – analysis of the obtained data, interpretation of the results, manuscript writing.

BLS – interpretation of the results, manuscript writing.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Palumbo V.D., Bruno A., Tomasello G., Damiano G., Lo Monte A.I. Bioengineered vascular scaffolds: the state of the art. *Int J Artif Organs*. 2014; 37(7): 503-12. doi: 10.5301/ijao.5000343.
2. De Valence S., Tille J., Mugnai D., Mrowczynski W., Gurny R., Möller M. et al. Long term performance of polycaprolactone vascular grafts in a rat abdominal aorta replacement model. *Biomaterials*. 2012; 33(1): 38-47. doi: 10.1016/j.biomaterials.2011.09.024.
3. Talacua H., Smits A.I., Muylaert D.E., van Rijswijk J.W., Vink A., Verhaar M.C. et al. In Situ Tissue Engineering of Functional Small-Diameter Blood Vessels by Host Circulating Cells Only. *Tissue Eng Part A*. 2015; 21(19-20): 2583-94. doi: 10.1089/ten.TEA.2015.0066.
4. Yu J., Wang A., Tang Z., Henry J., Li-Ping Lee B., Zhu Y. et al. The effect of stromal cell-derived factor-1 α /heparin coating of biodegradable vascular grafts on the recruitment of both endothelial and smooth muscle progenitor cells for accelerated regeneration. *Biomaterials*. 2012; 33(32): 8062-74. doi: 10.1016/j.biomaterials.2012.07.042.
5. Zheng W., Wang Z., Song L., Zhao Q., Zhang J., Li D. et al. Endothelialization and patency of RGD-functionalized vascular grafts in a rabbit carotid artery model. *Biomaterials*. 2012; 33(10): 2880-91. doi: 10.1016/j.biomaterials.2011.12.047.
6. Misteli H., Wolff T., Füglistaler P., Gianni-Barrera R., Gürke L., Heberer M., Banfi A. High-throughput flow cytometry purification of transduced progenitors expressing defined levels of vascular endothelial growth factor induces controlled angiogenesis in vivo. *Stem Cells*. 2010; 11(28): 611-619. doi: 10.1002/stem.291.
7. Yang X., Liaw L., Prudovsky I., Brooks P.C., Vary C., Oxburg L. Fibroblast growth factor signaling in the vasculature. *Curr Atheroscler Rep*. 2015; 17: 509. doi:10.1007/s11883-015-0509-6.
8. Ho T. K., Shiwen X., Abraham D., Tsui J., Baker D. Stromal-cell-derived factor-1 (SDF-1)/CXCL12 as potential target of therapeutic angiogenesis in critical leg ischaemia. *Cardiology Research and Practice*. 2012; 2012: 143209. doi: 10.1155/2012/143209.
9. Tran J., Magenau A., Rodriguez M., Rentero C., Royo T., Enrich C. et al. Activation of endothelial nitric oxide (eNOS) occurs through different membrane domains in endothelial cells. *PLoS ONE*. 2016; 11(3): e0151556. doi: 10.1371/journal.pone.0151556.
10. Di Lorenzo A., Lin M.I., Murata T., Landskroner-Eiger S., Schleicher M., Kothiya M. et al. eNOS-derived nitric oxide regulates endothelial barrier function through VE-cadherin and Rho GTPases. *J. Cell Sci*. 2014; 126: 5541-5552. doi: 10.1242/jcs.153601.
11. Murakami M., Simons M. Fibroblast growth factor regulation of neovascularization. *Current Opinion Hematol*. 2008; 15: 215-220. doi: 10.1097/MOH.0b013e3282f97d98.
12. Esser J.S., Rahner S., Deckler M., Bode C., Patterson C., Moser M. Fibroblast growth factor signaling pathway in endothelial cells is activated by BMPER to promote angiogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2015; 35: 358-367. doi: 10.1161/ATVBAHA.114.304345.
13. Амчиславский Е.И., Соколов Д.И., Сельков С.А., Фрейдлин И.С. Пролиферативная активность эндотелиальных клеток человека линии Ea. hy 926 и ее модуляция. *Цитология*. 2005; 47 (5): 389-399.
14. Амчиславский Е.И., Соколов Д.И., Сельков С.А., Фрейдлин И.С. Модификация метода образования капиллярноподобных структур эндотелиальными клетками человека линии Ea. hy 926. *Медицинская иммунология*. 2006; 8(2-3): 414.
15. Liu F., Li G., Deng L., Kuang B., Li X. The roles of FGF10 in vasculogenesis and angiogenesis. *Biomedical Research*. 2017; 28(3): 1329-1332.
16. Sokolov D.I., Lvova T.Yu., Okorokova L.S., Belyakova K.L., Sheveleva A.R., Stepanova O.I. et al. Effect of cytokines on the formation tube-like structures by endothelial cells in the presence of trophoblast cells. *Cell Technologies in Biology and Medicine*. 2017; 1: 148-158. doi: 10.1007/s10517-017-3756-4.
17. Zheng H., Fu G., Dai T., Huang H. Migration of endothelial progenitor cells mediated by stromal cell-derived factor-1 α /CXCR4 via PI3K/Akt/eNOS signal transduction pathway. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. 2007; 50(3): 274-280. doi: 10.1097/FJC.0b013e318093ec8f.
18. Neuhaus T., Stier S., Totzke G., Gruenewald E., Fronhoffs S., Sachinidis A., Vetter H., Ko Y.D. Stromal cell-derived factor 1 α (SDF-1 α) induces gene-expression of early growth response-1 (Egr-1) and VEGF in human arterial endothelial cells and enhances VEGF induced cell proliferation. *Cell Prolif*. 2003; 36 (2): 75-86.
19. Бывальцев В.А., Степанов И.А., Белых Е.Г., Яруллина А.И. Молекулярные аспекты ангиогенеза в глиобластомах головного мозга. *Вопросы онкологии*. 2017; 63 (1): 19-27.
20. Helmlinger J.M., Li Z., Lathia J.D. Hypoxia inducible factors in cancer stem cells. *Br J Cancer*. 2010; 102: 789-795. doi: 10.1038/sj.bjc.6605551
21. Boulanger C.M. Endothelium. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2016; 36: e26-e31. doi: 10.1161/ATVBAHA.116.306940
22. Ngu H., Feng Y., Lu L., Oswald S.J., Longmore G.D., Yin F.C. Effect of focal adhesion proteins on endothelial cell adhesion, motility and orientation response to cyclic strain. *Ann Biomed Eng*. 2010; 38(1): 208-222. doi: 10.1007/s10439-009-9826-7
23. Bazzoni G., Dejana E. Endothelial cell-to-cell junction: molecular organization and role in vascular homeostasis. *Physiol Rev*. 2004; 84(3): 869-901. doi: 10.1152/physrev.00035.2003.

REFERENCES

1. Palumbo V.D., Bruno A., Tomasello G., Damiano G., Lo Monte A.I. Bioengineered vascular scaffolds: the state of the art. *Int J Artif Organs*. 2014; 37(7): 503-12. doi: 10.5301/ijao.5000343.
2. De Valence S., Tille J., Mugnai D., Mrowczynski W., Gurny R., Möller M. et al. Long term performance of polycaprolactone vascular grafts in a rat abdominal aorta replacement model. *Biomaterials*. 2012; 33(1): 38-47. doi: 10.1016/j.biomaterials.2011.09.024.
3. Talacua H., Smits A.I., Muylaert D.E., van Rijswijk J.W., Vink A., Verhaar M.C. et al. In Situ Tissue Engineering of Functional Small-Diameter Blood Vessels by Host Circulating Cells Only. *Tissue Eng Part A*. 2015; 21(19-20): 2583-94. doi: 10.1089/ten.TEA.2015.0066.
4. Yu J., Wang A., Tang Z., Henry J., Li-Ping Lee B., Zhu Y. et al. The effect of stromal cell-derived factor-1 α /heparin coating of biodegradable vascular grafts on the recruitment of both endothelial and smooth muscle progenitor cells for accelerated regeneration. *Biomaterials*. 2012; 33(32): 8062-74. doi: 10.1016/j.biomaterials.2012.07.042.
5. Zheng W., Wang Z., Song L., Zhao Q., Zhang J., Li D. et al. Endothelialization and patency of RGD-functionalized

- vascular grafts in a rabbit carotid artery model. *Biomaterials*. 2012; 33(10): 2880-91. doi: 10.1016/j.biomaterials.2011.12.047.
6. Misteli H., Wolff T., Füglistaler P., Gianni-Barrera R., Gürke L., Heberer M., Banfi A. High-throughput flow cytometry purification of transduced progenitors expressing defined levels of vascular endothelial growth factor induces controlled angiogenesis in vivo. *Stem Cells*. 2010; 11(28): 611-619. doi: 10.1002/stem.291.
 7. Yang X., Liaw L., Prudovsky I., Brooks P.C., Vary C., Oxburg L. Fibroblast growth factor signaling in the vasculature. *Curr Atheroscler Rep*. 2015; 17: 509. doi: 10.1007/s11883-015-0509-6.
 8. Ho T. K., Shiwen X., Abraham D., Tsui J., Baker D. Stromal-cell-derived factor-1 (SDF-1)/CXCL12 as potential target of therapeutic angiogenesis in critical leg ischaemia. *Cardiology Research and Practice*. 2012; 2012: 143209. doi: 10.1155/2012/143209.
 9. Tran J., Magenau A., Rodriguez M., Rentero C., Royo T., Enrich C. et al. Activation of endothelial nitric oxide (eNOS) occurs through different membrane domains in endothelial cells. *PLoS ONE*. 2016; 11(3): e0151556. doi: 10.1371/journal.pone.0151556.
 10. Di Lorenzo A., Lin M.I., Murata T., Landskroner-Eiger S., Schleicher M., Kothiya M. et al. eNOS-derived nitric oxide regulates endothelial barrier function through VE-cadherin and Rho GTPases. *J. Cell Sci*. 2014; 126: 5541-5552. doi: 10.1242/jcs.153601.
 11. Murakami M., Simons M. Fibroblast growth factor regulation of neovascularization. *Current Opinion Hematol*. 2008; 15: 215-220. DOI: 10.1097/MOH.0b013e3282f97d98.
 12. Esser J.S., Rahner S., Deckler M., Bode C., Patterson C., Moser M. Fibroblast growth factor signaling pathway in endothelial cells is activated by BMPER to promote angiogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2015; 35: 358-367. doi: 10.1161/ATVBAHA.114.304345.
 13. Amchislavskii E.I., Sokolov D.I., Sel'kov S.A., Freidlin I.S. Proliferativnaya aktivnost' endotelial'nykh kletok cheloveka linii Ea. hy 926 i ee modulyatsiya. *Tsitologiya* 2005; 47 (5): 389-399 (In Russian).
 14. Amchislavskii E.I., Sokolov D.I., Sel'kov S.A., Freidlin I.S. Modifikatsiya metoda obrazovaniya kapillyaropodobnykh struktur endotelial'nykh kletkami cheloveka linii Ea. hy 926. *Meditinskaya immunologiya*. 2006; 8(2-3): 414 (In Russian).
 15. Liu F., Li G., Deng L., Kuang B., Li X. The roles of FGF10 in vasculogenesis and angiogenesis. *Biomedical Research*. 2017; 28(3): 1329-1332.
 16. Sokolov D.I., Lvova T.Yu., Okorokova L.S., Belyakova K.L., Sheveleva A.R., Stepanova O.I. et al. Effect of cytokines on the formation tube-like structures by endothelial cells in the presence of trophoblast cells. *Cell Technologies in Biology and Medicine*. 2017; 1: 148-158. doi: 10.1007/s10517-017-3756-4.
 17. Zheng H., Fu G., Dai T., Huang H. Migration of endothelial progenitor cells mediated by stromal cell-derived factor-1alpha/CXCR4 via PI3K/Akt/eNOS signal transduction pathway. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. 2007; 50(3): 274-280. doi: 10.1097/FJC.0b013e318093ec8f.
 18. Neuhaus T., Stier S., Totzke G., Gruenewald E., Fronhoffs S., Sachinidis A., Vetter H., Ko Y.D. Stromal cell-derived factor 1alpha (SDF-1alpha) induces gene-expression of early growth response-1 (Egr-1) and VEGF in human arterial endothelial cells and enhances VEGF induced cell proliferation. *Cell Prolif*. 2003; 36 (2): 75-86.
 19. Byvaltsev V.A., Stepanov I.A., Belykh E.G., Yarullina A.I. Molecular aspects of angiogenesis in brain glioblastomas. *Problems in oncology*. 2017; 63 (1): 19-27.
 20. Helmlinger J.M., Li Z., Lathia J.D. Hypoxia inducible factors in cancer stem cells. *Br J Cancer*. 2010; 102: 789-795. doi: 10.1038/sj.bjc.6605551
 21. Boulanger C.M. Endothelium. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2016; 36: e26-e31. doi: 10.1161/ATVBAHA.116.306940
 22. Ngu H., Feng Y., Lu L., Oswald S.J., Longmore G.D., Yin F.C. Effect of focal adhesion proteins on endothelial cell adhesion, motility and orientation response to cyclic strain. *Ann Biomed Eng*. 2010; 38(1): 208-222. doi: 10.1007/s10439-009-9826-7
 23. Bazzoni G., Dejana E. Endothelial cell-to-cell junction: molecular organization and role in vascular homeostasis. *Physiol Rev*. 2004; 84(3): 869-901. doi: 10.1152/physrev.00035.2003.

Для цитирования: Л.В. Антонова, В.Г. Матвеева, Е.А. Великанова, М.Ю. Ханова, В.В. Севостьянова, А.В. Цепоккина, Я.Л. Эльгудин, Л.С. Барбараши. Оценка *in vitro* активности ростовых факторов и хемоаттрактантных молекул, инкорпорированных в полимерные матриксы на основе полигидроксибутирата/валерата и поликапролактона. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2018; 7 (2): 89-101. DOI: 10.17802/2306-1278-2018-7-2-89-101

To cite: L.V. Antonova, V.G. Matveeva, E.A. Velikanova, M.Y. Khanova, V.V. Sevostyanova, A.V. Tsepokina, Ya.L. Elgudin, L.S. Barbarash. *In vitro* activity of bioactive molecules incorporated into poly (3-hydroxybutyrate-co-3-hydroxyvalerate)/poly(ϵ -caprolactone) scaffolds. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2018; 7 (2): 89-101. DOI: 10.17802/2306-1278-2018-7-2-89-101

УДК 576.524: 576.08: 611.71: 616.71-001.58: 616.71-003.85: 616.71-003.93

DOI 10.17802/2306-1278-2018-7-2-102-111

ЗАСЕЛЕНИЕ ДЕМИНЕРАЛИЗОВАННОГО КОСТНОГО МАТРИКСА КЛЕТКАМИ ХОНДРОГЕННОГО РЯДА

Е.И. Щелкунова¹ ✉, А.А. Воропаева¹, А.В. Корель¹, Д.А. Майер², В.Т. Подорожная¹,
И.А. Кирилова¹

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Новосибирский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Я.Л.Цивьяна» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Фрунзе, 17, Новосибирск, Российская Федерация, 630091; ²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Красный проспект, 52, Новосибирск, Российская Федерация, 630091

Основные положения

- Определен дозозависимый эффект воздействия экстракта деминерализованного костного матрикса (ДКМ) на клетки в лаг- и лог- фазе.
- Подобраны условия очистки ДКМ от агрессивных агентов, токсичных для клеток.
- Определены способы повышения эффективности заселения ДКМ клетками.

Цель

Поиск эффективных способов обработки деминерализованной костной ткани после консервации для эффективного заселения хондроцитами.

Материалы и методы

В качестве материала исследования использовали деминерализованный костный матрикс размером 1×1×1 см. Для удаления цитотоксических веществ из матриц разработан способ очистки, заключающийся в поэтапном замачивании образца в H₂O, растворе 0,1 N NaOH, растворе 1 N NaOH, H₂O и DPBS до нейтрального pH. Для улучшения клеточной адгезии на матрицах, на последние перед заселением воздействовали ультразвуком. На образец, прошедший химическую очистку 3 раза, воздействовали ультразвуком в течение 1 минуты и W = 5. После каждого воздействия, воду в емкости меняли. После этого воду в емкости сменили на DPBS и обрабатывали ультразвуком в течение 1 минуты и W = 5. После окончания процедур образец находился в нейтральной среде (pH 7,0). Обработанные таким способом матрицы заселяли клетками. В качестве источника клеток для заселения, была выбрана ткань гиалинового хряща мини-поросенка. Хондроциты выделяли стандартным способом с применением коллагеназы II типа и культивировали в течение 20 суток в культуральных флаконах. Матрицы заселяли хондроцитами 1 пассажа. Для повышения эффективности заселения костного матрикса клетками был апробирован способ предварительной обработки деминерализованной костной ткани 1% раствором желатина. Для определения пригодности матрикса к заселению его хондроцитами использовали микротитрационный тест влияния экстракта, получаемого в ходе ультразвуковой обработки матрицы, на жизнеспособность клеток. Тест проводили на лаг- и лог-фазах роста клеток. Воздействие экстракта на клетки длилось 3 суток.

Результаты

Показано, что обработка хондроцитов экстрактом на этапе лаг-фазы роста культуры оказывает прямой дозозависимый цитотоксический эффект в отличие от эффекта обработки хондроцитов в фазе логарифмического роста культуры. Показано, что низкая эффективность заселения деминерализованного костного матрикса связана не только с жесткими условиями изготовления ДКМ, но и с условиями последующей подготовки матрицы, фазы роста заселяемой клеточной культуры. С увеличением глубины миграции клеток вглубь матрицы нарушается микроциркуляция, что ведет к недостаточному обеспечению клеток в тканеинженерной конструкции питанием и замедлению метаболических процессов.

Заключение

Эффективность равномерного заселения деминерализованного костного матрикса клетками связана не только с условиями обработки матрикса, выра-

Для корреспонденции: Щелкунова Елена Игоревна, e-mail: elena-shelkunova@mail.ru, адрес: 630091, Россия, г. Новосибирск, ул. Фрунзе, 17

Corresponding author: Shchelkunova Elena, e-mail: elena-shelkunova@mail.ru, address: Russian Federation, 630091, Novosibirsk, 17, Frunze St.

женным цитотоксическим эффектом, но и с его архитектурой. Проблема замедления метаболизма клеток в тканеинженерной конструкции решается путем комбинированного метода очистки ДКМ химическим и ультразвуковым способом. Полученные результаты свидетельствуют о необходимости применения механических и электрических стимулов для нормального функционирования клеток костной и хрящевой ткани внутри матрицы.

Ключевые слова Деминерализованный костный матрикс • Клетки • Хондроциты • Заселение

Поступила в редакцию: 06.02.18; поступила после доработки: 03.03.18; принята к печати: 10.04.18

SEEDING OF THE DEMINERALIZED BONE MATRIX WITH
CHONDROGENIC CELLS

E.I. Shchelkunova¹✉, A.A. Voropaeva¹, A.V. Korel¹, D.A. Mayer², V.T. Podorognaya¹,
I.A. Kirilova¹

¹Federal State Budgetary Institution «Novosibirsk Research Institute of Traumatology and Orthopedics n.a. Ya.L. Tsivyan» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 17, Frunze St., Novosibirsk, Russian Federation, 630091; ²Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education «Novosibirsk State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 52, Krasny Prospekt, Novosibirsk, Russian Federation, 630091

Highlights

- The dose-dependent effects of the extract-treated demineralized bone matrix (DBM) on the cells growth during the lag- and log-phase have been found.
- Purification methods of DBM from aggressive agents that are toxic to cells have been developed.
- Methods improving cell seeding efficiency of DBM have been proposed.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ
ИССЛЕДОВАНИЯ

Aim	To determine optimal approaches of demineralized bone tissue processing after preservation to ensure efficient seeding of chondrocytes.
Methods	Demineralized bone matrix specimens sized 1×1×1 cm were used in the experiment. A purification method ensuring the removal of cytotoxic substances from the matrices has been developed. It consists of a multi-stage soaking of the specimens in H ₂ O, 0.1H NaOH, 1N NaOH, H ₂ O and DPBS until a neutral pH is reached. After chemical purification (a 3-stage process), all the specimens were subjected to sonication for 1 minute at 5W to improve cell adhesion. The water was changed after each exposure. Then, the water was replaced to DPBS and the specimens were sonicated for 1 minute at 5W. After it, the sample was placed in a neutral medium (pH 7.0). The matrices undergoing sonicated procession were seeded with cells. Hyaline cartilage of minipigs was used as a source of the cells. Chondrocytes were isolated using collagenase II digestion and cultured for 20 days in the culture flasks. Passage 1 chondrocytes were seeded on the matrices. DBM were pretreated with a 1% gelatin solution to improve the efficiency of cell seeding. The microtitration viability test estimating the impact of the extract obtained during sonation cycles on cell viability was performed to determine whether these matrices may be seeded with chondrocytes. The test was performed on the lag- and log-phase cells. The effect of the extract on the cells lasted around 3 days.
Results	Extract-treated chondrocytes during the lag-phase showed a direct dose-dependent cytotoxic effect, compared to extract-treated chondrocytes during the log-phase. Low efficiency of DBM was associated with both, the stringent requirements for the manufacturing process of DBM and the subsequent matrices processing, including the cell growth phases. The increased cell migration depth into the matrices resulted in the disturbances of the microcirculation, leading to the insufficient cell feeding and slowed down metabolic processes.
Conclusion	The efficiency of DBM cell seeding depends on the matrix processing, its cytotoxic

effect and architectonics. The problem of slowing down the metabolism of cells in DBM may be solved by the application of the combined purification technique, i.e. chemical and ultrasonic purification methods. The obtained results prove the necessity of using mechanical and electrical stimuli for the normal functioning of bone and cartilage tissue cells within the matrix.

Keywords Demineralized bone matrix • Cells • Chondrocytes • Seeding

Список сокращений

ДКМ – деминерализованный костный матрикс	FBS – Fetal bovin serum (эмбриональная бычья сыворотка)
МТТ- – микротитрационный тест	PBS – Phosphate buffered saline (натрий-фосфатный буфер)

Введение

Тканевая инженерия в настоящее время является одной из самых многообещающих стратегий восстановления поврежденных органов и тканей [1] и входит в число главных междисциплинарных областей [2, 3]. Для ее реализации необходимы, по крайней мере, два основных компонента – клетки и специализированный носитель клеток (матрикс, scaffold), обеспечивающий условия для нормального протекания процессов гисто- и морфогенеза [1, 4, 5]. Иммобилизация клеток на поверхности матрикса обеспечивает механическую прочность конструкции, имитирует межклеточное вещество костной ткани, взаимодействующее с клетками *in vivo* и обеспечивающее реализацию их функций [2, 6]. Биоматериал матрикса, с одной стороны, выполняет функцию носителя клеток, а с другой – влияет на необходимую дифференцировку хондроцитов. Кроме того, использование матрикса, заселённого клетками, существенным образом упрощает оперативное вмешательство, когда клеточно-матриксный комплекс прямо вносится в дефект хряща без дополнительной фиксации [7]. Оптимальная адгезия культивированных клеток к поверхности носителя – важнейшее условие реализации биологического действия тканеинженерной конструкции [4]. Для успешного исхода данной процедуры матрица должна быть биосовместима с тканью реципиента, структурно и механически стабильна, обеспечить условия для пролиферации и экспансии клеток в объёме матрицы. Кроме того, конструкция должна содержать соответствующие биоактивные вещества, влияющие на дифференцировку клеток [7].

В настоящее время в качестве матриц-носителей для хондроцитов применяются мембраны из гиалуроновой кислоты, коллагена и полимеров (PLA, PGA, PLLA, PLDLA) [7 - 9], матрицы биологического и синтетического происхождения (агароза, альгинат, метилцеллюлоза, коллаген, гиалуронат, фибрин, углеродистое волокно, гидроксипатит, пористая полимолочная кислота, дексон, викрил, PDS, политетрафторэтилен, полиэстер и другие син-

тетические полимеры) [1, 7]. Матрицы обеспечивают начальную структуру, могут временно стабилизировать хондроциты в дефекте и направлять их пространственное распределение в пределах ткани, а также обеспечивать синтез коллагена и протеогликанов [7]. Известны примеры культивирования хондроцитов на трехмерных матрицах. Среди четырех распространенных матриц наибольшая дифференцировка хондроцитов была на CaReS®, далее следовали Novocard®3D, Hyalograft®Си MACI®. Данные матрицы были апробированы в клинических испытаниях по лечению дефектов суставного хряща [10].

Относительно применения хондроцитов в тканеинженерных конструкциях (ТИК) костной ткани примеров значительно меньше. В литературе описано множество примеров заселения матриц из материалов природного и синтетического происхождения мезенхимальными стволовыми клетками (МСК).

Исторически первым подходом к функционализации матриц из декальцинированной и депротенизированной костной ткани было заселение их клетками (ММСК, хондроцитами, фибробластами) с формированием тканеинженерных конструкций [11]. На сегодняшний день данный подход является одним из наиболее разработанных направлений в тканевой инженерии костной ткани. Однако одной из главных проблем культивирования клеток на матриксах и подложках различной природы является низкая эффективность заселения носителей клетками и их неравномерное распределение по структуре [12]. Оптимальная адгезия клеток к поверхности носителя – важнейшее условие реализации биологического действия ТИК [4, 13]. Адекватное совмещение клеток и матрикса должно рассматриваться как ключевой момент в создании тканеинженерной конструкции [4]. Именно поэтому адгезия клеток, заселяющих матрикс, является важным критерием, определяющим успешность этапа исследований *in vitro*.

Перспективным направлением в развитии вос-

становительной хирургии костной и хрящевой тканей следует считать получение экспериментального обоснования возможности использования различных замещающих материалов для последующего клинического применения. Для этого необходимо проведение исследований в условиях *in vitro* по изучению взаимодействия между клетками и материалом, чтобы выявить токсичность материалов, воздействие на морфологию и основные характеристики жизнеспособности клеток (способность к адгезии, пролиферации, сохранению свойств, присущих клеткам ткани, куда будет помещен имплантат) [4]. Высокие требования, предъявляемые к материалам, проходящим доклиническую апробацию, определяют необходимость использования агрессивных методов их обработки. Зачастую материал, теоретически оптимальный для размещения клеток и поддержания их в функционально активном состоянии (ДКМ), в процессе обработки теряет ряд своих положительных свойств, и в том числе адгезионные [13].

Целью настоящего исследования являлся поиск эффективных способов обработки деминерализованной костной ткани после консервации для эффективного заселения хондроцитами.

Материалы и методы

В качестве материала исследования были выбраны матрицы деминерализованной костной ткани или деминерализованный костный матрикс (ДКМ) размером 1×1×1 см, предоставленные лабораторией заготовки и консервации тканей ФГБУ «ННИИТО им. Я.Л. Цивьяна» Минздрава России.

Так как в процессе деминерализации костная ткань подвергается химической обработке и может содержать следовое количество кислот, негативно влияющих на культивируемые клетки, то такие матрицы требуют предварительной подготовки перед заселением их клетками.

Для достижения высокой биосовместимости и эффективного заселения матриксов был поставлен ряд экспериментов по обработке ДКМ. Предложено 2 способа обработки ДКМ для удаления цитотоксических веществ из матриц – химический и химический с применением ультразвука. С целью сохранения стерильности образцов все манипуляции по очистке выполнены стерильными растворами в условиях ламинарного шкафа. При подготовке ДКМ к заселению клетками применяли химические методы обработки. Образец замачивали в воде (рН 7,03) на 24 часа. Затем образец отжали (рН воды изменился до 6,68). Образец ДКМ обрабатывали водой с добавлением 0,1 Н NaOH – на магнитной мешалке в течение 24 часов. Образец повторно отжимали и промывали 10 объемами воды с помощью шприца. Затем образец отжимали и обрабатывали водой с добавлением 1 н NaOH – на магнитной ме-

шалке в течение 16 часов. После обработки образец становится хрупким и мягким, рН раствора 9,3. Далее производили серию последовательных манипуляций по промывке образца с целью снижения рН раствора. Образец промывали водой и DPBS (Биолот, Россия) по 16 часов в каждом растворе до рН 7,4. Образец, готовый к заселению клетками, хранили в стерильных пробирках, содержащих RPMI 1640 с добавлением 50% FBS («Gibco», США), 42,19 ед/мл пенициллина, 0,042 мг/мл стрептомицина («Биолот», Россия), 0,053 мг/л амфотерицина В («Biowest», Франция).

Второй способ включал комплекс методов, направленных на улучшение клеточной адгезии на матрицах во время культивирования. Прошедший химическую очистку образец, рН окружающей жидкости которого 7,4, помещали в стерильную воду. На образец 3 раза воздействовали ультразвуком в течение 1 минуты и W = 5. После каждого воздействия воду в емкости меняли. После первого воздействия рН среды 8,15. После третьего воздействия – рН 7,9. После этого воду в емкости сменили на DPBS («Биолот», Россия) и обрабатывали ультразвуком в течение 1 минуты и W = 5. После окончания процедур образец находился в нейтральной среде (рН 7,0). Образцы хранили в среде RPMI 1640 после обработки ультразвуком. Обработанные таким способом матрицы заселяли клетками.

В качестве источника клеток для заселения ДКМ была выбрана ткань гиалинового хряща мини-поросенка (экспериментальные животные выведены в хозяйстве ИЦиГ СО РАН). Хрящевую ткань забирали в условиях операционной. Гиалиновый хрящ 15 минут отмывали в растворе Хэнкса с 0,1% канамицином, измельчали в чашке Петри с минимальным объемом среды RPMI 1640 («Биолот», Россия) до размеров 1 – 2 мм², помещали в раствор 1,5% коллагеназы II типа («Gibco», США) и инкубировали при температуре 37°C в течение 5 – 8 часов на шейкере. Суспензию клеток пропускали через нейлоновый фильтр и центрифугировали 10 мин при 1500 об/мин. Хондроциты культивировали в среде RPMI 1640 с добавлением 15% фетальной сыворотки плодов коров (FBS) («Gibco», США), 42,19 Ед/мл пенициллина, 0,042 мг/мл стрептомицина («Биолот», Россия), 0,053 мг/л амфотерицина В («Biowest», Франция) в культуральных флаконах («ТРР», Швейцария) в стандартных условиях CO₂-инкубатора: 37°C и 5% CO₂. Пассирование клеток производили с помощью 0,25% раствора трипсина («Биолот», Россия). Первичная культура хондроцитов гиалинового хряща мини-поросенка является адгезионной и пролиферирующей культурой.

В экспериментах определяли наиболее эффективный способ заселения матриц ДКМ клетками: 1 – предварительно пропитанную питательной средой матрицу размером 1×1×1 см помещали на кле-

точный монослой в лунку 6-луночного планшета («ТРР», Швейцария); 2 – матрицы размером $1 \times 1 \times 1$ см, помещенные на дно лунки 6-луночного планшета («ТРР», Швейцария), заливали суспензией хондроцитов в концентрации $1,5 \times 10^6$ в объеме 50 мкл и оставляли на 4 часа. Затем матрицу с клетками заливали культуральной средой. Эксперимент проведен в 3-х повторениях. В контрольной серии суспензию хондроцитов в той же концентрации помещали на культуральный пластик 6-луночного планшета («ТРР», Швейцария).

Возможность повышения эффективности заселения матриц размером $1 \times 1 \times 1$ см изучали путем покрытия ДКМ 0,1% раствором желатина. Матрицы заселяли суспензией хондроцитов в объеме 50 мкл и оставляли на 4 часа, после этого матрицу с клетками заливали культуральной средой. Эксперимент проведен в 3-х повторениях.

Производили прижизненное наблюдение в течение 5 суток. Матрицы, заселенные клетками, фиксировали 4% раствором формалина и окрашивали DAPI. Оценку интенсивности заселения и равномерного распределения хондрогенных клеток на поверхности и в глубине матриц оценивали с помощью микроскопа Axio Observer Z1 (Carl Zeiss, Германия) и программного обеспечения ZEN 2012 (blue edition).

Для определения количества жизнеспособных клеток использовали микротитрационный тест (МТТ-тест). Колориметрический метод с использованием МТТ (бромид3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенилтетразолия) основан на способности митохондриальных ферментов живых клеток восстанавливать желтый МТТ-субстрат до темно-синего формазана. Число жизнеспособных клеток прямо пропорционально количеству восстановленного формазана, которое можно определить спектрофотометрически после растворения в органическом растворителе [9].

Экстракт для микротитрационного теста был выделен следующим способом: ДКМ поместили в среду RPMI-1640 («Биолот», Россия) в соотношении объемов 1 : 50 (матрица / раствор), обработали ультразвуком 5 раз по 1 минуте без охлаждения с перерывами между воздействиями 1 минута. В полученный раствор (экстракт) добавляли 15% FBS («Gibco», США), 42,19 ед/мл пенициллина, 0,042 мг/мл стрептомицина («Биолот», Россия), 0,053 мг/л амфотерицина В («Biowest», Франция). Для микротитрационного теста использовали культуру хондроцитов колена мини-поросенка на 3-и и 11-е сутки (лаг- и лог-фазы роста культуры соответственно). Фазы роста определяли самостоятельно путем ежедневного подсчета клеток в динамике культивирования. Клетки культивировали с экстрактом в течение 3-х суток в следующих дозах 0,8%; 1,6%; 3,1%; 6,3%; 12,5%; 25%; 50% (v/v).

Рост культуры в присутствии экстракта оценивали после обработки культуры трипсином с подсчетом клеток в гемоцитометре.

Результаты

Матрицы, очищенные химическим способом, имели выраженное цитотоксическое влияние на заселяемые клетки. Поэтому в эксперименте были использованы матрицы ДКМ, очищенные комбинированным способом, – с применением ультразвука.

Через 4 часа после заселения матриц клетками 1 способом, при визуальном наблюдении отмечено, что клетки монослоя сохраняют свою форму и целостность, но адгезивной активности в отношении матрицы не выявлено. При заселении 2 способом отмечено, что через 4 часа клетки сохраняют округлую форму, и скапливаются в «слепых» лакунах матриц. За пределами матриц так же наблюдали высокую плотность клеток.

Через 1 сутки после заселения 1-м способом клеток, населяющих матрицу, не обнаружили. При визуальной оценке заселения 2-м способом наблюдали округлые клетки в «слепых» лакунах матрицы (Рис. 1а). Большая часть клеток расположена за пределами матрицы (Рис. 1б). В контрольной серии наблюдали монослой клеток на разной стадии адгезии (Рис. 1в).

Через сутки эксперимента отмечена высокая степень насыщения тела матрицы хондрогенными клетками, заселенной 2-м способом, но слабая их адгезия в лакунах в сравнении с контрольной серией. Так как заселение ДКМ клетками 1-м способом не дало эффективного результата, дальнейшие наблюдения и модификации выполняли по протоколу 2-го способа заселения.

На 3-и сутки эксперимента по заселению ДКМ после промывки PBS («Gibco», США) и смены питательной среды визуально отметили снижение количества клеток. Клетки из суспензии, заселенные 2-м способом, заполняют все тело матрицы, оседают в слепых лакунах и проходят сквозь матрицу через сквозные лакуны (Рис. 2а). При этом адгезия клеток к поверхности ДКМ слабая. В контрольной серии на 3-и сутки эксперимента клетки в поле зрения лежат одиночно (Рис. 2б).

При дальнейшем исследовании ДКМ, заселенных хондроцитами, клетки распределены на поверхности культурального пластика, и их численность с течением времени снижается.

Для повышения эффективности заселения костного матрикса клетками был апробирован способ предварительной обработки ДКМ 1% раствором желатина. Обработанную матрицу заселяли клетками способом 2. Культивировали в течение 5 суток. Образец отмывали от неприкрепившихся клеток и окрашивали DAPI. Наблюдали свечение клеточных ядер и адгезию по краю стенки лакуны матрицы (Рис. 3).

При окрашивании DAPI матрицы, не покрытой желатином и заселенной клетками, не выявили свечения ядер в области лакуны.

Через 5 суток отметили, высвобождение клеток из матрицы и переход их в состояние суспензии. Слабая адгезия клеток к поверхности ДКМ, сниже-

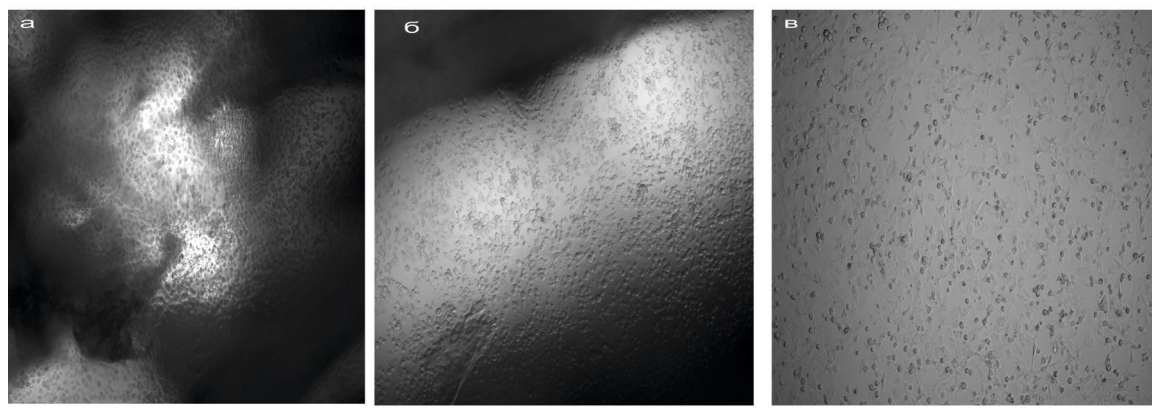


Рисунок 1. Эффективность заселения ДКМ клетками хондрогенного ряда на 1-е сутки эксперимента

Figure 1. Efficacy of DBM cell seeding with chondrogenic cells on day 1 of the experiment

Примечания: а – слепая лакуна матрицы, заполненная округлыми клетками; б – адгезия клеток к поверхности культурального пластика вблизи матрицы; в – контрольная серия. Высокая степень адгезии хондроцитов к поверхности культуральной посуды;

Note: a – blinded lacunae of the matrix, filled with round cells; б – cell adhesion to the culture plastic surface near the matrix; в – control series. High chondrocyte adhesion to the culture plastic surface.



Рисунок 2. Эффективность заселения ДКМ клетками хондрогенного ряда на 2-е сутки эксперимента

Figure 2. Efficacy of DCM cell seeding with chondrogenic cells on day 2 of the experiment

Примечания: а – сквозная лакуна матрицы, заполненная округлыми клетками; б – контрольная серия;

Note: a – matrix lacunae, filled with round cells; б - control series

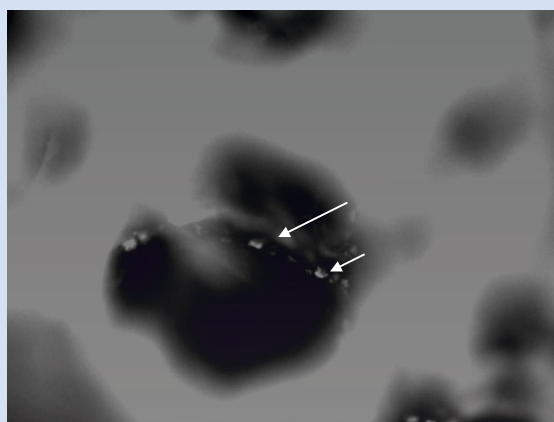


Рисунок 3. Эффективность заселения ДКМ, обработанного ультразвуком и покрытого 1% раствором желатина, клетками хондрогенного ряда на 5-е сутки, окрашено DAPI

Figure 3. Efficiency of DBM seeding with chondrogenic cells on day 5 after sonication and treatment with the 1% gelatin solution

ние численности популяции клеток в экспериментальной серии и переход хондроцитов в суспензию свидетельствует о влиянии ДКМ на жизнеспособность клеток. Для выяснения причин этого явления провели микротитрационный тест экстракта, получаемого в ходе ультразвуковой обработки матрицы в растворе среды RPMI объемом, равным 50 объемам матрицы. Тест проводили на лаг- и лог-фазах роста клеток. Воздействие экстракта на клетки длилось 3 суток (Рис. 4).

Показано, что обработка хондроцитов экстрактом в лаг-фазе роста культуры оказывает на клетки прямой дозозависимый цитотоксический эффект. Максимальное количество жизнеспособных клеток после 3-х суток культивирования в присутствии экстракта наблюдали в контроле, а минимальное количество – при содержании 50% экстракта в культуральной среде. Жизнеспособность клеток увеличивается по мере снижения концентрации экстракта в культуральной среде.

Обсуждение

Результаты исследования показали, что более эффективным способом очистки матриц ДКМ является комбинированный способ с последующим применением химической и ультразвуковой обработки. Применение ультразвука при очистке матриц от следовых концентраций химических веществ повышает эффективность заселения клетками и время их жизнеспособности в теле матрицы. Поэтому из двух апробированных в данном исследовании способов обработки матриц, химического и комбинированного, последний способ был использован для подготовки матриц перед заселением.

При заселении матриц двумя способами показано, что ДКМ не обладает достаточными адгезионными свойствами для культивируемых клеток – обработка агрессивными веществами в ходе технологической подготовки образцов, необходимая для избавления от клеточного материала, приводит к потере ДКМ ряда своих положительных свойств, в том числе и адгезивных [4]. Можно предположить, что агрессивные агенты, используемые при обработке костной ткани и технологическом производстве ДКМ, сохраняются в глубинных зонах ДКМ и удалить их химическим и механическим путем невозможно. При длительном культивировании хондроцитов в присутствии ДКМ, повышается концентрация агрессивных веществ в культуральной среде, что отрицательно влияет на жизнеспособность клеток.

Для подтверждения этого явления провели микротитрационный тест экстракта, получаемого в ходе ультразвуковой обработки матрицы.

Жизнеспособность клеток увеличивается по мере снижения концентрации экстракта в культуральной среде. При обработке клеток экстрактом в фазе логарифмического роста культуры цитотоксический эффект не наблюдали. Максимальное количество жизнеспособных клеток после 3 суток культивирования наблюдали при концентрации экстракта 12,5%, а минимальное – при концентрации 25%. Таким образом, в присутствии в среде культивирования экстракта с концентрацией от 12,5 до 6,25% цитотоксический эффект не обнаружен. Возможно, это связано с модификацией белков или содержанием в экстракте факторов роста, которые положительно повлияют на пролиферативную ак-

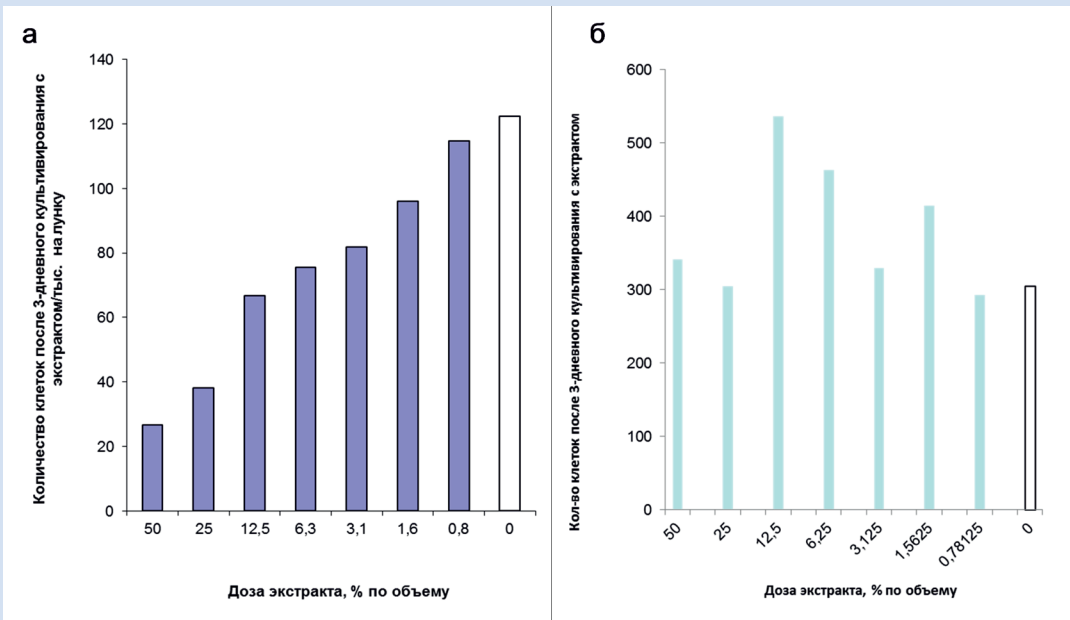


Рисунок 4. Влияние экстракта ДКМ на хондроциты в течение 3-х суток.

Figure 4. Impact of the extract-treated DBM on chondrocytes within 3 days.

Примечания: а – воздействие на клетки в лаг-фазе роста культуры; б – воздействие на клетки в лог-фазе роста культуры (n=2).

Note: a - the impact on the cell growth during the lag-phase; b - the impact on the cell growth during the log-phase (n = 2).

тивность клеток в фазе логарифмического роста. Для подтверждения этого предположения требуются дальнейшие биохимические исследования.

Возможно, эффективность равномерного заселения клеточными элементами деминерализованного костного матрикса связана не только с условиями обработки матрикса, но и с его архитектурой. Клеткам сложно прикрепиться к поверхности, расположенной под углом, поэтому они концентрируются в «слепых» лакунах и на их стенках. С увеличением глубины миграции клеток внутри матрицы нарушается микроциркуляция, что ведет к недостаточному обеспечению клеток питанием, низкой скорости передачи гуморальных сигналов и ответа клеток на них, отвода метаболитов, производимых клетками, т.е. к замедлению метаболизма клеток в тканеинженерной конструкции. Последние исследования в этой области свидетельствуют о необходимости механических и электрических стимулов для нормального функционирования клеток костной и хрящевой ткани. Однако при конструировании матриц и имплантатов это пока учитывается недостаточно.

Заключение

1. Более эффективным способом очистки матриц ДКМ является комбинированный способ с последующим применением химической и ультразвуковой обработки.

2. Применение ультразвука повышает эффективность заселения матриц клетками и время их жизнеспособности в теле матрицы.

3. Апробировано 3 способа заселения ДКМ клетками хондрогенного ряда. Способ 1 (помещение матрицы на поверхность монослоя) оказался неэффективным. Матрица не контактирует плотно с монослоем и поверхностью культуральной посу-

ды. Способ 2 (заселение ДКМ клеточной суспензией) оказался более эффективным. Суспензия клеток заполняет все тело матрицы, оседает в слепых лакунах и проходит сквозь матрицу через сквозные лакуны. При этом адгезия клеток к поверхности матрицы слабая. Способ 3 (заселение измельченной ДКМ клеточной суспензией) также оказался малоэффективным.

4. Покрытие ДКМ 1% раствором желатина повышает эффективность адгезии клеток к поверхности матрицы.

5. Заселение клетками матрицы следует производить в лог-фазе, поскольку в течение лог-фазы цитотоксический эффект состава матрикса может не влиять на их жизнеспособность и адгезивные свойства.

Конфликт интересов

Е.И. Щелкунова заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.А. Воропаева заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.В. Корель заявляет об отсутствии конфликта интересов. Д.А. Майер заявляет об отсутствии конфликта интересов. В.Т. Подорожная заявляет об отсутствии конфликта интересов. И.А. Кирилова заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Исследование проводилось при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 15-29-04875) с использованием научного оборудования Центра коллективного пользования «Регенеративная медицина и клеточные технологии», организованного на базе АО «Инновационный медико-технологический центр (Медицинский технопарк)».

Информация об авторах

Щелкунова Елена Игоревна, научный сотрудник Федерального государственного бюджетного учреждения «Новосибирский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Я.Л. Цивьяна» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск, Российская Федерация

Воропаева Анастасия Александровна, кандидат биологических наук, научный сотрудник Федерального государственного бюджетного учреждения «Новосибирский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Я.Л. Цивьяна» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск, Российская Федерация

Корель Анастасия Александровна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник, заведующий лабораторно-экспериментальным отделом Федерального государственного бюджетного учреждения «Новосибирский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Я.Л. Цивьяна» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск, Российская Федерация

Information about authors

Shchelkunova Elena I., researcher at the Federal State Budgetary Institution «Novosibirsk Research Institute of Traumatology and Ortopedics n.a. Ya.L. Tsivyan» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Novosibirsk, Russian Federation

Voropaeva Anastasia A., PhD, researcher at the Federal State Budgetary Institution «Novosibirsk Research Institute of Traumatology and Ortopedics n.a. Ya.L. Tsivyan» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Novosibirsk, Russian Federation

Korel Anastasia A., PhD, senior researcher, Head of the Laboratory and Experimental Department at the Federal State Budgetary Institution «Novosibirsk Research Institute of Traumatology and Ortopedics n.a. Ya.L. Tsivyan» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Novosibirsk, Russian Federation

Майер Денис Александрович, студент Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск, Российская Федерация

Подорожная Валентина Тимофеевна, к.м.н., старший научный сотрудник Федерального государственного бюджетного учреждения «Новосибирский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Я.Л.Цивьяна» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск, Российская Федерация

Кирилова Ирина Анатольевна, д.м.н., главный научный сотрудник, директор Федерального государственного бюджетного учреждения «Новосибирский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Я.Л.Цивьяна» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск, Российская Федерация

Mayer Denis A., student at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education «Novosibirsk State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Novosibirsk, Russian Federation

Podorozhnaya Valentina T., PhD, senior researcher at the Federal State Budgetary Institution «Novosibirsk Research Institute of Traumatology and Orthopedics n.a. Ya.L. Tsivyan» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Novosibirsk, Russian Federation

Kirilova Irina A., PhD, senior researcher, Director of the Federal State Budgetary Institution «Novosibirsk Research Institute of Traumatology and Orthopedics n.a. Ya.L. Tsivyan» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Novosibirsk, Russian Federation

Вклад авторов в статью

ЩЕИ – выделение хондроцитов, ведение культуры клеток, обработка ДКМ, заселение ДКМ, работа с источниками, написание текста статьи

ВАА – ведение культуры клеток, подбор условий обработки ДКМ, обработка ДКМ, подготовка текста статьи

КАВ – выделение хондроцитов, написание статьи

МДА – выделение экстракта, МТТ-тест, написание статьи

ПВТ – изготовление ДКМ, написание статьи

КИА – изготовление ДКМ, написание статьи

Authors contribution

ShEI – chondrocyte isolation, cell culturing, DBM treatment, DBM seeding, medical literature analysis, manuscript writing

VAA – cell culturing, selection of conditions for DBM treatment, DBM treatment, manuscript writing

KAV – chondrocyte isolation, manuscript writing

MDA – extract isolation, MVT, manuscript writing

PVT – DBM manufacturing, manuscript writing

KIA – DBM manufacturing, manuscript writing

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Большасов Е.Н., Антонова Л.В., Матвеева В.Г. и др. Изменение поверхностных свойств и биосовместимости матриц из поликапролактона, модифицированных плазмой высокочастотного магнетронного разряда. Биомедицинская химия. 2016; 62 (1): 56-63 doi: 10.18097/PBMC20166201056
2. Кузнецова Д.С., Тимашев П.С., Баграташвили В.Н., Загайнова Е.В. Костные имплантаты на основе скаффолдов и клеточных систем в тканевой инженерии (обзор). Современные технологии в медицине. 2014; 6 (4): 201 – 212.
3. Chan B.P., Leong K.W. scaffolding tissue engineering: general approaches and tissue- specific considerations. Eur Spine J. 2008; 17 (Supl 4): 467 – 479:
4. Александрова С.А., Нашекина Ю.А., Цупкина Н.В. Методологические подходы создания тканеинженерных конструкций для восстановления дефектов костной и хрящевой тканей (опыт Института Цитологии РАН). Клеточные культуры. 2016; 32: 95-104.
5. Kirilova I.A., Sharkeev Yu.P., Nikolaev S.V. Physicomechanical properties of the extracellular matrix of a demineralized bone. AIP Conference Proceedings. 2016; 1760 (1): 020027. doi https://doi.org/10.1063/1.4960246
6. Вахрушев И.В., Антонов Е.Н., Попова А.В. и др. Разработка такнеинженерных имплантов для регенерации костной ткани на основе полилактогликолидных скаффолдов нового поколения и мультипотентных мезенхимальных клеток пульпы молочного зуба (SHED – клетка). Клеточные технологии в биологии и медицине. 2012; 1: 29-33.
7. Торгомян А.Л., Гамбарян А.К., Асратян А.А., Худавердян Д.Н. Современные методы восстановления суставного гиалинового хряща при остеоартрите. Медицинская наука Армении НАН РА. 2014; LIV(1): 23- 37.
8. Behrens P., Ehlers E.M., Kochermann K.U., Rohvedel J., Russlies M., Plotz W. New therapy procedure for localized cartilage defects. Encouraging results with autologous chondrocyte implantation. MMW Fortschr. Med., 1999, 141: 49-51.
9. Копелев П.В., Нашекина Ю.А., Александрова С.А. Оценка жизнеспособности хондроцитов кролика при культивировании на полилактидных скаффолдах, предназначенных для тканевой инженерии хрящевой ткани. Биолетень инновационных технологий (БИТ). 2017; 1 (2): 31-35.
10. Советников Н.Н., Кальсин В.А., Конопляников М.А., Муханов В.В. Клеточные технологии и тканевая инженерия в лечении дефектов суставной поверхности. Клиническая практика. 2013; 1: 52-66.
11. Сергеева Н.С., Комлев В.С., Баринов С.М. и др. Эволюция взглядов на материалы, предназначенные для замещения костно-хрящевых дефектов. Биотехнология: состояние и перспективы развития: материалы VIII Московского Международного Конгресса. ЗАО «Экспобиохим-технологии», РХТУ им. Д.И. Менделеева. 2015.
12. Pallante A.L., Chen A.C., Ball S.T. et al. The in vivo performance of osteochondral allografts in the goat is diminished with extended storage and decreased cartilage cellularity. Am. J. Sports Med. 2012; 40 (8): 1814-23 doi: 10.1177/0363546512449321
13. Деев Р.В., Цупкина Н.В., Бозо И.Я. и др. Тканеинженерный эквивалент кости: методологические основы создания и биологические свойства. Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. 2011; 6 (16): 62-67.

REFERENCES

1. Bolbasov E.N., Antonova L.V., Matveeva V.G. Effect of radio frequency discharge plasma on surface properties and biocompatibility of polycaprolactone matrices. Biomedical chemistry. 2016; 62 (1): 56-63. doi: 10.18097/PBMC20166201056 (in Russian).
2. Kuznetsova D.S., Timashev P.S., Bagratashvili V.N., Zagaynova E.V. Scaffold- and Cell System-Based Bone Grafts in Tissue Engineering (Review). Sovremennye tehnologii v medicine 2014; 6(4): 201–212. (in Russian)
3. Chan B.P., Leong K.W. scaffolding tissue engineering: general approaches and tissue- specific considerations. Eur Spine J. 2008; 17 (Suppl 4): 467 – 479:
4. Aleksandrova S.A., Nashekina Yu.A., Tsupkina N.V. Metodologicheskie podkhody sozdaniya tkaneinzhenernykh konstrukciy dlya vosstanovleniya defectov kostnoy tkani (opyt Instituta of Cytologii RAN). Kletochnye culture. 2016; 32: 95-104. (in Russian)
5. Kirilova I.A., Sharkeev Yu.P., Nikolaev S.V. Physicomechanical properties of the extracellular matrix of a demineralized bone. AIP Conference Proceedings. 2016; 1760 (1): 020027. doi <https://doi.org/10.1063/1.4960246>
6. Vakhrushev I.V., Antonov E.N., Popova A.V. Razrabotka tkaneinzhenernykh implantyov dlya regeneracii kostnoy tkani na osnove polylactoglycolyidnykh scaffoldov novogo pokoleniya I multipotentnykh mezenkhimalnykh stvolovykh kletok pulpy molochного zuba. Kletochnye tekhnologii v biologii I medicine. 2012; 1: 29-33. (in Russian)
7. Torgomyan A.L., Gambaryan A.K., Asratyan A.A., Hudaverdyan D.N. Sovremennye metody vosstanovleniya sustavnogo gialinovogo hryashcha pri osteoartrite. Medicinskaya nauka Armenii NAN RA. 2014; LIV(1): 23- 37 (in Russian)
8. Behrens P., Ehlers E.M., Kochermann K.U., Rohvedel J., Russlies M., Plotz W. New therapy procedure for localized cartilage defects. Encouraging results with autologous chondrocyte implantation. MMW Fortschr. Med., 1999, 141: 49-51.
9. Kopelev P.V., Naschekina Y.A., Alexandrova S.A., Evaluation of the viability of rabbit chondrocytes in culturation on polylactic scaffolds intended for tissue engineering of cartilaginous tissue. BIT. 1 (2); 31-35. (in Russian)
10. Sovetnikov N.N., Kal'sin V.A., Konoplyanikov M.A., Muhanov V.V. Kletochnye tekhnologii i tkanevaya inzheneriya v lechenii defectov sustavnoj poverhnosti. Klinicheskaya praktika. 2013; 1: 52-66. (in Russian)
11. Sergeeva N.S., Komlev V.S., Barinov S.M. i dr. EHvolyuciya vzglyadov na materialy, prednaznachennye dlya zameshcheniya kostno-hryashchevykh defectov. Biotekhnologiya: sostoyanie i perspektivy razvitiya: materialy VIII Moskovskogo Mezhdunarodnogo Kongressa. ZAO «EHkspo-biohim-tekhnologii», RHTU im. D.I. Mendeleeva. 2015. (in Russian)
12. Pallante A.L., Chen A.C., Ball S.T. et al. The in vivo performance of osteochondral allografts in the goat is diminished with extended storage and decreased cartilage cellularity. Am. J. Sports Med. 2012; 40 (8): 1814-23 doi: 10.1177/0363546512449321
13. Deev RV., Tsupkina N.V., Bozo I.Ya. Tkaneinzhenernyy ekvivalent kosti: metodologicheskie osnovy sozdaniya I biologicheskie svoystva. Kletochnaya transplantologiya I tkanevaya inzheneriya. 2011; 6 (16): 62-67. (in Russian)

Для цитирования: Е.И. Щелкунова, А.А. Ворopaева, А.В. Корель, Д.А. Майер, В.Т. Подорожная, И.А. Кирилова. Заселение деминерализованного костного матрикса клетками хондрогенного ряда. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2018; 7 (2): 102-111. DOI: 10.17802/2306-1278-2018-7-2-102-111

To cite: E.I. Shchelkunova, A.A. Voropaeva, A.V. Korel, D.A. Mayer, V.T. Podorognaya, I.A. Kirilova. Seeding of the demineralized bone matrix with chondrogenic cells. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2018; 7 (2): 102-111. DOI: 10.17802/2306-1278-2018-7-2-102-111



УДК 616.12-007-053.1-008.313:54.01]-053.2

DOI 10.17802/2306-1278-2018-7-2-112-120

СОДЕРЖАНИЕ ЭССЕНЦИАЛЬНЫХ И УСЛОВНО ЭССЕНЦИАЛЬНЫХ ХИМИЧЕСКИХ ЭЛЕМЕНТОВ В ИНТРАОПЕРАЦИОННЫХ БИОПТАТАХ ДЕТЕЙ С ВРОЖДЕННЫМИ ПОРОКАМИ СЕРДЦА И АРИТМИЕЙ

А.В. Дубовая¹ ✉, Г.Э. Сухарева²

¹Государственная образовательная организация высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», пр-т Ильича, 16, Донецк, 83003; Институт неотложной и восстановительной хирургии имени В.К. Гусака, пр-т Ленинский, 47, Донецк, 83000;

²Медицинская академия имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского», бульвар Ленина, 5/7, Симферополь, Республика Крым, Российская Федерация, 295051

Основные положения

- Полученные доказательства наличия прямой сильной корреляционной зависимости между концентрацией эссенциальных и условно эссенциальных химических элементов в тканях кардиоваскулярной системы и в волосах подтверждают возможность использования волос как биосубстрата, который объективно отражает содержание данных химических элементов в тканях сердца и сосудов.
- Полученные результаты, указывающие на дефицит эссенциальных и условно эссенциальных химических элементов в организме детей с врожденными пороками сердца и нарушениями ритма, могут быть использованы при разработке комплексных мероприятий по ведению данной категории пациентов.

Актуальность

Несмотря на многочисленность проводимых исследований, особенно в последнее десятилетие, до настоящего времени ряд аспектов этиопатогенеза, лечения и реабилитации детей с нарушением ритма сердца (НРС) остаются не изученными. В поиске возможных путей решения ряда задач нами было обращено внимание на существенную значимость химических элементов (ХЭ) в обеспечении деятельности сердечно-сосудистой системы.

Цель

Оценить содержание и выявить взаимосвязь между концентрацией эссенциальных и условно эссенциальных химических элементов в волосах и в интраоперационных биоптатах детей с ВПС и аритмией.

Материалы и методы

Обследованы 55 детей (34 мальчика и 21 девочка) в возрасте от 6 до 17 лет с различными видами НРС и ВПС. Определено содержание 15 эссенциальных ХЭ (кальций, калий, магний, натрий, фосфор, сера, хром, медь, железо, йод, кобальт, марганец, молибден, селен, цинк) и 3 условно эссенциальных ХЭ (бор, кремний, ванадий) в волосах и в интраоперационных биоптатах детей с ВПС методами атомно-эмиссионной спектрометрии в индуктивно-связанной плазме и атомно-абсорбционной спектрометрии с электротермической атомизацией. Обработку результатов исследования проводили методами вариационной и альтернативной статистики с использованием лицензионного программного пакета «MedStat».

Результаты

По результатам проведенного спектрального многоэлементного анализа интраоперационных биоптатов тканей сердца и магистральных сосудов выявлен дефицит эссенциальных ХЭ (K, Mn, Se, Cr, P, Co, S, Cu, Na, Mo) и условно эссенциального микроэлемента Si. Доказана прямая сильная корреляционная зависимость между содержанием эссенциальных ХЭ (K, Mn, Se, Cr, Co) и условно эссенциального ХЭ Si в волосах и тканях сердца у детей с ВПС и НРС.

Заключение

Выявленный дефицит эссенциальных ХЭ калия, марганца, селена, хрома, фосфора, кобальта, серы, меди, натрия, молибдена и условно эссенциального микроэлемента кремния, доказанная прямая сильная корреляционная зависимость между содержанием калия, марганца, селена, хрома, кобальта и кремния в волосах и тканях сердца у детей с ВПС и НРС подтверждает информативность использования данного биосубстрата для оценки содержания ХЭ в организме.

Для корреспонденции: Дубовая Анна Валериевна, тел. +380997903356, e-mail: dubovaya_anna@mail.ru, адрес: 83003, Донецк, пр. Ильича, 16

Corresponding author: Dubovaya Anna V., tel. +380997903356, e-mail: dubovaya_anna@mail.ru, address: 83003, Donetsk, 16, Ilich pr.

Ключевые слова Дети • Интраоперационный биоптат • Аритмия • Врожденный порок сердца

Поступила в редакцию: 26.01.18; поступила после доработки: 19.03.18, 30.04.18; принята к печати: 03.05.18

LEVELS OF ESSENTIAL AND CONDITIONALLY ESSENTIAL NUTRIENTS
IN THE INTRAOPERATIVE BIOPSY SPECIMENS OF CHILDREN WITH
CONGENITAL HEART DISEASE AND HEART RHYTHM DISORDERS

A.V. Dubovaya¹✉, G.E. Sukhareva²

¹M. Gorky Donetsk National Medical University, Ilichev pr., 16, Donetsk, 83003; K. Gusk Institute of Emergency and Reconstructive Surgery, Leninski pr., 47, Donetsk, 83000; ²S.I. Georgievsky Medical Academy of Vernadsky CFU, Lenin Av., 5/7, Simferopol, Republic of Crimea, Russian Federation, 295051

Highlights

- The direct strong correlation between the levels of essential and conditionally essential nutrients in the cardiovascular tissues has been determined. Hair may be used as a biosubstrate, which objectively reflects their levels in the cardiovascular tissues.
- The obtained findings proving the deficit of essential and conditionally essential nutrients in the body of children with congenital heart disease and heart rhythm disorders may be used for the development of advanced treatment approaches to this group of patients.

ORIGINAL STUDIES

Background	Despite recent numerous studies, etiopathogenesis, treatment and rehabilitation of children with heart rhythm disorders haven't been studied well. We paid attention to the significant impact of mineral nutrients on cardiac activity, while addressing to the viable solutions.
Aim	To measure the levels of essential and conditionally essential mineral nutrients and to determine any relationships between their concentrations in hair and in the intraoperative biopsy specimens obtained from children with congenital heart disease and heart rhythm disorders.
Methods	55 children (34 boys and 21 girls) aged 6 to 17 years with different heart rhythm disorders and congenital heart disease were included in the study. Levels of 15 essential mineral nutrients (calcium, potassium, magnesium, sodium, phosphorus, sulfur, chromium, copper, iron, iodine, cobalt, manganese, molybdenum, selenium, zinc) and 3 conditionally essential nutrients (boron, silicon, vanadium) were measured in hair and in the intraoperative biopsy specimens obtained from children with congenital heart disease using inductively coupled plasma atomic emission spectrometry and electrothermal atomization atomic absorption spectrometry. The results of the study were processed using variational and alternative statistic methods with the commercially available software «MedStat».
Results	The lack of essential nutrients (K, Mn, Se, Cr, P, Co, S, Cu, Na, Mo) and conditionally essential mineral, Si, in the intraoperative biopsy specimens of the heart and great arteries has been found. The direct strong correlation between the levels of essential (K, Mn, Se, Cr, Co) and conditionally essential (Si) minerals in hair and heart tissues of children with congenital heart disease and heart rhythm disorders has been determined.
Conclusion	The deficit of essential (potassium, manganese, selenium, chromium, phosphorus, cobalt, sulfur, copper, sodium, molybdenum) and conditionally essential (silicon) mineral nutrients, and the direct strong correlation between their levels in hair and heart tissues of children with congenital heart disease and heart rhythm disorders allows using hair as a biosubstrate, which is highly informative for the measurement of nutrients in the human body.
Keywords	Children • Intraoperative biopsy specimen • Heart rhythm disorder • Congenital heart disease

Список сокращений

АТФ – аденозинтрифосфорная кислота
ВПС – врожденный порок сердца
МС – магистральный сосуд

НРС – нарушение ритма сердца
ХЭ – химический элемент

Введение

Нарушения ритма сердца (НРС) у детей остаются актуальной междисциплинарной медицинской и социальной проблемой во всем мире вследствие значительной распространенности, возможного сохранения, а в ряде случаев прогрессирования в последующие возрастные периоды, фатальности жизнеугрожающих состояний [1 – 3]. Несмотря на многочисленность проводимых исследований, особенно в последнее десятилетие, до настоящего времени ряд аспектов этиопатогенеза, лечения и реабилитации детей с аритмией остаются не изученными [4 – 6]. В поиске возможных путей решения ряда задач нами было обращено внимание на существенную значимость химических элементов (ХЭ) в обеспечении деятельности сердечно-сосудистой системы [7 – 10]. В предыдущих наших исследованиях было выявлено, что дети с аритмией статистически значимо чаще ($p < 0,05$) в сравнении со здоровыми сверстниками имели дефицит эссенциальных (кальций, калий, магний, натрий, фосфор, сера, хром, медь, железо, йод, кобальт, марганец, молибден, селен, цинк) и условно эссенциальных (бор, кремний, ванадий) ХЭ. Показатель средней концентрации всех эссенциальных и условно эссенциальных ХЭ у пациентов с НРС был ниже в сравнении с контрольной группой, достигая статистической значимости по калию, марганцу, селену, хрому, йоду, фосфору, кобальту, натрию, молибдену [11]. Полученные данные явились основанием для определения этих ХЭ в интраоперационных биоптатах детей с врожденными пороками сердца (ВПС) и аритмией.

Цель исследования: Оценить содержание и выявить взаимосвязь между концентрацией эссенциальных и условно эссенциальных химических элементов в волосах и в интраоперационных биоптатах детей с ВПС и аритмией.

Материалы и методы

Статья отвечает принципам Хельсинкской декларации, принятой Генеральной ассамблеей Всемирной медицинской ассоциации (с изменениями от 2013 г.), Конвенции Совета Европы о правах человека и биомедицине (1997), соответствующим положениям ВОЗ, Международного совета медицинских научных обществ, Международного кодекса медицинской этики (1983 г.), полностью исключает ограничение интересов пациента и нанесение вреда его здоровью. Дизайн исследования одобрен ЛЭК учреждения. Перед включением в ис-

следование все законные представители (опекуны) детей с ВПС дали письменное информированное согласие.

Обследованы 55 детей (34 мальчика и 21 девочка) в возрасте от 6 до 17 лет (средний возраст – $9,5 \pm 3,2$ года) с различными видами НРС и ВПС, диспансерное наблюдение и оперативная коррекция порока у которых были проведены в отделении детской кардиохирургии и реабилитации Института неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака. У 10 (18,2%) пациентов диагностированы обструктивные пороки левого сердца, у 9 (16,3%) больных – обструктивные пороки правого сердца, у 15 (27,3%) детей – шунтовые пороки с перегрузкой правого желудочка, у 21 (38,2%) больного – шунтовые пороки с перегрузкой левого желудочка. НРС были представлены суправентрикулярной и желудочковой экстрасистолией, синдромом слабости синусового узла, хронической непароксизмальной тахикардией, пароксизмальной суправентрикулярной тахикардией, синоаурикулярной блокадой, атриовентрикулярной блокадой I-II степени. Определено содержание 15 эссенциальных ХЭ (кальций, калий, магний, натрий, фосфор, сера, хром, медь, железо, йод, кобальт, марганец, молибден, селен, цинк) и 3 условно эссенциальных ХЭ (бор, кремний, ванадий) в волосах и в интраоперационных биоптатах детей с ВПС методами атомно-эмиссионной спектроскопии в индуктивно-связанной плазме и атомно-абсорбционной спектроскопии с электротермической атомизацией на масс-спектрометре «ICPE-9000 Plasma Atomic Emission Spectrometry» («Shimadzu», Япония). Забор 81 биоптата был осуществлен интраоперационно во время хирургической коррекции ВПС у 55 детей с НРС: аорта ($n = 17$), место коарктации аорты ($n = 20$), стенка предсердия ($n = 13$), миокард ($n = 9$), межпредсердная перегородка ($n = 9$), перикард ($n = 7$), клапан легочной артерии ($n = 3$), стенка легочной артерии ($n = 2$), артериальный проток ($n = 1$). У всех детей выполнено первичное кардиохирургическое вмешательство, пациенты с повторными операциями на сердце в исследование не включались.

Обработку результатов исследования проводили методами вариационной и альтернативной статистики с использованием лицензионного программного пакета «MedStat». Для проверки распределения данных на нормальность использовали критерий χ^2 и тест Шапиро-Уилка. Учитывая, что анализируемые признаки подчинялись закону нормаль-

ного распределения, рассчитывали среднее арифметическое значение показателя (М), стандартную ошибку среднего (m); для сравнения количественных признаков использовали критерий Стьюдента (р); для оценки наличия корреляционной зависимости между признаками рассчитывали коэффициент корреляции Пирсона. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимался равным 0,05.

Результаты

По результатам проведенного спектрального многоэлементного анализа интраоперационных биоптатов тканей сердца и магистральных сосудов (МС) выявлен дефицит эссенциальных ХЭ (К, Мн, Se, Cr, Р, Со, S, Cu, Na, Мо) и условно эссенциального микроэлемента Si, что представлено в Табл. 1.

Как свидетельствуют результаты исследования, представленные в Табл. 1, в локусе мальформации у детей с ВПС средняя концентрация всех эссенциальных и условно эссенциальных ХЭ была ниже (статистически значимо калия, марганца, селена, хрома, фосфора, кобальта, натрия, молибдена, кремния), чем в неизменной области сердца. Доказано, что ионы К⁺ и Na⁺ принимают непосредственное участие в возникновении потенциала действия, нарушение образования или проведения которого может лежать в основе аритмии [7]. Двух-

валентные катионы Мn²⁺ в числе прочих (Fe²⁺, Zn²⁺, Р²⁺ и V²⁺) определяют вход Са²⁺ в кардиомиоцит. При дефиците селена уменьшается количество миозина, из которого под действием Са²⁺ образуется актомиозин. Актомиозин, обладая АТФ-азной активностью, в присутствии Са²⁺ и Mg²⁺ гидролизует АТФ и обеспечивает энергией сокращение мышцы, то есть систолу сердца. Учитывая вышеизложенное, можно предположить роль данных ХЭ в этиопатогенезе нарушений ритма сердца у обследованных детей.

Следующим этапом исследования было определение корреляционной зависимости с использованием коэффициента корреляции Пирсона между концентрацией эссенциальных и условно эссенциальных ХЭ в тканях сердца и волосах детей с ВПС и НРС.

Результаты анализа корреляционной зависимости между концентрацией калия в тканях сердца и волосах детей с ВПС и НРС представлены в Табл. 2.

Согласно данным Табл. 2, установлено наличие прямой сильной корреляционной зависимости между концентрацией эссенциального ХЭ калия в локусе мальформации и в неизменной области сердца (r = + 0,924), в локусе мальформации и в волосах (r = + 0,871). Полученные данные свидетельствуют о возможности использования волос как биосубстрата, который объективно отражает содер-

ОРИГИНАЛЬНЫЕ
ИССЛЕДОВАНИЯ

Таблица 1. Концентрация эссенциальных и условно эссенциальных ХЭ в интраоперационных биоптатах тканей сердца детей с ВПС и НРС

Table 1. Levels of essential and conditionally essential minerals in the intraoperative biopsy specimens of children with CHD and heart rhythm disorders

Название ХЭ / Mineral	Допустимая концентрация в тканях сердца и сосудов, мг/кг [12] / Reference values in heart tissues and great arteries [12]	Средняя концентрация (М±m) / Mean levels		p
		Локус мальформации / Malformation locus (n = 40)	Неизменная область сердца и МС / Normal region of the heart and GA (n = 41)	
Калий / Potassium	1,5 - 2,5	1,1±0,2	1,4±0,9	0,024
Марганец / Manganese	0,09 - 1,3	0,07±0,05	0,82±0,13	0,007
Селен / Selenium	0,07 - 0,28	0,08±0,05	0,09±0,07	0,036
Хром / Chromium	0,01 - 0,13	0,05±0,02	0,12±0,01	0,024
Фосфор / Phosphorus	1,4 - 1,6	1,2±0,1	1,3±0,2	0,043
Кобальт / Cobalt	0,01 - 0,2	0,02±0,01	0,09±0,01	0,032
Сера / Sulfur	1346 - 1849	1234±249	1632±189	0,521
Медь / Copper	2 - 6	3,42±1,36	4,35±1,39	0,514
Натрий / Sodium	1212 - 1700	1014±235	1123±276	0,032
Молибден / Molybdenum	0,05 - 0,2	0,02±0,01	0,04±0,01	0,041
Кремний / Silicon	82 - 86	79±4	81±5	0,052

Примечание: ВПС – врожденные пороки сердца, ХЭ – химический элемент, МС – магистральные сосуды.
Note: CHD – congenital heart disease, GA – great arteries.

жание эссенциального ХЭ калия в тканях сердца.

В Табл. 3 приведены результаты анализа корреляционной зависимости между концентрацией марганца в тканях сердца и волосах детей с ВПС и НРС.

Как свидетельствуют данные Табл. 3, установлено наличие прямой сильной корреляционной зависимости между концентрацией эссенциального ХЭ марганца в локусе мальформации и в неизменной области сердца ($r = + 0,778$), в локусе мальформации и в волосах ($r = + 0,835$). Полученные результаты позволяют утверждать, что выявление дефицита марганца в волосах может с высокой долей вероятности свидетельствовать о его дефиците в тканях кардиоваскулярной системы.

Результаты анализа корреляционной зависимости между концентрацией селена в тканях сердца и волосах детей с ВПС и НРС отражены в Табл. 4.

Согласно данным Табл. 4, установлено нали-

чие прямой сильной корреляционной зависимости между концентрацией эссенциального микроэлемента селена в локусе мальформации и в неизменной области сердца ($r = + 0,703$), в локусе мальформации и в волосах ($r = + 0,816$), прямой средней корреляционной зависимости между концентрацией селена в неизменной области сердца и в волосах ($r = + 0,537$). Полученные результаты подтверждают возможность использования волос как биосубстрата, который объективно отражает содержание селена в тканях сердца.

В Табл. 5 приведены результаты анализа корреляционной зависимости между концентрацией хрома в тканях сердца и волосах пациентов с ВПС и НРС.

Как свидетельствуют данные Табл. 5, установлено наличие прямой сильной корреляционной зависимости между концентрацией эссенциального ХЭ хрома в локусе мальформации и в неизменной

Таблица 2. Корреляционная зависимость между концентрацией калия в тканях сердца и волосах детей с ВПС и НРС
Table 2. Correlation between the levels of potassium in the heart tissues and hair of children with CHD and heart rhythm disorders

Показатель / Parameter	Значение корреляционного коэффициента, r / The value of the correlation coefficient, r		
	Локус мальформации / Malformation locus	Неизменная область сердца и MC / Normal region of the heart and GA	Волосы / Hair
Локус мальформации / Malformation locus	–	+ 0,924	+ 0,871
Неизменная область сердца и сосудов / Normal region of the heart and GA	+ 0,924	–	–

Примечание: ВПС – врожденные пороки сердца, НРС – нарушение ритма сердца;
Note: CHD – congenital heart disease, GA – great arteries.

Таблица 3. Корреляционная зависимость между концентрацией марганца в тканях сердца и волосах детей с ВПС и НРС
Table 3. Correlation between the levels of manganese in the heart tissues and hair of children with CHD and heart rhythm disorders

Показатель / Parameter	Значение корреляционного коэффициента, r / The value of the correlation coefficient, r		
	Локус мальформации / Malformation locus	Неизменная область сердца и MC / Normal region of the heart and GA	Волосы / Hair
Локус мальформации / Malformation locus	–	+ 0,778	+ 0,835
Неизменная область сердца и сосудов / Normal region of the heart and GA	+ 0,778	–	+ 0,649

Примечание: ВПС – врожденные пороки сердца, НРС – нарушение ритма сердца;
Note: CHD – congenital heart disease, GA – great arteries.

Таблица 4. Корреляционная зависимость между концентрацией селена в тканях сердца и волосах детей с ВПС и НРС
Table 4. Correlation between the levels of selenium in the heart tissues and hair of children with CHD and heart rhythm disorders

Показатель / Parameter	Значение корреляционного коэффициента, r / The value of the correlation coefficient, r		
	Локус мальформации / Malformation locus	Неизменная область сердца и MC / Normal region of the heart and GA	Волосы / Hair
Локус мальформации / Malformation locus	–	+ 0,703	+ 0,816
Неизменная область сердца и сосудов / Normal region of the heart and GA	+ 0,703	–	+ 0,537

Примечание: ВПС – врожденные пороки сердца, НРС – нарушение ритма сердца;
Note: CHD – congenital heart disease, GA – great arteries.

области сердца ($r = + 0,729$), в локусе мальформации и в волосах ($r = + 0,712$). Это позволяет утверждать, что выявление дефицита эссенциального микроэлемента хрома в волосах может с высокой долей вероятности свидетельствовать о его дефиците в тканях сердца.

В Табл. 6 представлены результаты анализа корреляционной зависимости между концентрацией кобальта в тканях сердца и волосах пациентов с ВПС и НРС. Установлено наличие прямой средней корреляционной зависимости между концентрацией эссенциального ХЭ кобальта в локусе мальформации и в неизменной области сердца ($r = + 0,642$), в локусе мальформации и в волосах ($r = + 0,787$), что подтверждает информативность использования волос для оценки содержания кобальта в тканях сердца.

Обращало внимание, что снижение допустимого

содержания кремния констатировано у всех детей с коарктацией аорты (16 пациентов). Это согласуется с данными Г.Н. Окуновой и соавт. [7], что в организме в наиболее высоких концентрациях кремний содержится в соединительной ткани, в том числе в стенках аорты. Результаты анализа корреляционной зависимости между концентрацией условно эссенциального ХЭ кремния в тканях сердца и волосах детей с ВПС и НРС отражены в Табл. 7.

Согласно данным Табл. 7, установлено наличие прямой средней корреляционной зависимости между концентрацией условно эссенциального ХЭ кремния в локусе мальформации и в неизменной области сердца ($r = + 0,639$), прямой сильной корреляционной зависимости между концентрацией кремния в локусе мальформации и в волосах ($r = + 0,742$), прямой средней корреляционной зависимости между концентрацией кремния в неизменной

Таблица 5. Корреляционная зависимость между концентрацией хрома в тканях сердца и волосах детей с ВПС и НРС
Table 5. Correlation between the levels of chromium in the heart tissues and hair of children with CHD and heart rhythm disorders

Показатель / Parameter	Значение корреляционного коэффициента, r / The value of the correlation coefficient, r		
	Локус мальформации / Malformation locus	Неизменная область сердца и MC / Normal region of the heart and GA	Волосы / Hair
Локус мальформации / Malformation locus	–	+ 0,729	+ 0,712
Неизменная область сердца и сосудов / Normal region of the heart and GA	+ 0,729	–	–

Примечание: ВПС – врожденные пороки сердца, НРС – нарушение ритма сердца;
Note: CHD – congenital heart disease, GA – great arteries.

Таблица 6. Корреляционная зависимость между концентрацией кобальта в тканях сердца и волосах детей с ВПС и НРС
Table 6. Correlation between the levels of cobalt in the heart tissues and hair of children with CHD and heart rhythm disorders

Показатель / Parameter	Значение корреляционного коэффициента, r / The value of the correlation coefficient, r		
	Локус мальформации / Malformation locus	Неизменная область сердца и MC / Normal region of the heart and GA	Волосы / Hair
Локус мальформации / Malformation locus	–	+ 0,642	+ 0,787
Неизменная область сердца и сосудов / Normal region of the heart and GA	+ 0,642	–	–

Примечание: ВПС – врожденные пороки сердца, НРС – нарушение ритма сердца;
Note: CHD – congenital heart disease, GA – great arteries.

Таблица 7. Корреляционная зависимость между концентрацией кремния в тканях сердца и волосах детей с ВПС и НРС
Table 7. Correlation between the levels of silicon in the heart tissues and hair of children with CHD and heart rhythm disorders

Показатель / Parameter	Значение корреляционного коэффициента, r / The value of the correlation coefficient, r		
	Локус мальформации / Malformation locus	Неизменная область сердца и MC / Normal region of the heart and GA	Волосы / Hair
Локус мальформации / Malformation locus	–	+ 0,639	+ 0,742
Неизменная область сердца и сосудов / Normal region of the heart and GA	+ 0,639	–	+ 0,576

Примечание: ВПС – врожденные пороки сердца, НРС – нарушение ритма сердца;
Note: CHD – congenital heart disease, GA – great arteries.

области сердца и в волосах ($r = +0,576$).

Клинический пример. Пациентка Л., 8 лет (ИБ №8724), которая находилась в отделении детской кардиохирургии и реабилитации ИНВХ им. В.К. Гусака с 15.01.10 г. по 07.02.2010 г. по поводу коарктации аорты, суправентрикулярной экстрасистолы. Результаты спектрального многоэлементного анализа волос до оперативной коррекции ВПС представлены на Рисунке.

Как видно из Рисунка, у девочки констатирован дефицит эссенциальных макроэлементов фосфора (в 1,25 раз ниже возрастной нормы), натрия (в 1,09 раз ниже возрастной нормы), серы (в 1,05 раз ниже возрастной нормы), кальция (в 1,02 раза ниже возрастной нормы), микроэлементов хрома (в 6,5 раз ниже возрастной нормы), марганца (в 3,14 раза ниже возрастной нормы), железа (в 2,68 раз ниже возрастной нормы), селена (в 1,43 раза ниже возрастной нормы), меди (в 1,21 раз ниже возрастной нормы), кобальта (в 1,05 раз ниже возрастной нормы), условно эссенциального микроэлемента кремния (в 1,59 раз ниже возрастной нормы). При спектральном анализе иссеченного интраоперационного биоптата стенки аорты в месте сужения определялось снижение уровня кремния в 3,4 раза, кальция – в 1,7 раза, фосфора – в 1,6 раза, меди – в 1,6 раза, кобальта – в 1,4 раза. Доказано наличие прямой сильной корреляционной зависимости между концентрацией кремния в локусе мальформации и волосах ($r = +0,782$).

Представленный клинический пример свидетельствует о наличии у ребенка с коарктацией аорты и суправентрикулярной экстрасистолой дефицита эссенциальных макроэлементов кальция и фосфора, микроэлементов меди и кобальта, условно эссенциального микроэлемента кремния в локусе мальформации и волосах. Полученные данные

дополняют результаты исследования Е. Н. Муквич и соавт. [13], доказавшей наличие прямой сильной корреляционной зависимости между концентрацией токсичных ХЭ (бария, алюминия) и потенциально токсичных ХЭ (лития, никеля, стронция, мышьяка) в тканях сердца и волосах ($r = +0,75$).

Обсуждение

Таким образом, проведенный спектральный многоэлементный анализ интраоперационных биоптатов тканей сердца и магистральных сосудов позволил установить, что у детей с ВПС и НРС в локусе мальформации средняя концентрация 15 эссенциальных ХЭ (кальций, калий, магний, натрий, фосфор, сера, хром, медь, железо, йод, кобальт, марганец, молибден, селен, цинк) и 3 условно эссенциальных ХЭ (бор, кремний, ванадий) была ниже, чем в неизменной области сердца. Полученные результаты могут свидетельствовать о возможном влиянии дефицита указанных эссенциальных и условно эссенциальных ХЭ на формирование врожденного порока сердца у обследованных детей, что согласуется с результатами исследования J. W. Barrington et al. [14]. Статистически значимые отличия получены для калия, марганца, селена, хрома, фосфора, кобальта, натрия, молибдена, кремния, непосредственно принимающих участие в возникновении и проведении потенциала действия [15], что может указывать на возможную роль этих ХЭ в этиопатогенезе нарушений ритма сердца у обследованных детей.

Наряду с выявленными особенностями содержания эссенциальных и условно эссенциальных ХЭ в тканях сердца и магистральных сосудов детей с ВПС и НРС, представлял интерес поиск неинвазивного и одновременно объективного биосубстрата, который бы достоверно отражал содержание



Рисунок. Результаты спектрального многоэлементного анализа волос Пациентки Л., 8 лет. Коарктация аорты. Суправентрикулярная экстрасистолия

Figure. Results of spectral multi-element analysis of hair obtained from Patient L., 8 years. Coarctation of the aorta. Supraventricular extrasystole

ХЭ в тканях сердечно-сосудистой системы. Полученные доказательства наличия прямой сильной корреляционной зависимости между концентрацией эссенциальных и условно эссенциальных ХЭ в тканях кардиоваскулярной системы и в волосах подтверждают возможность использования волос как биосубстрата, который объективно отражает содержание данных ХЭ в тканях сердца и сосудов. Это имеет важное значение для практического здравоохранения, поскольку волосы являются легкодоступным биологическим материалом, сбор их прост, безболезнен, не инвазивен (особенно важно по отношению к детям), они могут длительно храниться и пригодны для массовых скрининговых обследований [16]. Полученные результаты могут быть использованы при разработке комплексных мероприятий для определения тактики ведения пациентов с ВПС [17].

Заключение

По результатам спектрального многоэлементного анализа интраоперационных биоптатов тканей сердца и магистральных сосудов установлено, что у детей с ВПС и НРС средняя концентрация калия,

марганца, селена, хрома, фосфора, кобальта, натрия, молибдена, кремния в локусе мальформации статистически значимо ниже, чем в неизменной области сердца. Учитывая участие этих ХЭ в возникновении и проведении потенциала действия, можно предположить их роль в этиопатогенезе нарушений ритма сердца у обследованных детей. Результаты проведенного корреляционного анализа доказали, что концентрация эссенциальных и условно эссенциальных ХЭ в волосах объективно отражает их содержание в тканях сердца и магистральных сосудов, что подтверждает информативность использования волос в практической медицине в качестве биосубстрата, отражающего химический состав организма человека.

Конфликт интересов

А.В. Дубовая заявляет об отсутствии конфликта интересов. Г.Э. Сухарева заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Информация об авторах

Дубовая Анна Валериевна, кандидат медицинских наук, доцент Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького, Донецк.

Сухарева Галина Эриковна, доктор медицинских наук, профессор Медицинской академии имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», Симферополь, Республика Крым, Российская Федерация.

Information about authors

Dubovaya Anna V., PhD, Associate Professor, M. Gorky Donetsk National Medical University, Donetsk.

Sukhareva Galina E., PhD, Professor, S.I. Georgievsky Medical Academy of Vernadsky CFU, Simferopol, Republic of Crimea, Russian Federation.

Вклад авторов в статью

ДАВ – отбор и формирование группы наблюдения, клиническое обследование пациентов с оценкой результатов, оценка данных спектрального многоэлементного анализа волос и интраоперационных биоптатов, статистическая обработка полученных данных, написание статьи.

СТЭ – постановка цели, задач, определение программы работы, обсуждение клинического примера, написание статьи.

Authors contribution

DAV – selection and formation of the study group, clinical examination of patients with the interpretation of the obtained results, interpretation of the findings of the spectral multielement analysis of hair and the intraoperative biopsy specimens, statistical processing of the obtained data, manuscript writing.

SGE – formulation of the goal and objectives of the study, planning the research work, discussion of the clinical case, manuscript writing.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Романова Т.А., Чернявская Е.К., Гурова М.М., Рубанова Л.Е. Анализ заболеваемости системы кровообращения у детей Белгородской области за период с 2013 по 2015 годы. Актуальные вопросы теоретической и практической медицины: сборник научных трудов. 2016: 203-207.
2. Нагорная Н.В., Пшеничная Е.В., Бордюгова Е.В., Конопко Н.Н., Дубовая А.В., Четверик Н.А. и др. Анализ регистра жизнеугрожаемых заболеваний сердечно-сосудистой системы у детей Донецкой области. Вестник аритмологии. Приложение А. 2012: 95.
3. Мутафьян О.А. Неотложная кардиология детского и подросткового возраста. СПб. 2013.
4. Артюхов И.П., Галактионова М.Ю. Клинико-социальные аспекты нарушений ритма и проводимости сердца у детей. Российский педиатрический журнал. 2010; 2: 20-24.
5. Кораблева Н.Н., Макаров Л.М. Результаты суточного мониторирования ЭКГ и реопневмограммы у младенцев, перенесших очевидное жизнеугрожающее событие. Педиатрия. 2015; 1: 39-44.
6. Цыганкова Е.Р., Чупрова С.Н., Володькина В.В. Нарушения сердечного ритма у детей с патологией слуха. Вестник оториноларингологии. 2016; 81 (6): 32-36. doi: 10.17116/otorino201681632-36
7. Окунева Г.Н., Кливер Е.Э., Караськов А.М. Химические элементы и структурно-молекулярные особенности кардиомиоцитов у пациентов раннего возраста с транспозицией магистральных артерий. Патология кровообращения и кардиохирургия. 2012; 3: 13-17.
8. Решетняк О.А. Корреляционные связи между

содержанием кадмия, калия и кальция в организме и показателями сердечно-сосудистой системы спортсменов. Педагогика, психология и медико-биологические проблемы физического воспитания и спорта. 2013; 10: 68-72.

9. Alissa E.M., Ferns G.A. Heavy metal poisoning and cardiovascular disease. J. Toxicol. 2011; Article ID 870125. doi: 10.1155/2011/870125.

10. Tellez-Plaza M., Jones M.R., Dominguez-Lucas A., Guallar E., Navas-Acien A. Cadmium exposure and clinical cardiovascular disease: a systematic review. Curr. Atheroscler. Rep. 2013; 15: 356. doi: 10.1007/s11883-013-0356-2.

11. Дубовая А.В. Эссенциальные и условно эссенциальные биоэлементы у детей с нарушениями ритма сердца. Забайкальский медицинский вестник. 2017; 1: 35-43.

12. Скальная М.Г., Дубовой Р.М., Скальный А.В. Химические элементы-микронутриенты как резерв восстановления здоровья жителей России. Оренбург. 2004.

13. Муквич Е.Н., Коваль А.П., Дубовая А.В. Зависимость

между содержанием токсичных металлов в тканях сердечно-сосудистой системы и других биосубстратах детей с кардиоваскулярными мальформациями. Перинатология и педиатрия. 2015; 1 (61): 50-53.

14. Barrington J.W., Lindsay P., James D., Smith S., Roberts A. Selenium deficiency and miscarriage: a possible link. Br. J. Obstet Gynaecol. 1996; 103: 130 – 132.

15. Дошицин В.Л. Руководство по практической электрокардиографии. М.: МЕДпресс. 2015.

16. Скальный А.В. Химические элементы в физиологии и экологии человека. Москва. 2004.

17. Игишева Л.Н., Цой Е.Г., Куренкова О.В., Артамонова Г.В. Современная организация медицинской помощи новорожденным с критическими врожденными пороками сердца на дооперационном этапе. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2013; (4): 56-61. DOI:10.17802/2306-1278-2013-4-56-61

REFERENCES

1. Romanova T.A., Chernyavskaya E.K., Gurova M.M., Rubanova L.E. Analiz zabolevaemosti sistemy krovoobrashcheniya u detey Belgorodskoy oblasti za period s 2013 po 2015 gody. Aktual'nye voprosy teoreticheskoy i prakticheskoy meditsiny: sbornik nauchnykh trudov. 2016: 203-207. (in Russian)

2. Nagornaya N.V., Pshenichnaya E.V., Bordyugova E.V., Konopko N.N., Dubovaya A.V., Chetverik N.A. et al. Analiz registra zhizneugrozhaemykh zabolevaniy serdechno-sosudistoy sistemy u detey Donetskoy oblasti. Vestnik aritmologii. Prilozhenie A. 2012: 95. (in Russian)

3. Mutaфyаn O.A. Neotlozhnaya kardiologiya detskogo i podrostkovogo vozrasta. Sankt-Peterburg; 2013. (in Russian)

4. Artyukhov I.P., Galaktionova M.Yu. Kliniko-sotsial'nye aspekty narusheniy ritma i provodimosti serdtsa u detey. Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal. 2010; 2: 20-24. (in Russian)

5. Korableva N.N., Makarov L.M. Rezul'taty sutochnogo monitorirovaniya EKG i reopnevmoqrammy u mladentsev, perenessikh ochevidnoe zhizneugrozhayushchee sobytie. Pediatriya. 2015; 1: 39-44. (In Russian)

6. Tsygankova E.R., Chuprova S.N., Volod'kina V.V. Cardiac rhythm disturbances in the children with hearing pathology. Vestn. Otorinolaringol. 2016; 81 (6): 32-36. (in Russian) doi: 10.17116/otorino201681632-36

7. Okuneva G.N., Kliver E.E., Karas'kov A.M. Khimicheskie elementy i strukturno-molekulyarnye osobennosti kardiomiotsitov u patsientov rannego vozrasta s transpozitsiey magistral'nykh arteriy. Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokirurgiya. 2012; 3: 13-17. (in Russian)

8. Reshetnyak O.A. Korrelyatsionnye svyazi mezhdru soderzhaniem kadmiya, kaliya i kal'tsiya v organizme i pokazatelyami serdechno-sosudistoy sistemy sportmenov.

Pedagogika, psikhologiya i mediko-biologicheskie problemy fizicheskogo vospitaniya i sporta. 2013; 10: 68-72. (in Russian)

9. Alissa E.M., Ferns G.A. Heavy metal poisoning and cardiovascular disease. J. Toxicol. 2011; Article ID 870125. doi: 10.1155/2011/870125.

10. Tellez-Plaza M., Jones M.R., Dominguez-Lucas A., Guallar E., Navas-Acien A. Cadmium exposure and clinical cardiovascular disease: a systematic review. Curr. Atheroscler. Rep. 2013; 15: 356. doi: 10.1007/s11883-013-0356-2.

11. Dubovaya A.V. Essentsial'nye i uslovno essentsial'nye bioelementy u detey s narusheniyami ritma serdtsa. Zabaykal'skiy meditsinskiy vestnik. 2017; 1: 35-43. (in Russian)

12. Skal'naja M.G., Dubovoj R.M., Skal'nyj A.V. Himicheskie jelementy-mikronutrienty kak rezerv vosstanovleniya zdorov'ja zhitelej Rossii. Orenburg. 2004. (in Russian)

13. Mukvich E.N., Koval' A.P., Dubovaya A.V. Zavisimost' mezhdru soderzhaniem toksichnykh metallov v tkanyakh serdechno-sosudistoy sistemy i drugikh biosubstratakh detey s kardiovaskulyarnymi mal'formatsiyami. Perinatologiya i pediatriya. 2015; 1 (61): 50-53. (in Russian)

14. Barrington J.W., Lindsay P., James D., Smith S., Roberts A. Selenium deficiency and miscarriage: a possible link. Br. J. Obstet Gynaecol. 1996; 103: 130 – 132.

15. Doshchitsin V.L. Rukovodstvo po prakticheskoy elektrokardiografii. Moscow. 2015. (in Russian)

16. Skal'nyy A.V. Khimicheskie elementy v fiziologii i ekologii cheloveka. Moscow. 2004. (In Russian)

17. Igisheva L.N., Tsoi E.G., Kurenkova O.V., Artamonova G.V. The modern organization of medical care by the newborn with critical congenital heart diseases at the presurgical stage. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2013; (4): 56-61. (in Russian) doi:10.17802/2306-1278-2013-4-56-61

Для цитирования: А.В. Дубовая, Г.Э. Сухарева. Содержание эссенциальных и условно эссенциальных химических элементов в интраоперационных биоптатах детей с врожденными пороками сердца и аритмией. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2018; 7 (2): 112-120. DOI: 10.17802/2306-1278-2018-7-2-112-120

To cite: A.V. Dubovaya, G.E. Sukhareva. Levels of essential and conditionally essential nutrients in the intraoperative biopsy specimens of children with congenital heart disease and heart rhythm disorders. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2018; 7 (2): 112-120. DOI: 10.17802/2306-1278-2018-7-2-112-120



УДК 616.12-008.313.315-08-092.9

DOI 10.17802/2306-1278-2018-7-2-121-128

СОКРАТИТЕЛЬНАЯ ФУНКЦИЯ СЕРДЦА У СОБАК, ПЕРЕНЕСШИХ КЛИНИЧЕСКУЮ СМЕРТЬ НА ФОНЕ ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА И ИНТАКТНОГО СЕРДЦА

Г.В. Лисаченко, А.В. Будаев ✉, С.В. Банных

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Ворошилова 22А, Кемерово, Российская Федерация, 650056

Основные положения

- Показано, что сразу после оживления увеличение показателей системной гемоперфузии происходит за счет кратковременной активации сократительной функции сердца, а последующая депрессия сократительной функции сердца (на 3-60 мин) сопровождается снижением показателей объемной перфузии.
- Через 4-5 ч после оживления существенный вклад в развитие недостаточности кровообращения вносят нарушения ритма.
- Дальнейшее прогрессивное снижение объемной перфузии обусловлено экстракардиальными факторами.

Цель	Оценка состояния сократительной функции сердца у собак, перенесших клиническую смерть на фоне острого инфаркта миокарда и ее значение в развитии постреанимационных нарушений гемодинамики.
Материалы и методы	В опытах на 180 собаках под нембуталовым наркозом изучали состояния сократительной функции сердца и системной гемодинамики после 5-мин клинической смерти, вызванной инфарктом миокарда.
Результаты	Установлено, что у собак в раннем постреанимационном периоде после инфаркта миокарда развивались фазные изменения сократительной функции сердца с начальным ее повышением, последующим угнетением и нормализацией. Угнетение сократительной функции сердца сопровождалось снижением функционального резерва миокарда. Аналогичный характер носила и динамика восстановления системной гемоциркуляции.
Заключение	В постреанимационном периоде острого инфаркта миокарда, развивались однотипные фазные расстройства сократительной функции сердца и системной гемодинамики. При этом, сразу после оживления увеличение показателей системной гемоперфузии происходило за счет активации сократительной функции сердца. Последующее снижение показателей объемной перфузии первоначально (на 3 - 60 мин) было обусловлено депрессией сократительной функции сердца. Спустя 4 - 5 ч после оживления существенный вклад в развитие недостаточности кровообращения вносили нарушения ритма. Последующее прогрессивное снижение объемной перфузии было обусловлено экстракардиальными факторами.
Ключевые слова	Инфаркт миокарда • Постреанимационный • Изменения сократительной функции миокарда и системной гемодинамики • Функциональный резерв миокарда

Поступила в редакцию: 18.01.2018; поступила после доработки: 06.03.18; принята к печати: 11.04.18

ALTERED CONTRACTILE FUNCTION IN DOGS AFTER CLINICAL DEATH FOLLOWING ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION AND INTACT HEART

G.V. Lisachenko, A.V. Budaev ✉, S.V. Bannih

Federal State Budget Educational Institution of Higher Education «Kemerovo State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 22A, Voroshilova St., Kemerovo, Russian Federation, 650056

Для корреспонденции: Будаев Алексей Владимирович, e-mail: budaev-1965@mail.ru, тел. +7 (3842) 73-27-44; адрес: 650056, Россия, г. Кемерово, ул. Ворошилова, 22а

Corresponding author: Budaev Aleksey V., e-mail: budaev-1965@mail.ru, tel. +7 (3842) 73-27-44; address: Russian Federation, 650056, Kemerovo, 22A, Voroshilova St.

Highlights

- Immediately after recovery, the increase in the systemic hemoperfusion parameters is related to the short-term activation of the cardiac contractile function with its further depression (for 3 - 60 min), accompanied by a decrease in the volumetric perfusion parameters.
- Rhythm disturbances contributed to the development of circulatory insufficiency 4-5 h after recovery.
- The progressive reduction in the volumetric perfusion is caused by the extracardiac factors.

Aim	To assess myocardial contractile function in dogs after clinical death following acute myocardial infarction and to determine its role in the development of hemodynamic derangements after cardiopulmonary resuscitation.
Methods	180 dogs included in the experiment received pentobarbital anesthesia to assess contractile function and systemic hemodynamics after a 5-min clinical death caused by myocardial infarction.
Results	Dogs had phase changes in the myocardial contractile function with its initial increase, subsequent depression and normalization in the early postresuscitation period after myocardial infarction. Depressed cardiac contractile function was accompanied by a decrease in the myocardial functional reserve. A similar tendency was found in the restoration of systemic hemocirculation.
Conclusion	Similar phase alterations in the myocardial contractile function and systemic hemodynamics developed in the postresuscitation period of acute myocardial infarction. Immediately after recovery, the parameters of systemic hemoperfusion increased due to the activation of the cardiac contractile function. The subsequent initial (3 – 60 min) decrease in the volumetric perfusion parameters was mainly caused by the depressed cardiac contractile function. Rhythm disturbances affected on-going circulatory insufficiency 4 - 5 hours after the recovery. The subsequent progressive decrease in the volumetric perfusion was caused by the extracardiac factors.
Keywords	Myocardial infarction • Postresuscitation • Alteration in the myocardial contractile function and systemic hemodynamics • Myocardial functional reserve

Список сокращений

АД	– среднее артериальное давление, мм рт. ст.;	СО	– систолический объем, мл/кг;
ВДм	– максимальное внутрижелудочковое давление, кПа;	ЦВД	– центральное венозное давление, мм вод. ст.;
ВДр	– внутрижелудочковое давление ре- альное, кПа;	ЧСС	– частота сердечных сокращений, уд/ мин;
ИР	– индекс расслабления, условные еди- ницы;	η	– показатель работоспособности поврежденного миокарда с учетом его потенциальных возможностей в процентах от исходного;
ИС	– индекс сократимости, с ⁻¹ ;	+dP/dt	– максимальная скорость нарастания внутрижелудочкового давления, кПа/с;
КДДлж	– конечно диастолическое давление в левом желудочке, кПа;	- dP/dt	– максимальная скорость падения вну- трижелудочкового давления, кПа/с;
ОПС	– общее периферическое сопротивле- ние, (дин × с × см ⁻⁵) кПа×с×л ⁻¹ .		
СВ	– сердечный выброс, мл/кг/мин;		
Сдлж	– систолическое давление в левом желудочке, кПа;		

Введение

Инфаркт миокарда является наиболее частой причиной развития терминальных состояний [1, 2]. Несмотря на определенный успех в лечении,

существует большой разрыв между начальными и конечными результатами реанимации [3,4]. Экспериментальные данные свидетельствуют, что конечный исход реанимации зависит от характера вос-

становления системной гемодинамики в первые часы после оживления [5 - 7]. При этом установлено, что как значительное увеличение сердечного выброса, так и его снижение, в первые минуты оживления, одинаково негативно сказываются на конечных результатах реанимации. Учитывая, что возникающие в постреанимационном периоде расстройства кровообращения имеют сложный генез, представлялось целесообразным изучить роль наиболее важного из них, а именно сократительную способность миокарда [8].

Целью настоящего исследования явилось оценка состояния сократительной функции сердца у собак, перенесших клиническую смерть на фоне острого инфаркта миокарда и ее значение в развитии постреанимационных нарушений гемодинамики.

Материалы и методы

Исследование выполнено на беспородных собаках обоего пола ($n = 180$). При обращении с животными соблюдали: требованиями приказов № 1179 МЗ СССР от 10.10.1983, № 267 МЗ РФ от 19.06.2003, «Правила проведения работ с использованием экспериментальных животных», принципы Европейской конвенции (Страсбург, 1986), Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации о гуманном обращении с животными (1996) и международные правила (Guide for the Care and Use of Laboratory Animals – публикация US National Institutes of Health: NIH Publication No 85-23, ред. 1996). Работа была одобрена локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России. Животных наркотизировали внутрибрюшинным введением 5%-го раствора нембутала из расчета 40 мг/кг. С целью предупреждения свертывания крови в вену вводили гепарин из расчета 500 ед/кг массы животного.

Клиническую смерть, продолжительностью 5 мин моделировали с помощью фибрилляторной остановки сердца, которую вызывали пропусканием электрического тока (30 - 50 В 1-3 сек). В первой серии опытов ($n = 22$) клиническую смерть вызывали у животных с интактным (неповрежденным) миокардом. Во второй серии опытов ($n = 116$) клиническую смерть вызывали у животных с предварительно поврежденным миокардом - острым коронарным инфарктом миокарда, который вызывали методом скользящей лигатуры в условиях закрытой грудной клетки. Через 1 ч после затягивания лигатуры, время достаточное для формирования очага некроза в бассейне лигированной артерии, вызывали фибрилляторную остановку. Животных оживляли через 5 мин после полного прекращения кровообращения с помощью закрытого массажа сердца, дефибрилляции и искусственного дыхания в режиме умеренной гипервентиляции. Ранние показатели восстановления жизнедеятельности в разных серии

ях опытов достоверно не различались. Сердечная деятельность восстанавливалась в среднем через $2,3 \pm 0,3$ мин от начала реанимационных мероприятий, первый вдох через $1,8 \pm 0,4$ мин от возобновления сердечных сокращений, роговичные рефлексы через $5,8 \pm 0,5$ мин. Искусственное дыхание прекращали после нормализации дыхательного цикла (на 20 - 25 мин постреанимационного периода). Стимулирующие вещества в комплексе реанимационных мероприятий не применяли.

В ходе опыта оценивали характер восстановления жизненных функций организма по общепринятым тестам. В исходном состоянии, в течение первых 24 ч и до 8-х сут постреанимационного периода у животных определяли параметры сократительной функции миокарда и системной гемодинамики.

Для оценки сократительной функции сердца через левую общую сонную артерию катетеризировали левый желудочек. Катетер соединяли с приборами «Мингографом-34» (Elema, Швеция) и Н-338-8 (Zapadpribor, Russian Federation), регистрирующими кривые внутрижелудочкового давления и его первую производную, по которым рассчитывали комплекс показателей: $+dP/dt \max$ и $-dP/dt \max$ – максимальная скорость нарастания и падения внутрижелудочкового давления, кПа/с; систолическое давление в левом желудочке (СДлж), кПа; ИС – индекс сократимости (Veragut, Krayenbühl, 1965), с^{-1} ; ИР – индекс расслабления (Ф.З. Меерсон, В.И. Капелько, 1974), условные единицы; КДДлж – конечно-диастолическое давление в левом желудочке, кПа. Указанный комплекс показателей позволял оценить состояние сократительной функции миокарда [9].

Для оценки потенциальных возможностей сердца (функциональный резерв) выполнена третья серия экспериментов ($n = 8$). Функциональный резерв определяли электроманометрической регистрацией пикового систолического давления в левом желудочке в реальных условиях (внутрижелудочковое давление реальное – ВДр, кПа) и при 5-секундной полной окклюзии восходящей аорты, когда внутрижелудочковое давление достигало максимальных значений (максимальное внутрижелудочковое давление – ВДм, кПа). Окклюзию производили в условиях закрытой грудной клетки с помощью скользящей лигатуры в исходном периоде и в течение первых 24 ч постреанимационного периода острого инфаркта миокарда. Для более четкой характеристики функционального резерва сердца использовали коэффициент η [10], который рассчитывали по формуле:

$$\eta\% = \frac{D_2^2}{\kappa D_2^2} \cdot 100$$

где: D_2 – максимальное внутрижелудочковое давление поврежденного миокарда;

ного миокарда с учетом его потенциальных возможностей в процентах от исходного;

Для оценки системной гемодинамики определяли комплекс показателей: сердечный выброс (СВ), систолический объем сердца (СО), частоту сердечных сокращений (ЧСС), среднее артериальное давление (АД), центральное венозное давление (ЦВД), общее периферическое сопротивление (ОПС). Сердечный выброс (СВ, мл/кг/мин) определяли методом термодилуции [11]. Мониторирование АД (мм рт. ст.), ЧСС (уд/мин) и ЦВД (мм вод. ст.) выполняли с помощью «Мингографа-34». Рассчитывали $CO=CB/ЧСС$, мл/кг и ОПС:

$$ОПС = \frac{АД \times 1332 \times 60}{МОК} = \frac{(дин \times с \times см^{-5})}{кПа \times с \times л^{-1}}$$

С целью учета влияния на изучаемые параметры длительной фиксации и локального повреждения миокарда (инфаркт) было выполнено 2 контрольные серии экспериментов. В первой серии изучаемые параметры определяли у животных при фиксации с интактным миокардом ($n = 17$), а во второй – с острым коронарогенным инфарктом миокарда ($n = 17$).

Статистическая обработка материалов и расчеты проведены с использованием пакета компьютерных программ Statistica 6.0 [12]. Для количественных признаков вычисляли групповые показатели суммарной статистики – среднюю арифметическую величину (M) и величину стандартного отклонения (m). В случае нормального распределения признака использовали t -критерий Стьюдента. При отсутствии нормального распределения использовали непараметрические критерии Манна-Уитни и Вилкоксона. Для межгруппового сравнения качественных показателей использовали критерий χ^2 . Различие между группами имело статистическую значимость при $p \leq 0,05$.

Результаты

Данные о сократительной функции сердца в постреанимационном периоде у животных с поврежденным (инфаркт) и интактным миокардом представлены в Табл. 1*. Полученные результаты свидетельствуют, что в постреанимационном периоде инфаркта миокарда изменения сократительной активности сердца носили фазный характер.

В первую минуту после оживления возрастала максимальная скорость сокращения и расслабления миокарда. Суммарный прирост был незначителен (22 – 29%) и кратковременен, и уже к 3 мин оба показателя резко снижались. Так, максимальная скорость сокращения падала на $52,0 \pm 2,8\%$, а скорость расслабления на $60,0 \pm 2,6\%$. Такое значительное угнетение сократительной способности миокарда продолжалось в течение 15 мин постреанимационного периода, после чего намечалась тен-

денция к ее постепенному увеличению. Спустя 2 ч. показатели сократимости относительно стабилизировались, но оставались ниже исходных на 28,9%. Окончательной нормализации показателей сократимости не происходило даже спустя 8 сут. после реанимации.

После возобновления сердечных сокращений систолическое давление в левом желудочке (СДлж) незначительно и в течение короткого промежутка времени (1 мин) повышалось, затем резко падало. Наиболее значительное снижение СДлж (на 37 – 44%) происходило на 3 – 15 мин. постреанимационного периода. В последующем (30 – 60 мин) намечалась тенденция к его постепенному повышению. Через 2 ч. СДлж стабилизировался на уровне около 80% от исходного, мало меняясь до конца 1 сут. после оживления. Спустя 8 сут СДлж полностью нормализовалось.

В постреанимационном периоде развивались фазные изменения индекса сократимости (ИС) и индекса расслабления (ИР), интегрально характеризующих процессы сокращения и расслабления в миокарде (Табл. 1*). В 1 мин после оживления ИС и ИР кратковременно и незначительно возрастали (на 12 – 17%), и уже к 3 мин резко снижались. Наиболее выраженная депрессия ИС и ИР отмечалась с 3 по 10 мин постреанимационного периода. Относительная стабилизация ИС и ИР наступала через 1 ч, но при этом их значения не достигали исходного уровня. В последующем (2 – 24 ч.) они мало менялись. При общей одинаковой направленности изменений ИС и ИР процессы расслабления в миокарде страдали в большей степени, чем сокращения. Эта закономерность прослеживалась в период максимального угнетения сократительной функции сердца и при ее относительной стабилизации. Так, если через 5 мин. после оживления ИС снижался на $34,0 \pm 2,3\%$, то ИР на $52,0 \pm 2,0\%$ ($p \leq 0,05$), а через 9 ч. ИС и ИР уменьшались на $16,0 \pm 2,1\%$ и $43,0 \pm 2,0\%$ соответственно ($p \leq 0,05$).

Конечное диастолическое давление (КДДлж) в первые минуты после оживления увеличивалось в несколько раз. В дальнейшем оно снижалось, достигая к 2 – 3 ч. постреанимационного периода исходного уровня. В последующем КДДлж изменялось незначительно, а через 1 сут несколько возрастало.

Результаты оценки функциональных резервов миокарда в постреанимационном периоде представлены в Табл. 2*. Первое определение максимального внутрижелудочкового давления (ВДм) проводили на 15 мин постреанимационного периода. Это было обусловлено тем, что окклюзия восходящей аорты в более ранние сроки после оживления приводила к необратимой остановке сердца и гибели животных. Вероятно, это связано с тем, что миокард в это время функционировал в неустой-

* см. приложение к статье

чивом режиме и дополнительная нагрузка (окклюзия аорты) являлась для него чрезмерной, превышающей его потенциальные возможности. В постреанимационном периоде как внутрижелудочковое давление реальное (ВДр), так и максимальное (ВДм) снижались. Наиболее выраженное их падение происходило в течение 1 ч после оживления, когда ВДр уменьшалось на 34 – 35%, а ВДм на 23 – 25%. В последующем намечалась тенденция к их восстановлению, а к 3 ч они стабилизировались и до конца 1 сут. после оживления оставались на уровне 80% от исходного.

Расчет показателя потенциальной сократительной способности миокарда (η) позволил установить (Табл. 2*), что функциональный резерв левого желудочка в постреанимационном периоде уменьшался. Максимальное снижение развивалось в течение 1 ч после оживления, когда η составляла 56 – 59% от исходного. После незначительного повышения функциональный резерв левого желудочка стабилизировался на уровне 61 – 66% от исходного и не менялся до конца 1 сут. постреанимационного периода.

У животных, перенесших клиническую смерть в условиях интактного (локально неповрежденного) миокарда, после возобновления сердечных сокращений увеличивались максимальная скорость сокращения и расслабления, СДлж, ИС и ИР (Табл. 1*). Эти изменения носили кратковременный характер, и уже к 3 мин после оживления все показатели резко снижались. Максимальное угнетение сократительной активности миокарда развивалось с 3 по 15 мин постреанимационного периода, после чего начиналось ее постепенное восстановление. Спустя 1 – 2 ч показатели, характеризующие сократительную функцию сердца, относительно стабилизировались на уровне ниже исходных, не изменяясь в течение последующего периода наблюдения.

В контрольных сериях экспериментов (Табл. 3*) установлено, что длительная фиксация здоровых животных не вызывала достоверных изменений сократительной активности миокарда. Во время 24-часовой коронароокклюзии происходило снижение максимальной скорости сокращения и расслабления, СДлж, ИС и ИР, но степень их падения была достоверно ниже, чем у собак, перенесших клиническую смерть в условиях инфаркта миокарда. Это позволило считать, что нарушение сократительной функции миокарда в постреанимационном периоде острого инфаркта обусловлено, в основном, перенесенной клинической смертью и усугублялось предварительным локальным повреждением (инфарктом) сердца.

Таким образом, в постреанимационном периоде у животных с поврежденным (инфаркт) и неповрежденным миокардом развивались принципиально однотипные фазные изменения сократительной функции сердца с начальным ее повышением, после-

дующим угнетением и нормализацией. Угнетение сократительной функции сердца сопровождалось снижением функциональных резервов миокарда.

Вместе с тем у собак с инфарктом миокарда возникали более глубокие нарушения сократительной функции сердца. Так, если у собак с инфарктом миокарда через 5 мин после оживления максимальная скорость сокращения снижалась на $59,0 \pm 2,4\%$, а расслабления на $64,0 \pm 2,3\%$, то у животных с интактным сердцем на $43,0 \pm 4,9\%$ и $48,0 \pm 4,1\%$ соответственно ($p \leq 0,05$). Также у животных в постреанимационном периоде инфаркта миокарда замедлялись темп и степень нормализации сократительной функции сердца. В этих условиях постреанимационные изменения системной гемодинамики у животных с инфарктом миокарда носили фазный характер с начальной гиперперфузией, последующей гипоперфузией и постепенной ее нормализацией (Табл. 4*). При этом сразу после возобновления сердечных сокращений на фоне увеличения максимальной скорости сокращения и расслабления миокарда СВ увеличивался, а артериальное давление (АД) достигало исходного уровня. Возрастание СВ происходило за счет СО. Более выраженный прирост СО (на $37,2 \pm 6,0\%$) нежели СВ (на $13,2 \pm 6,0\%$) был обусловлен достоверным ($p \leq 0,05$) уменьшением ЧСС. После непродолжительного (несколько минут) увеличения СВ падал ниже исходного уровня. В результате этого в условиях постгипоксического снижения сосудистого тонуса падало АД, и формировалась гипоперфузия. В последующем на протяжении 9 ч показатели объемной перфузии продолжали постепенно снижаться. При этом можно было выделить два этапа. На начальном (5 – 30 мин) происходило быстрое падение СВ, СО и АД на фоне значительного повышения ЦВД, КДД, снижения ОПС, а также снижения показателей функционального резерва миокарда (ВДр, ВДм) и потенциальной сократительной способности миокарда (η). Причем снижение ВДр, ВДм и η прогрессировало и достигло минимальных значений к 1 ч после оживления, уменьшаясь на 34 – 35%, 23 – 25% и 56 – 59% от исходного соответственно. В дальнейшем, в течение 1 – 9 ч постреанимационного периода, происходило медленное снижение СВ и СО, а АД стабилизировалось на значениях ниже исходных. Это происходило в условиях возрастающего ОПС, постепенного падения ЦВД и стабилизирующегося на исходных значениях КДД. Необходимо отметить, что спустя 4 – 5 ч после оживления возникали значительные нарушения ритма (политопные желудочковые экстрасистолы), которые несомненно усугубляли расстройства системной гемодинамики. Минимальные величины СВ и СО регистрировались спустя 6 – 9 ч после оживления, к этому времени они падали почти на 50%. Следует отметить, что прогрессивное, но мед-

* см. приложение к статье

ленное снижение СВ и СО происходило независимо от того, что после 1 ч оживления намечалась тенденция к повышению показателей функционального резерва миокарда (ВДр, ВДм) и потенциальной сократительной способности миокарда (η). Причем к 3 ч показатели ВДр и ВДм стабилизировались на уровне 80%, а показатель η на уровне 61 – 66% от исходного, мало меняясь до конца 1 сут после оживления. Таким образом, полученные данные свидетельствовали, что в постреанимационном периоде инфаркта миокарда снижение потенциального сократительного резерва сердца имели первостепенное значение в нарушениях гемодинамики лишь в начальном (5 – 30 мин) периоде развития гипоперфузионного синдрома. В дальнейшем, как показали результаты исследования, очевидно, что степень уменьшения потенциального сократительного резерва сердца (на 1/3 от исходного) не соответствовали глубине гемодинамических расстройств.

К концу 1 сут после оживления происходила относительная нормализация показателей системной гемодинамики. Отмечалось увеличение СВ и СО по сравнению с 9 ч постреанимационного периода, однако они оставались достоверно ниже исходного уровня. Наблюдалось снижение ОПС и повышение ЦВД как по сравнению с 9 ч, так и с исходным уровнем.

У животных, перенесших клиническую смерть в условиях интактного (локально неповрежденного) миокарда, после оживления развивались аналогичные фазные изменения гемодинамики (Табл. 4*).

В контрольных сериях экспериментов (Табл. 5*) установлено, что длительная (в течение 24 ч) фиксация здоровых животных вызывала незначительное (на 14 – 17%), но значимое снижение показателей объемной перфузии только в течение первых 10 ч. Остальные параметры гемодинамики изменялись незначительно. После коронароокклюзии (Табл. 5*) происходили более глубокие изменения системной гемодинамики. Причем на 7 ч и 10 ч коронароокклюзии СВ снижался на 30% по сравнению с исходным. Однако степень падения была достоверно ниже, чем у собак, перенесших клиническую смерть в условиях инфаркта миокарда. Это позволяет считать, что нарушения гемодинамики в постреанимационном периоде острого инфаркта обусловлены, в основном, перенесенной клинической смертью и усугублялись предварительным локальным повреждением (инфарктом) сердца.

Обсуждение

В постреанимационном периоде у животных с поврежденным (инфаркт) и неповрежденным миокардом развивались фазные изменения сократительной функции сердца, которые характеризовались кратковременным первоначальным

повышением, последующим резким угнетением (3 – 60 мин) сократимости миокарда и снижением его функционального резерва. Аналогичные фазные изменения отмечались в эти сроки и со стороны системного кровообращения.

Вместе с тем, у собак с инфарктом миокарда возникали более глубокие расстройства системной гемодинамики и сократительной функции сердца (Табл. 1, 4*). Так, период гиперперфузии был менее выражен, а последующее угнетение циркуляции более значительно, чем у животных с неповрежденным миокардом. Существенный вклад в формирование недостаточности кровообращения у животных с инфарктом миокарда вносили нарушения ритма (политопные желудочковые экстрасистолы), возникающие спустя 4 – 5 ч после оживления. При этом замедлялись темпы нормализации системной гемодинамики, а СВ и СО у собак с инфарктом миокарда не достигал исходного уровня даже спустя 8 сут после реанимации, тогда как у животных с интактным миокардом параметры гемодинамики восстанавливались через 1 сут. Все перечисленные особенности восстановления сократимости и гемодинамики в конечном итоге отразились на конечных результатах реанимации. При этом в группе животных с неповрежденным миокардом выжили 69,2%, а с инфарктом миокарда 31,5%, что достоверно ($P\chi^2 \leq 0,05$) меньше.

Полученные данные свидетельствовали, что в постреанимационном периоде острого коронарного инфаркта миокарда развитие гиперперфузионного синдрома обусловлено активацией сократительной функции сердца. Последующее развитие гипоперфузионного синдрома на первом этапе постреанимационного периода (3 – 60 мин) определялось депрессией сократительной функции сердца. Об этом свидетельствовало падение СВ в условиях достаточного венозного возврата (высокие ЦВД, КДД) и сниженного ОПС. Последующее прогрессивное снижение объемной перфузии (1 – 9 ч) не соответствовало степени снижения сократительной способности миокарда. Это позволило утверждать, что на данном этапе в генезе постреанимационных расстройств кровообращения кроме нарушений функции миокарда существенную роль играют и экстракардиальные факторы [2, 4].

Заключение

Таким образом, в постреанимационном периоде острого инфаркта миокарда происходили однотипные фазные расстройства сократительной функции сердца и системной гемодинамики. Они характеризовались кратковременным первоначальным повышением, последующим угнетением и постепенным восстановлением показателей сократимости миокарда и системной гемодинамики. При этом развитие первоначальной системной постреанимацион-

* см. приложение к статье

шением, последующим угнетением и постепенным восстановлением показателей сократимости миокарда и системной гемодинамики. При этом развитие первоначальной системной постреанимационной гиперперфузии происходило в условиях активации сократительной функции сердца. Последующее развитие постреанимационного гипоперфузионного синдрома определяли как кардиальные, так и экстракардиальные факторы. Причем на первом этапе формирование недостаточности кровообращения (3 - 60 мин) определялось, прежде всего, депрессией сократительной функции сердца. Спустя 4 - 5 ч. после оживления существенный вклад в формирование недостаточности кровообращения вносили также нарушения ритма (политопные желудочковые экстрасистолы). В последующем в прогрессивном снижении объемной перфузии важную роль играли экстракардиальные нарушения, среди которых ведущее значение имели водно-электролитные расстройства, приводящие к снижению ОЦК [6].

Таким образом, полученные данные могут быть использованы при разработке корректирующей терапии постреанимационных нарушений

кровообращения при остром инфаркте миокарда. Необходимо учитывать этапную значимость патогенетических факторов определяющих фазный характер расстройств гемодинамики. Так первоначальное снижение сердечного выброса (3 - 60 мин) обусловлено депрессией сократительной функции миокарда. В течение последующих 4 - 5 ч. после оживления существенный вклад в развитие недостаточности кровообращения вносят нарушения ритма. Дальнейшее прогрессирование гипоперфузионного синдрома обусловлено водно-электролитными нарушениями, ведущих в конечном итоге к гиповолемии [6].

Конфликт интересов

Г.В. Лисаченко заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.В. Будаев заявляет об отсутствии конфликта интересов. С.В. Банных заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Информация об авторах

Лисаченко Геннадий Васильевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патологической физиологии, медицинской и клинической биохимии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Кемерово, Российская Федерация.

Будаев Алексей Владимирович, доктор медицинских наук, профессор кафедры патологической физиологии, медицинской и клинической биохимии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Кемерово, Российская Федерация.

Баннных Светлана Владимировна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры патологической физиологии, медицинской и клинической биохимии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Кемерово, Российская Федерация.

Information about authors

Lisachenko Gennady V., PhD, Professor, the Head of the Department of Pathological Physiology, Medical and Clinical Biochemistry, Federal State Budget Educational Institution of Higher Education "Kemerovo State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Kemerovo, Russian Federation.

Budaev Alexey V., PhD, Professor of the of the Department of Pathological Physiology, Medical and Clinical Biochemistry, Federal State Budget Educational Institution of Higher Education "Kemerovo State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Kemerovo, Russian Federation.

Bannih Svetlana V., PhD, Associate Professor of the of the Department of Pathological Physiology, Medical and Clinical Biochemistry, Federal State Budget Educational Institution of Higher Education "Kemerovo State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Kemerovo, Russian Federation.

Вклад авторов в статью

ЛГВ – проведение эксперимента, анализ данных, написании текста статьи.

БАВ – интерпретация данных, написании текста статьи, оформление таблиц, внесение принципиальных изменений.

БСВ – написании текста статьи, одобрение окончательной версии.

Authors contribution

LGV – conduction of experiment, data analysis, writing the manuscript.

BAV – data interpretation, writing the manuscript text, editing the manuscript.

BSV – writing the manuscript.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бокерия Л.А., Ступаков И.Н., Гудкова Р.Г., Ватолин В.М. Хирургическое лечение болезней системы кровообращения в Российской Федерации (2010-2014 гг). Вестник Росздравнадзора. 2016; 1: 63-69.
2. Шальнова С.А., Конради А.О., Карпов Ю.А., Концевая А.В., Деев А.Д., Капустина А.В., и др. Анализ смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в 12 регионах Российской Федерации, участвующих в исследовании «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России». Российский кардиологический журнал. 2012; 5 (97): 6-11. doi: <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2012-5-6-11>
3. Поздняков Ю.М., Красницкий В.Б. Неотложная кардиология. М.: Бином, 2013.
4. Арутюнова Г.П. Кардиореабилитация. М.: Медпресс информ, 2013.
5. Будаев А.В., Макшанова Г.П., Лисаченко Г.В., Банных С.В., Иванова Н.А., Шалякин Л.А. Постреанимационная недостаточность кровообращения и состояние эритронов после клинической смерти, вызванной сдавлением грудной клетки. Политравма. 2015; 4: 37-45.
6. Лисаченко Г.В., Будаев А.В., Макшанова Г.П., Иванова Н.А. Водно-электролитные нарушения в постреанимационном периоде острого инфаркта миокарда и их значение в расстройствах системной гемодинамики. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний, 2016; 3: 81-90.
7. Иванова Н.А., Лисаченко Г.В., Будаев А.В. Нарушения обмена катионов и осмотического равновесия плазмы в постреанимационном периоде инфаркта миокарда. Медицина в Кузбассе. 2008; 4: 16-19.
8. Киблер Н.А., Нужный В.П., Нужный П.В., Рогачевская О.В. Насосная функция желудочков сердца у разных видов млекопитающих при электрокардио-стимуляции. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2017; 164 (10): 400-403.
9. Sheridan D.J. Editorial: Assessment of miocardial contractility in man. Cardiovascular Research. 1987; 21(9): 623-624.
10. Пауков В.С., Фролов В.А. Элементы теории патологии сердца. М.: Медицина, 1982.
11. Боровских Л.Г., Евтушенко А.Я., Мотин Г.Т. К техническому оснащению метода терморазведения. Физиологический журнал СССР. 1970; 11: 1648-1650.
12. Трухачева Н.В. Математическая статистика в медико-биологических исследованиях с применением пакета Statistica. М: ГЭОТАР Медиа, 2013.

REFERENCES

1. Bokeria L.A., Stupakov I.N., Gudkova R.G., Vatin V.M. Surgical treatment of circulatory system diseases in the Russian Federation (2010-2014). Bulletin Of Roszdravnadzor. 2016. 1. 63-69. (In Russian).
2. Shalnova S.A., Konradi A.O., Karpov Yu.A., Kontsevaya A.V., Deev A.D., Kapustina A.V., et al. Cardiovascular mortality in 12 Russian Federation regions – participants of the “Cardiovascular Disease Epidemiology in Russian Regions” study. Russ J Cardiol. 2012. 5 (97). 6-11. (In Russian).
3. Pozdnyakov Yu.M., Krasnickiy V.B. Neotlozhnaya kardiologiya. Moscow: Binom; 2013. (In Russian).
4. Arutyunov G.P. Kardioreabilitaciya. Moscow: Medpress inform; 2013. (In Russian).
5. Budaev A.V., Makshanova G.P. Lisachenko G.V. Bannih S.V., Ivanova N.A., Shalyakin L.A. Restoration of the vital activity, system, cerebral hemodynamics and the state of erythron in the postresuscitation period of clinical death, caused by the compression of the chest. Polytrauma. 2015; 4: 37-45. (In Russian).
6. Lisachenko G.V., Budaev A.V., Makshanova G.P., Ivanova N.A. Water-electrolyte disturbances postresuscitation acute myocardial infarction and their value in disorders of systemic hemodynamics. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2016; 3: 81-90. (In Russian).
7. Lisachenko G.V., Ivanova N.A., Budaev A.V. The cations exchange and plasma osmotic balance disturbances at the myocardial infarction postresuscitatorial period. Medicine in Kuzbass. 2008; 4: 16-19. (In Russian).
8. Kibler N.A., Nuzhny V.P., Nuzhny P.V., Rogachevskaya O.V. Pumping function of the ventricles of the heart in different mammalian species during electrocardiostimulation. Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2017; 164 (10): 400-403. (In Russian).
9. Sheridan D.J. Editorial: Assessment of miocardial contractility in man. Cardiovascular Research. 1987; 21(9): 623-624.
10. Paukov V.S., Frolov V.A. Elements of the theory of heart pathology. Moscow: Medicine, 1982. (In Russian).
11. Borovskih L.G., Evtushenko A.Ya., Motin G.T. K tehnikoskemu osnfscheniyu metoda termorazvedeniya. Fiziologicheskij zhurnal SSSR. 1970; 11: 1648-1650. (In Russian).
12. Truhacheva N.V. Matematicheskaya statistika v mediko-biologicheskikh issle-dovaniyah s primeneniem paketa Statistica. Moscow: GEOTAR Media, 2013. (In Russian).

Для цитирования: Г.В. Лисаченко, А.В. Будаев, С.В. Банных. Сократительная функция сердца у собак, перенесших клиническую смерть на фоне острого инфаркта миокарда и интактного сердца. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2018; 7 (2): 121-128. DOI: 10.17802/2306-1278-2018-7-2-121-128

To cite: G.V. Lisachenko, A.V. Budaev, S.V. Bannih. Altered contractile function in dogs after clinical death following acute miocardial infarction and intact heart. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2018; 7 (2): 121-128. DOI: 10.17802/2306-1278-2018-7-2-121-128

Таблица 1.
Table 1.

Показатели сократительной функции миокарда у собак в постреанимационном периоде (M±m)																
Показатели	серия	Исходные значения	1 час после окклюзии	Постреанимационный период (минуты, часы, сутки)												
				1 мин	3 мин	5 мин	10 мин	15 мин	30 мин	1 ч	2 ч	3 ч	6 ч	9 ч	24 ч	8 суток
+dP/dt max, кПа/с	ИМ	460,0±22,6	379,0±19,3*	594,0±31,6*	222,0±15,2*	190,0±11,6*	187,0±8,9*	225,0±10,6*	265,0±14,6*	270,0±15,5*	332,0±20,0*	345,0±18,2*	328,0±15,3*	346,0±17,2*	338,0±28,1*	394,0±25,7
	ИНМ	377,0±13,4	–	460,0±33,4*	241,0±40,8*	214,0±21,6*	219,0±13,3*	230,0±16,1*	281,0±23,8*	295,0±24,1*	319,0±25,8*	305,0±24,5*	330,0±32,5*	350,0±29,0	308,0±39,3*	–
-dP/dt max, кПа/с	ИМ	334,0±13,8	272,0±12,9*	396,0±25,4*	133,0±10,5*	120,0±6,1*	137,0±7,0*	170,0±8,6*	192,0±10,3*	202,0±10,9*	239,0±13,1*	255,0±13,2*	239,0±11,3*	243,0±12,6*	247,0±19,8*	276,0±25,4*
	ИНМ	273,0±12,5	–	333,0±21,8*	124,0±23,3*	124,0±23,3*	173,0±15,6*	172,0±18,0*	207,0±17,4*	211,0±18,9*	231,0±20,4*	218,0±30,0*	236,0±17,0*	244,0±28,9	235,0±20,4	–
СД лж, кПа	ИМ	22,7±0,66	21,1±0,70	23,8±1,02	13,8±0,69*	12,8±0,52*	13,0±0,45*	14,3±0,47*	16,0±0,56*	16,2±0,61*	18,2±0,64	18,7±0,55	18,5±0,50	18,5±0,52	18,1±0,75	21,3±0,97
	ИНМ	22,8±1,02	–	25,4±1,26*	16,6±2,13*	15,2±1,86*	15,7±1,38*	16,4±1,20*	17,6±1,01*	18,1±0,30*	18,7±1,14	18,7±0,92	18,7±1,50	19,7±1,38	19,7±1,38	–
ИС, с ⁻¹	ИМ	45,4±1,6	40,4±1,6	53,0±2,0*	32,9±1,2*	30,1±1,1*	30,9±1,1*	32,8±0,8*	34,5±1,0*	35,2±1,1*	36,8±1,4	38,3±1,6	36,7±1,4	38,3±1,4	38,2±2,2	43,3±2,0
	ИНМ	38,3±1,3	–	42,9±2,3*	32,3±1,5*	32,9±1,8*	31,5±1,9*	32,8±1,7*	36,1±1,6*	35,3±1,6*	35,3±1,6*	34,4±1,2*	35,0±1,1	34,6±1,6	33,8±2,0	С
ИР, условн. ед.	ИМ	13,2±0,4	11,7±0,4	15,3±0,9*	6,4±0,3*	6,3±0,3*	6,4±0,3*	7,4±0,4*	7,6±0,3*	7,7±0,5*	8,3±0,4*	7,0±0,3*	7,3±0,2*	7,6±0,3*	8,6±0,5*	10,7±0,6*
	ИНМ	10,3±0,8	–	12,5±0,9*	6,3±0,8*	6,2±0,7*	6,2±0,7*	5,9±0,8*	6,6±0,6*	7,2±0,8*	7,7±0,7*	6,8±0,6*	7,2±0,8*	7,2±0,7*	6,7±0,7*	–
КДДлж, кПа	ИМ	0,77±0,04	0,76±0,04	1,91±0,06*	1,88±0,07*	1,67±0,07*	1,45±0,06*	1,32±0,06*	0,86±0,05	0,87±0,05	0,85±0,04	0,82±0,05	0,73±0,05	0,72±0,04	0,87±0,06	0,79±0,04
	ИНМ	0,61±0,08	–	1,62±0,15*	1,72±0,32*	1,56±0,27*	1,48±0,28*	1,16±0,24*	0,81±0,14	0,60±0,11	0,53±0,14	0,50±0,15	0,51±0,09*	0,50±0,05	0,60±0,08	–

Примечание: ИМ – клиническая смерть в условиях инфаркта миокарда (n=116); ИНМ – клиническая смерть при интактном (неповрежденном) миокарде (n=22); * – $p \leq 0,05$ в сравнении с исходными данными. +dP/dt max – максимальная скорость нарастания внутрижелудочкового давления, -dP/dt max – максимальная скорость падения внутрижелудочкового давления, СД лж – систолическое давление в левом желудочке, ИС – индекс сократимости, ИР – индекс расслабления, КДДлж – конечно диастолическое давление в левом желудочке.

Таблица 2.
Table 2.

Функциональные показатели деятельности левого желудочка в постреанимационном периоде острого инфаркта миокарда (M±m)									
Показатели		Исходные значения	Постреанимационный период (минуты, часы)						
			15 мин	30 мин	1 ч	3 ч	6 ч	9 ч	24 ч
ВДр	кПа	22,1±1,1	14,5±1,3*	14,6±0,6*	14,3±0,8*	17,9±1,1*	18,4±0,8*	17,3±1,4*	16,4±0,7*
	%	100,0±5,1	66,0±4,2	66,0±1,4	65,0±4,1	81,0±4,6	83,0±3,2	78,0±5,4	74,0±4,5
ВДм	кПа	34,9±0,8	26,1±2,3*	26,8±1,6*	26,1±1,3*	28,4±1,2*	28,1±0,8*	27,2±0,7*	27,4±0,6*
	%	100,0±2,3	75,0±6,9	77,0±4,5	75,0±4,5	81,0±4,5	80,0±2,7	78,0±4,1	78,0±2,5
η%		100	56	59	56	66	65	61	62

Примечание: ВДр – внутрижелудочковое давление реальное; ВДм – максимальное внутрижелудочковое давление; η – показатель потенциальной сократительной способности миокарда, * – $p \leq 0,05$ в сравнении с исходными данными.

Таблица 3.
Table 3.

Показатели сократительной функции миокарда у собак в условиях фиксации с интактным и поврежденным (инфаркт) миокардом (M±m)							
Показатели	серия	Исходные значения	После окклюзии				
			2 ч	4 ч	7 ч	10 ч	24 ч
+dP/dt max, кПа/с	КО	460,0±48,0	368,0±27,7*	361,0±18,5*	359,0±6,5*	382,0±24,8*	381,0±22,8*
	Ф-ИМ	450,0±51,0	495,0±45,0	486,0±42,8	459,0±34,6	458,0±40,3	455,0±40,3
-dP/dt max, кПа/с	КО	331,0±26,7	249,0±27,2*	273,0±6,4*	297,0±14,5*	295,0±6,4*	281,0±17,8*
	Ф-ИМ	327,0±41,2	359,0±42,5	351,0±39,8	334,0±30,7	327,0±35,8	353,0±41,3
СД лж, кПа	КО	21,9±1,38	17,7±0,92*	18,3±0,56*	19,7±0,60*	17,8±1,16*	16,6±0,50*
	Ф-ИМ	22,3±1,16	22,2±1,51	20,8±1,44	20,7±0,92	20,7±1,25	19,4±0,61
ИС, с ⁻¹	КО	43,8±2,0	37,9±2,34*	37,8±1,10*	37,6±0,8*	37,6±1,9*	38,0±2,05*
	Ф-ИМ	41,1±3,0	40,7±2,85	42,0±3,0	40,3±2,6	40,7±2,85	40,7±2,85
ИР, условн. ед.	КО	11,4±1,0	9,1±0,9*	10,6±0,7*	9,8±0,8*	9,3±1,0*	9,3±1,0*
	Ф-ИМ	10,0±1,1	9,8±1,0	11,7±0,9	10,9±0,9	9,6±1,0	11,7±1,1
КДДлж, кПа	КО	0,64±0,04	0,69±0,03	0,67±0,02	0,59±0,02	0,59±0,02	0,71±0,03*
	Ф-ИМ	0,62±0,03	0,62±0,04	0,59±0,04	0,58±0,03	0,57±0,02	0,62±0,03

Примечание: КО – фиксация с коронароокклюзией, инфарктом миокарда (n=17); Ф-ИМ – фиксация с интактным миокардом (n=17); * – $p \leq 0,05$ в сравнении с исходными данными. +dP/dt max – максимальная скорость нарастания внутрижелудочкового давления, -dP/dt max – максимальная скорость падения внутрижелудочкового давления, СД лж – систолическое давление в левом желудочке, ИС – индекс сократимости, ИР – индекс расслабления, КДДлж – конечно диастолическое давление в левом желудочке.

Таблица 4.
Table 4.

Показатели системной гемодинамики у собак в постреанимационном периоде (М±m)																
Показатели	серия	Исходные значения	1 час после окклюзии	Постреанимационный период (минуты, часы, сутки)												
				1 мин	3 мин	5 мин	10 мин	15 мин	30 мин	1 ч	2 ч	3 ч	6 ч	9 ч	24 ч	8 суток
СВ, мл/кг/мин	ИМ	166,0±4,0	141,0±5,3*	188,0±7,1*	162,0±8,1	138,0±4,7	134,0±4,9*	125,0±4,1*	122,0±3,7*	110,0±3,6*	100,0 ±3,1*	99,0±3,4*	93,0±3,2*	93,0±4,0*	124,0±4,0*	147,0±5,1*
	ИНМ	142,0±5,6	—	195,0±9,1*	155,0±13,0	148,0±11,4	133,0±7,8	131,0±7,5	124,0±8,7	110,0±8,6*	90,0 ±6,4*	110,0±6,8*	103,0±8,0*	102,0±8,0*	139,0±9,4*	—
СО, мл/кг	ИМ	1,02±0,02	0,84±0,03*	1,40±0,07*	1,07±0,06	0,92±0,04*	0,82±0,03*	0,78±0,02*	0,76±0,02*	0,70±0,02*	0,63±0,02*	0,59±0,02*	0,52±0,02*	0,55±0,02*	0,80±0,03*	0,90±0,03*
	ИНМ	0,87±0,05	—	1,48±0,15*	1,05±0,09	0,88±0,08	0,75±0,06	0,73±0,06	0,71±0,06	0,65±0,06*	0,53±0,05*	0,58±0,04*	0,56±0,05*	0,57 ±0,05*	0,85±0,06	—
ЧСС, уд/мин	ИМ	163,0±3,7	168,0±3,9	134,0±4,7*	151,0±4,1*	150,0±3,7*	163,0±3,6	160,0±3,5	160,0±3,5	158,0±3,4	159,0±3,8	167,0±3,6	179,0±3,7*	169,0±3,5	157,0±4,2	163,0±4,8
	ИНМ	163,0±9,0	—	132,0±10,2	148,0±8,6	168,0±11,2	177,0±7,2	179,0±8,5	175,0±8,6	169,0±9,7	170,0±9,4	174,0±9,7	184,0±10,3	179,0±10,0	164,0±7,7	—
АД, кПа	ИМ	18,4±0,37	17,2±0,37	18,2±0,72	12,3±0,60*	11,1±0,43*	11,3±0,36*	12,2±0,34*	13,5±0,34*	14,4±0,35*	15,3±0,36*	16,0±0,37*	15,0±0,43*	14,5±0,43*	13,7±0,35*	17,6±0,45
	ИНМ	18,3±0,67	—	19,6±1,20*	12,7±0,87*	12,4±0,49*	11,8±0,60*	12,8±0,53*	14,1±0,49*	15,0±0,47*	16,1±0,44*	16,2±0,52*	16,9±0,90	15,2±0,90*	15,3±1,06*	—
ОПС, кПа×с×л-1	ИМ	820,0±40,0	968,0±56,0*	672,0±36,0*	561,0±28,0*	596,0±30,0*	679,0±53,0*	732,0±40,0	837,0±44,0	992,0±52,0*	1200,0±70,0*	1253,0±68,0*	1270,0±70,0*	1250,0±73,0*	732,0±48,0	860,0±66,0
	ИНМ	854,0±90,0	—	729,0±99,0	630,0±100,0*	620,0±98,0*	648,0±100,0*	679,0±94,0	785,0±120,0	923,0±90,0	1281,0±105,0*	1118,0±141,0*	970,0±102,0	986,0±103,0	520,0±116,0	—
ЦВД, кПа	ИМ	0,38±0,01	0,38±0,01	1,12±0,04*	0,96±0,04*	0,81±0,04*	0,66±0,04*	0,58±0,03*	0,48±0,02	0,36±0,02	0,33±0,02*	0,28±0,01*	0,25±0,01*	0,24±0,02*	0,44±0,02	0,39±0,02
	ИНМ	0,47±0,03	—	1,13±0,10*	0,96±0,08*	0,82±0,08*	0,67±0,06*	0,55±0,07	0,43±0,05	0,34 ±0,05	0,28±0,05*	0,28±0,04*	0,31±0,07	0,26±0,05*	0,36±0,04	—

Примечание: ИМ – клиническая смерть в условиях инфаркта миокарда (n=116); ИНМ – клиническая смерть при интактном (неповрежденном) миокарде (n=22); * – p≤0,05 в сравнении с исходными данными. СВ – сердечный выброс, СО – систолический объем, ЧСС – частота сердечных сокращений, АД – среднее артериальное давление, ОПС – общее периферическое сопротивление, ЦВД – центральное венозное давление.

Таблица 5.
Table 5.

Показатели системной гемодинамики у собак в условиях фиксации с интактным и поврежденным (инфаркт) миокардом (M±m)							
Показатели	серия	Исходные значения	После окклюзии				
			2 ч	4 ч	7 ч	10 ч	24 ч
СВ, мл/кг/мин	КО	126,0±7,3	110,0±7,6	91,0±8,3*	88,0±7,6*	89,0±6,2*	103,0±9,6*
	Ф-ИМ	122,0±4,0	117,0±6,7	110,0±5,2*	105,0±5,7*	101,0±4,5*	116,0±7,0*
СО, мл/кг	КО	0,87±0,04	0,68±0,02*	0,64±0,06*	0,57±0,07*	0,61±0,09*	0,73±0,07*
	Ф-ИМ	0,83±0,05	0,71±0,04	0,76±0,06*	0,72±0,06	0,60±0,04*	0,75±0,04
ЧСС, уд/мин	КО	145,0±8,2	162,0±9,0	142,0±9,0	154,0±9,4	147,0±12,1	141,0±14,0
	Ф-ИМ	147,0±7,7	165,0±6,2	145,0±8,1	146,0±10,8	162,0±10,1	155,0±8,6
АД, кПа	КО	17,0±0,94	16,2±0,93	16,8±0,82	16,9±0,90	15,2±0,90	15,3±0,06
	Ф-ИМ	17,9±1,01	16,8±1,05	16,0±0,69	16,5±1,03	15,9±0,81	13,9±0,59
ОПС, кПа×с×л ⁻¹	КО	810,0±70,0	980,0±70,0	1280,0±140,0*	1240,0±160,0*	1230,0±140,0*	1070,0±180,0*
	Ф-ИМ	840,0±80,0	840,0±90,0	850,0±80,0	916,0±100,0	958,0±100,0	689,0±80,0
ЦВД, кПа	КО	0,48±0,04	0,45±0,05	0,45±0,05	0,46±0,04	0,43±0,06	0,47±0,06
	Ф-ИМ	0,39±0,03	0,37±0,03	0,34±0,02	0,34±0,02	0,34±0,03	0,37±0,04

Примечание: КО – фиксация с коронароокклюзией, инфарктом миокарда (n=17); Ф-ИМ – фиксация с интактным миокардом (n=17); * – p≤0,05 в сравнении с исходными данными. СВ – сердечный выброс, СО – систолический объем, ЧСС – частота сердечных сокращений, АД – среднее артериальное давление, ОПС – общее периферическое сопротивление, ЦВД – центральное венозное давление.

УДК 616.126.3-089.843

DOI 10.17802/2306-1278-2018-7-2-129-136

КОМПЬЮТЕРНЫЕ МЕТОДЫ МОДЕЛИРОВАНИЯ ТЕЧЕНИЯ КРОВИ В ЗАДАЧАХ КАРДИОЛОГИИ И КАРДИОХИРУРГИИ

Н.А. Гейдаров ✉, К.С. Гайнуллова, О.С. Дрыгина

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Кемеровский государственный университет», ул. Красная, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650000

Основные положения

- Выделены наиболее перспективные элементы in silico анализа функциональных характеристик протезов.
- Представленный анализ приведенных подходов способен дать качественно новый набор инструментов для численного моделирования с высокой степенью воспроизведения биологических процессов.

Резюме

Обзор посвящен анализу текущего состояния и перспективам применения вычислительной гидродинамики в задачах сердечно-сосудистой хирургии. Обзор охватывает исторические аспекты и существующие достижения в разработке как самих алгоритмов, так и моделей, используемых при проведении численных исследований. В целом показано, что основные методы моделирования потоков – метод погруженной границы и метод конечных разностей позволяют решать большинство базовых поставленных задач, в т.ч. и в виде коммерчески доступных программных комплексов. Перспективой развития данного направления исследований станет более подробное моделирование процессов, сопровождающих работу медицинских устройств, в частности, наибольший интерес представляют процесс тромбообразования и эмболии. Однако современные вычислительные мощности и математический аппарат не способен в полной мере реализовать столь комплексные процессы.

Ключевые слова Протез клапана сердца • Поток • Моделирование • Компьютерная модель

Поступила в редакцию: 20.02.18; поступила после доработки: 24.04.18; принята к печати: 28.04.18

COMPUTATIONAL BLOOD FLOW SIMULATIONS IN CARDIOLOGY AND CARDIAC SURGERY

N.A. Geydarov ✉, K.S. Gainullova, O.S. Drygina

Federal State Budget Educational Institution of Higher Education «Kemerovo State University», Kemerovo,
Krasnaya, 6, Russian Federation, 650000

Highlights

- The most promising components of in silico analysis of functional properties of prostheses have been presented.
- Their development allows providing a novel set of tools for numerical modeling ensuring a high degree of reproduction of the targeted biological processes.

Abstract

The review provides the current state and benefits of the computational fluid dynamics (CFD) applications in cardiovascular surgery. The review covers the milestones of CFD and novel achievements in the development of both numerical algorithms and computational models. Basic methods of flow modeling, including immersed-boundary methods and finite-difference methods, allow solving most core tasks, even using commercially available software packages. Future research prospects of CFD are associated with detailed modeling of the pathological processes affecting functional properties of medical devices, namely thrombus formation and embolism. However, current computational and mathematical systems are limited to address fully all these processes.

Для корреспонденции: Гейдаров Назим Абульфат оглы, e-mail: geidarovn@gmail.com, тел. +7-950-570-7248, адрес: 650000, Российская Федерация, Кемерово, ул. Красная, 6

Corresponding author: Geydarov Nazim Abulfat ogly, e-mail: geidarovn@gmail.com, tel. +7-950-570-7248, address: Russian Federation, 650000, Kemerovo, 6, Krasnaya St.

Keywords

Heart valve prosthesis • Flow • Modeling • Computer model

Список сокращений

МКР — метод конечных разностей

Введение

На сегодняшний день разработка искусственных клапанов сердца неразрывно связана с использованием компьютерного моделирования, в том числе и моделирования гидродинамики [1, 2]. Основными критериями эффективности и качества данных устройств с точки зрения клинической кардиологии являются их гемодинамика, циклостойкость и реакция организма на имплантацию [3, 4]. Стоит отметить, что такие изделия устанавливают на длительный срок – 5 – 10 лет, а иногда и на всю жизнь пациента, поэтому сохранение вышеописанных характеристик должно быть заложено в дизайн уже на этапе проектирования, а оценка их изменения должна проводиться не только в краткосрочный, но и в отдаленный периоды. В связи с этим методы компьютерного моделирования стали ценным инструментом для разработчиков, так как позволили существенно сократить временные и финансовые затраты на этапе проектирования за счет ускоренного моделирования длительных процессов и возможности анализа конструкции при экстремальных (патологических) условиях [5]. Кроме того, моделирование работы искусственного клапана в организме пациента может применяться и на этапе предоперационного планирования для выбора наиболее подходящего типа протеза на основе данных инструментальных методов диагностики пациента. Такой подход позволяет спрогнозировать риски имплантации того или иного устройства и подобрать наиболее подходящую модель и типоразмер протеза.

Несмотря на быстрое развитие вычислительных мощностей и алгоритмов, применяемых для компьютерного моделирования, взаимодействие в системе «протез–жидкость» относится к сложным задачам, так как требует сопряженного расчета механики деформируемого тела, моделирования гидродинамики и взаимодействия данных процессов. Кроме того, в рамках моделирования течения жидкости через искусственный клапан сердца данный вид анализа существенно осложнен геометрией изделий и геометрией окружающих органов и тканей, необходимостью учета большого количества факторов, действующих на конструкцию, а также нелинейностью свойств, характерной для биологических тканей [6, 7]. Также стоит отметить, что кровь является жидкостью с переменной плотностью и вязкостью, а также подвержена действию

пульсового давления, что дополнительно осложняет анализ течений через протезы клапанов.

При этом выбор адекватных методов моделирования, граничных условий, качество описания физико-механических характеристик объектов и моделей их взаимодействия способны существенно повлиять на сходимость полученных результатов с натурными экспериментами и клиническими данными [8].

Искусственные клапаны сердца

Существуют два основных типа искусственных клапанов сердца – механические и биологические. Первый тип клапанов имеет в своей основе запирающий элемент небиологического происхождения, выполненный, например, из углеродистых соединений, полимеров, металла и т. д. К преимуществам механических протезов можно отнести длительный срок эксплуатации, биологическую инертность и относительную простоту изготовления и имплантации. Однако данный тип клапанов провоцирует повышенный риск тромбообразования вследствие механического разрушения форменных элементов крови, что требует пожизненного приема пациентом антикоагулянтной терапии [9, 10]. Второй тип протезов – биологические, имеют створчатый аппарат из материалов биологического происхождения: ксеноаортальных комплексов, ксеноперикардальных лоскутов или тканеинженерных конструкций [11]. Подобные клапаны лишены недостатка механических протезов, однако обладают малым сроком эксплуатации (5 – 10 лет) и требуют последующей реоперации для замены некомпетентного устройства [9, 10, 12]. Отдельным типом искусственных биологических клапанов стоит выделить устройства для малоинвазивной (транскатетерной) установки, которые служат для минимизации периоперационной травмы и снижения периода реабилитации пациента [13]. Однако данный вид протезов более требователен к геометрическим параметрам места имплантации и требует более тщательной предоперационной подготовки [14,15].

Модели для численных экспериментов

Двухмерные модели. Основы моделирования потока жидкости через искусственный клапан сердца были заложены в 1970-х годах на основе решения уравнения Навье-Стокса, которое было эф-

фактивно для двумерных, но не для трехмерных задач [16]. В этих исследованиях геометрия нативного и искусственного клапанов сердца была существенно упрощена за счет нехватки вычислительных мощностей и ограничений метода с точки зрения размерности декартовых сеток, а моделирование потока происходило без движения объектов, т.е. в условиях обтекания ригидных тел [16]. Тем не менее, в своих исследованиях Hung и Schuessler (1971) воспроизвели движение створок за счет манипулирования граничными условиями на поверхности створчатого аппарата [17]. Дальнейшие работы в данном направлении были направлены в основном на увеличение количества элементов сетки, однако в 1992 г. М. Lei с соавторами в эксперименте моделирования потока через поворотный-дисковый клапан показали, что стационарное обтекание имеет трехмерный характер, выявив несколько спиральных вихрей, распространяющихся за клапаном [18]. Таким образом, было показано, что двумерный расчет не позволяет адекватно моделировать потоки жидкости через клапан.

Трехмерные модели. Благодаря существенному развитию вычислительных мощностей в начале 90-х годов стал возможен переход к трехмерной постановке задачи моделирования потока жидкости через искусственный клапан сердца [19]. Кроме того, увеличение количества частиц, описывающих поведение жидкости, и размерности сеток позволило добиться высокой сходимости результатов с постановочными экспериментами и наиболее полно описать структуру потока. Так, в исследовании F. Hellmeier с соавторами (2017 г.), используя метод Латисса-Больцмана, смогли добиться 9,6 млн элементов для моделирования потока в условиях биологического и механического клапанов сердца в аортальной позиции (Рис. 1) [20].

Методы моделирования потока

Метод погруженной границы. Основным методом для решения задач моделирования гидродинамических процессов, связанных с биологическими объектами, является метод погруженной границы, разработанный С. Peskin в 1972 г. для моделирования потока крови вокруг клапана сердца. В своей работе С. Peskin объединил поток крови и геометрию нативного митрального клапана, закрепленного в трубке и левом желудочке [21]. М.Р. McCracken с соавторами применили данный метод расчета для искусственных клапанов [22], однако лишь для двумерной задачи. Учитывая ограниченность двумерного представления потока через клапан, в 1989 г. автор метода провел его адаптацию и для трехмерной реализации в упрощенном варианте – без учета турбулентности течения кровотока [23]. А в период 2005 – 2009 гг. группа исследователей – Griffith с соавт. – модифицировала метод погруженной границы для полноценного моделирования структуры потока через клапан сердца [24 – 26].

Методы конечных разностей. Методы конечных разностей (МКР) основаны на аппроксимации входящих в исходные дифференциальные уравнения производных их дискретными (разностными) аналогами – конечными элементами или конечными объемами. Несомненными достоинствами МКР являются высокая эффективность и простота реализации, а также наглядность процедуры дискретизации, дающая возможность построения схем высокого порядка точности. Однако эти достоинства реализуются лишь при использовании достаточно «хорошей» регулярной (структурированной) сетки – почти ортогональной и с плавно меняющимися размерами ячеек. Как следствие, подавляющее большинство приложений МКР ограничено случа-

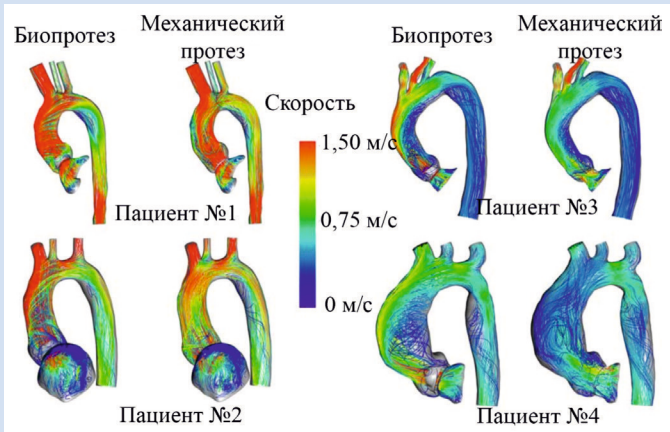


Рисунок 1. Результаты численного моделирования применения биологических и механических протезов клапана аорты в аспекте выбора тактики лечения на примере группы пациентов (опубликовано с разрешения John Wiley and Sons. Artificial Organs, T. 42, Вып. 1, стр. 9, Hemodynamic Evaluation of a Biological and Mechanical Aortic Valve Prosthesis Using Patient-Specific MRI-Based CFD, Florian Hellmeier, Sarah Nordmeyer, Pavlo Yevtushenko, et al. © 2017); **Figure 1.** Results of computational modelling of biological and mechanical heart valve prosthesis for treating aortic valvular disease (Reprinted by permission from John Wiley and Sons. Artificial Organs, 42 (1): 9. Hemodynamic Evaluation of a Biological and Mechanical Aortic Valve Prosthesis Using Patient-Specific MRI-Based CFD. Florian Hellmeier, Sarah Nordmeyer, Pavlo Yevtushenko, et al. © 2017).

ями сравнительно простых по геометрии расчетных областей, как правило, нехарактерных для биологических объектов. Данный метод оказался наиболее удобным с точки зрения реализации в виде программных пакетов для современных систем автоматизированного проектирования, например, ANSYS Flotran и COSMOS FloWorks, благодаря чему получил широкое распространение среди разработчиков и исследователей искусственных клапанов сердца (Рис. 2) [27 – 29].

Впервые один из подвидов МКР – метод конечных объемов – был применен для моделирования потока жидкости через клапан сердца лишь в 2000 г. группой исследователей под руководством J. De Hart [30] для двухмерного случая. Позднее, в 2003 г., группа применила данный метод и для моделирования течения жидкости через нативный аортальный клапан сердца и бескаркасный искусственный протез. В работе моделировали только 1/6 часть клапана вследствие его осевой симметрии для сокращения времени расчета, при этом в интересующую область была включена стенка аорты с упругими свойствами. Таким образом, исследователи показали важность включения в моделирование потока жидкости не только интересующий клапан или протез сердца, но и окружающие ткани [30].

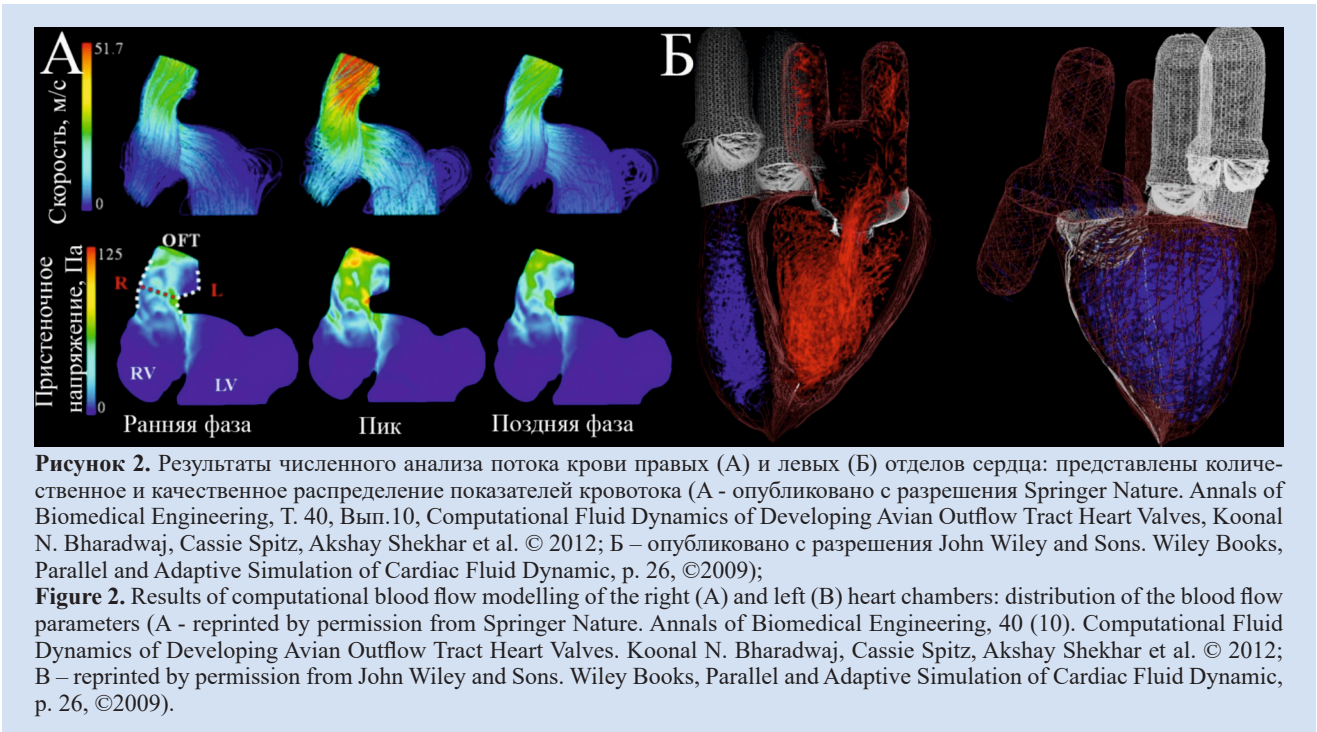
В последние десятилетия наибольший интерес к данному методу был проявлен для анализа нового поколения биологических протезов клапана сердца – устройств для малоинвазивной имплантации. Данные протезы характеризуются сложной геометрией опорного каркаса и створчатого аппарата, вследствие чего аналитический расчет гидродинамики таких изделий не представляется возможным. Тем не менее, МКР (в частности, метод конечных

объемов) позволяет успешно решать задачу моделирования гидродинамики таких протезов. Так, исследователи под руководством Н.А. Dwyer продемонстрировали эффективность метода для оценки потока через малоинвазивный протез с оценкой влияния его дегенерации на структуру кровотока [31]. Группа исследователей Smuts A.N. с соавт. (2011) успешно применила данный подход для разработки створчатого аппарата малоинвазивного протеза [32].

Стоит отметить, что оба метода демонстрируют схожие результаты между собой, а также с клиническими данными и данными натурных тестов в рамках поставленной задачи. Так, в исследовании P.N. Watton с соавт. (2006) было показано, что моделирование гидродинамических процессов в случае протеза митрального клапана методом погруженной границы сходится с результатами, полученными методом конечных разностей программного комплекса ANSYS, а также с результатами физических экспериментов. [32] В исследовании A. Quaini с соавт. (2011) было показано, что трехмерное моделирование потока через протез митрального клапана с использованием МКР демонстрирует высокое соответствие результатов в случае сравнения с экспериментом *in vitro* и клиническими данными, полученными методом доплеровской эхокардиографии [33].

Перспективы моделирования потока

Основными направлениями совершенствования качества моделирования движения жидкости через искусственный клапан сердца будут являться увеличение размерности расчетных сеток; использование сложных моделей, описывающих физико-механические характеристики объектов исследования;



а также моделирование комплексных процессов, характерных для крови – тромбообразование, эмболизация, тромболизис. Все три направления тесно связаны друг с другом: так, разрешающая способность будет напрямую влиять на геометрию потока в области клапана и на возникновение турбулентных течений, т.е., потенциально, на риск разрушения форменных элементов крови, запускающего каскад тромбообразования. С другой стороны, комплексные физико-механические и геометрические модели стенки сосуда или сердца, включающие их послойно расположенные элементы, а также сложные модели жидкости, учитывающие перемену вязкости и плотности крови, будут также диктовать свои условия к размерности сеток и геометрии потока. На сегодняшний день моделирование процесса тромбообразования затруднено вследствие отсутствия адекватных математических моделей и методов расчета, однако работы в этом направлении ведутся (Рис. 3), в том числе и в России [34, 35].

Также ведутся исследования и по совершенствованию свойств элементов системы «жидкость–искусственный клапан сердца», в частности, широкое распространение получили нелинейные модели материалов [36, 37], а также методы реконструкции изображений, позволяющие наиболее точно описать геометрию интересующего участка [38]. Совершенствование существующих методов моделирования потока жидкости через протез клапана сердца позволит наиболее точно оценить его функциональные характеристики как на этапе проекти-

рования, так и на этапе планирования имплантации изделия, что, в конечном итоге, позволит снизить стоимость разработки и риски возникновения клинических осложнений.

Заключение

Численные методы моделирования являются ценной альтернативой натурным экспериментам за счет возможности анализа широкого спектра условий функционирования изделия, путей оптимизации и вариаций дизайна. Развитие математического аппарата и программных средств позволит увеличивать точность и сложность анализа, расширяя области применения данных методов в клинике, производстве и разработке. Наибольший интерес представляют трехмерные высокодетализированные методы, учитывающие комплексное взаимодействие «жидкость–твердое тело» с нелинейными свойствами объектов. Кроме того, перспективой обладают методы, воспроизводящие специфические для кровотока явления – свертывание крови и процесс тромбообразования.

Конфликт интересов

Гейдаров Н.А заявляет об отсутствии конфликта интересов. Гайнуллова К.С. заявляет об отсутствии конфликта интересов. Дрыгина О.С. заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

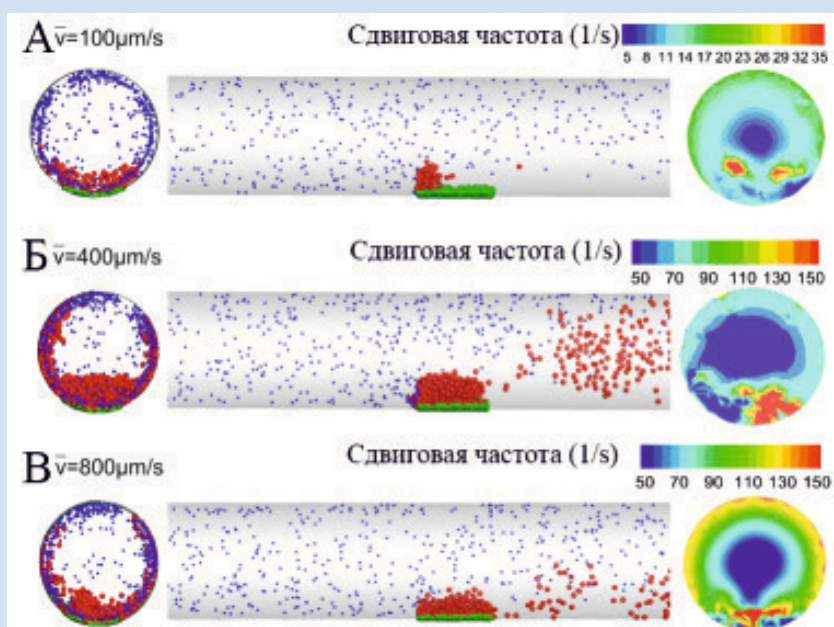


Рисунок 3. Численное моделирование механического разрушения тромба в цилиндрическом просвете модели сосуда при разных скоростях: А – 100 мкм/сек; Б – 400 мкм/сек; В – 800 мкм/сек (опубликовано с разрешения PLOS. Computational Biology, 13(1): e1005291. A General Shear-Dependent Model for Thrombus Formation. Yazdani A, Li H, Humphrey JD, Karniadakis GE, ©2017);

Figure 3. Numerical modelling of mechanical thrombus destruction in the cylindric vessel lumen at different speed: A – 100 μm/s; B – 400 μm/s; C – 800 μm/s (reprinted by permission from PLOS. Computational Biology, 13(1): e1005291. A General Shear-Dependent Model for Thrombus Formation. Yazdani A, Li H, Humphrey JD, Karniadakis GE, ©2017).

Информация об авторах

Гейдаров Назим Абульфат оглы, кандидат физико-математических наук, доцент кафедры ЮНЕСКО по Информационным вычислительным технологиям Института фундаментальных наук Кемеровского государственного университета, Кемерово, Российская Федерация.

Гайнуллова Карина Олеговна, студентка 4-го курса Кемеровского государственного университета, Кемерово, Российская Федерация.

Дрыгина Оксана Сергеевна, студентка 4-го курса Кемеровского государственного университета, Кемерово, Российская Федерация.

Information about authors

Geidarov Nazim A., PhD, Associate Professor at the UNESCO Department of Computational Technologies, Institute of Basic Science, Federal State Budget Educational Institution of Higher Education «Kemerovo State University», Kemerovo, Russian Federation.

Gainullova Karina O., a 4-year student, Federal State Budget Educational Institution of Higher Education «Kemerovo State University», Kemerovo, Russian Federation.

Drygina Oksana S., a 4-year student, Federal State Budget Educational Institution of Higher Education «Kemerovo State University», Kemerovo, Russian Federation.

Вклад авторов в статью

ГНА – Проведение анализа материала, написание статьи.

ГКО – Анализ литературы, написание статьи.

ДОС – Анализ материала, написание текста.

Authors contribution

GNA – Analysis of the material, manuscript writing.

GKO – Analysis of the literature, manuscript writing.

DOS – Analysis of the literature, manuscript writing.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Chandran KB. Role of Computational Simulations in Heart Valve Dynamics and Design of Valvular Prostheses. Cardiovascular engineering and technology. 2010;1(1):18-38. doi:10.1007/s13239-010-0002-x.
2. Schievano S, Kunzelman K, Nicosia MA, Cochran RP, Einstein DR, Khambadkone S, Bonhoeffer P. Percutaneous mitral valve dilatation: single balloon versus double balloon. A finite element study. J Heart Valve Dis. 2009;18(1):28-34.
3. Yoganathan AP, He Z, Casey Jones S. Fluid mechanics of heart valves. Annu Rev Biomed Eng. 2004;6:331-62. Review.
4. Клышников К.Ю., Овчаренко Е.А., Нуштаев Д.В., Барбараш Л.С. Усталостная прочность нового биопротеза клапана сердца. Современные технологии в медицине. 2017; 9(2): 46-52. doi: 10.17691/stm2017.9.2.05
5. Burriesci G, Marincola FC, Zervides C. Design of a novel polymeric heart valve. J Med Eng Technol. 2010;34(1):7-22. doi: 10.3109/03091900903261241.
6. Овчаренко Е.А., Клышников К.Ю., Глушкова Т.В., Бураго А.Ю., Журавлёва И.Ю. Нелинейная изотропная модель материала корня аорты человека. Технологии живых систем. 2014; 6: 43-47.
7. Овчаренко Е.А., Клышников К.Ю., Влад А.Р., Сизова И.Н., Журавлева И.Ю. Анатомическое обоснование трехмерных моделей корня аорты человека. Клиническая физиология кровообращения. 2013; 2: 12-20.
8. Mao W, Caballero A, McKay R, Primiano C, Sun W. Fully-coupled fluid-structure interaction simulation of the aortic and mitral valves in a realistic 3D left ventricle model. Tang D, ed. PLoS ONE. 2017;12(9):e0184729. doi:10.1371/journal.pone.0184729.
9. Bonow RO, Carabello BA, Kanu C, de Leon AC Jr, Faxon DP, Freed MD, Gaasch WH, Lytle BW, Nishimura RA, O'Gara PT, O'Rourke RA, Otto CM, Shah PM, Shanewise JS, Smith SC Jr, Jacobs AK, Adams CD, Anderson JL, Antman EM, Faxon DP, Fuster V, Halperin JL, Hiratzka LF, Hunt SA, Lytle BW, Nishimura R, Page RL, Riegel B. ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation. 2006; 114: 84–231.
10. Vahanian A, Baumgartner H, Bax J, Butchart E, Dion R, Filippatos G, Flachskampf F, Hall R, Jung B, Kasprzak J, Nataf P, Tornos P, Torracca L, Wenink A. Guidelines on the management of valvular heart disease: the Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology. Eur Heart J. 2007; 28: 230–268.
11. Клышников К.Ю., Овчаренко Е.А., Мальцев Д.А., Журавлева И.Ю. Сравнительная характеристика гидродинамических показателей биопротезов клапанов сердца «ЮниЛайн» и «ПериКор». Клиническая физиология кровообращения. 2013; 1: 45-51.
12. Zahn R, Gerckens U, Linke A, Sievert H, Kahlert P, Hambrecht R, Sack S, Abdel-Wahab M, Hoffmann E, Schiele R, Schneider S, Senges J; German Transcatheter Aortic Valve Interventions-Registry Investigators. Predictors of one-year mortality after transcatheter aortic valve implantation for severe symptomatic aortic stenosis. Am J Cardiol. 2013;112(2):272-9. doi: 10.1016/j.amjcard.2013.03.024.
13. Овчаренко Е.А., Клышников К.Ю., Саврасов Г.В., Батранин А.В., Ганюков В.И., Коков А.Н., Нуштаев Д.В., Долгов В.Ю., Кудрявцева Ю.А., Барбараш Л.С. Прогнозирование результатов имплантации транскатетерного протеза клапана аорты на основе метода конечных элементов и данных микрокомпьютерной томографии. Современные технологии в медицине. 2016; 8(1): 82-92. doi: 10.17691/stm2016.8.1.11.
14. Lichtenstein SV, Cheung A, Ye J, Thompson CR, Carere RG, Pasupati S, Webb JG. Transapical transcatheter aortic valve implantation in humans: initial clinical experience. Circulation. 2006; 8;114(6):591-596.
15. Walther T, Simon P, Dewey T, Wimmer-Greinecker G, Falk V, Kasimir MT, Doss M, Borger MA, Schuler G, Glogar D, Fehske W, Wolner E, Mohr FW, Mack M. Transapical minimally invasive aortic valve implantation: multicenter experience. Circulation. 2007; 116 (suppl): I-240-I-245.
16. Au AD, Greenfield HS. 1975. Computer graphics analysis of stresses in blood flow through a prosthetic heart valve. Comput. Biol. Med. 4:279–91
17. Hung TK, Schuessler GB. 1971. Computational analysis as an aid to the design of heart valves. Chem. Eng. Prog. Symp. Ser. 67:8-17
18. Lei M, van Steenhoven AA, van Campen DH. Experimental and numerical analyses of the steady flow field around an aortic Björk-Shiley standard valve prosthesis. J Biomech. 1992;25(3):213-22.
19. Krafczyk, M., Schulz, M. and Rank, E. Lattice-gas simulations of two-phase flow in porous media. Commun. Numer. Meth. Engng.1998; 14: 709–717. doi: 10.1002/(SICI)1099-0887(199808)14:8<709::AID-CNM158>3.0.CO;2-S
20. Hellmeier F, Nordmeyer S, Yevtushenko P, Bruening J, Berger F, Kuehne T, Goubergrits L, Kelm M. Hemodynamic Evaluation of a Biological and Mechanical Aortic Valve Prosthesis Using Patient-Specific MRI-Based CFD. Artif Organs. 2018;42(1):49-57. doi: 10.1111/aor.12955.

21. Charles S Peskin Flow patterns around heart valves: A numerical method *Journal of Computational Physics*. 1972. 10(2): 252–271. doi: 10.1016/0021-9991(72)90065-4
22. McCracken MF, Peskin CS A vortex method for blood flow through heart valves *Journal of Computational Physics*. 1980; 35(2): 183–205
23. Peskin S, McQueen D, A three-dimensional computational method for blood flow in the heart I. Immersed elastic fibers in a viscous incompressible fluid. *Journal of Computational Physics*. 1989; 81(2): 372–405.
24. Griffith BE, Hornung RD, McQueen DM, Peskin CS. An adaptive, formally second order accurate version of the immersed boundary method, *Journal of Computational Physics*. 2007; 223(1): 10–49.
25. Griffith BE, Hornung RD, McQueen DM, Peskin CS. Parallel and adaptive simulation of cardiac fluid dynamics, in M. Parashar, S. Chandra and X. Li (eds.), *Advanced Computational Infrastructures for Parallel and Distributed Adaptive Applications*. John Wiley and Sons: 2009. p. 518.
26. Griffith BE, Peskin CS. On the order of accuracy of the immersed boundary method: Higher order convergence rates for sufficiently smooth problems, *Journal of Computational Physics*. 2005. 208(1): 75–105.
27. Bharadwaj KN, Spitz C, Shekhar A, Yalcin HC, Butcher JT. Computational fluid dynamics of developing avian outflow tract heart valves. *Ann Biomed Eng*. 2012;40(10):2212–27.
28. Yokoyama Y1, Medart D, Hormes M, Schmitz C, Hamilton K, Kwant PB, Takatani S, Schmitz-Rode T, Steinseifer U. CFD simulation of a novel bileaflet mechanical heart valve prosthesis: an estimation of the Venturi passage formed by the leaflets. *Int J Artif Organs*. 2006;29(12):1132–9.
29. Nobili M, Morbiducci U, Ponzini R, Del Gaudio C, Balducci A, Grigioni M, Maria Montevocchi F, Redaelli A. Numerical simulation of the dynamics of a bileaflet prosthetic heart valve using a fluid-structure interaction approach. *J Biomech*. 2008;41(11):2539–50. doi: 10.1016/j.jbiomech.2008.05.004.
30. De Hart J, Peters GW, Schreurs PJ, Baaijens FP. A three-dimensional computational analysis of fluid-structure interaction in the aortic valve. *J Biomech*. 2003;36(1):103–12.
31. Dwyer HA, Matthews PB, Azadani A, Jaussaud N, Ge L, Guy TS, Tseng EE. Computational fluid dynamics simulation of transcatheter aortic valve degeneration. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2009;9(2):301–8. doi: 10.1510/icvts.2008.200006.
32. Smuts AN, Blaine DC, Scheffer C, Weich H, Doubell AF, Dellimore KH. Application of finite element analysis to the design of tissue leaflets for a percutaneous aortic valve. *J Mech Behav Biomed Mater*. 2011 Jan;4(1):85–98. doi: 10.1016/j.jmbbm.2010.09.009.
33. Quaini A, Canic S, Guidoboni G, et al. A Three-Dimensional Computational Fluid Dynamics Model of Regurgitant Mitral Valve Flow: Validation Against in vitro Standards and 3D Color Doppler Methods. *Cardiovascular engineering and technology*. 2011;2(2):77–89. doi:10.1007/s13239-011-0038-6.
34. Yazdani A, Li H, Humphrey JD, Karniadakis GE. A General Shear-Dependent Model for Thrombus Formation. *PLoS Comput Biol*. 2017 17;13(1):e1005291. doi:10.1371/journal.pcbi.1005291.
35. Volpert V., Tokarev A., G. Sirakov G., Panasenkov E., Schnol A., Butylin Fazly Ataulakhanov. Continuous Mathematical Model of Platelet Thrombus Formation in Blood Flow. *J. Numer. Anal. Math. Modelling*. 2012; 27(2): 191–212. doi: 10.1515/rnam-2012-0011.
36. Matthews PB, Azadani AN, Jhun CS, Ge L, Guy TS, Guccione JM, Tseng EE. Comparison of porcine pulmonary and aortic root material properties. *Ann Thorac Surg*. 2010;89(6):1981–8. doi: 10.1016/j.athoracsur.2010.03.002.
37. Quan Y, Haibo M, Xin Y, Xu H. Design of Bioprosthetic Heart Valve with Nonlinear Material Properties. *International journal on Advances in Information Sciences and Service Sciences*. 2013; 5(5): 118. doi: 997-1004. 10.4156/aiss.
38. Ovcharenko EA, Klyshnikov KU, Vlad AR, Sizova IN, Kokov AN, Nushtaev DV, Yuzhalin AE, Zhuravleva IU. Computer-aided design of the human aortic root. *Comput Biol Med*. 2014; 54:109–15. doi: 10.1016/j.complbiomed.2014.08.023.

REFERENCES

1. Chandran KB. Role of Computational Simulations in Heart Valve Dynamics and Design of Valvular Prostheses. *Cardiovascular engineering and technology*. 2010;1(1):18–38. doi:10.1007/s13239-010-0002-x.
2. Schievano S, Kunzelman K, Nicosia MA, Cochran RP, Einstein DR, Khambadkone S, Bonhoeffer P. Percutaneous mitral valve dilatation: single balloon versus double balloon. A finite element study. *J Heart Valve Dis*. 2009;18(1):28–34.
3. Yoganathan AP, He Z, Casey Jones S. Fluid mechanics of heart valves. *Annu Rev Biomed Eng*. 2004;6:331–62. Review.
4. Klyshnikov KU, Ovcharenko EA, Nushtaev DV, Barbarash LS. Fatigue strength of novel heart valve bioprosthesis. *Sovremennye tehnologii v medicine*. 2017; 9(2): 46–52. doi: 10.1769t/stm2017.9.2.05 (in Russian).
5. Burriesci G, Marincola FC, Zervides C. Design of a novel polymeric heart valve. *J Med Eng Technol*. 2010;34(1):7–22. doi: 10.3109/03091900903261241.
6. Ovcharenko EA, Klyshnikov KU, Glushkova TV, Burago AJu, Zhuravljova IJu. Nonlinear isotropic material model of human aortic root. *Tekhnologii zhivyykh sistem*. 2014; 6: 43–47 (in Russian).
7. Ovcharenko EA, Klyshnikov KJu, Vlad AR, Sizova IN, Zhuravleva IJu. Anatomical grounds for three dimensional models of the human aortic root. *Clinical Physiology of Circulation*. 2013; 2: 12–20. (in Russian).
8. Mao W, Caballero A, McKay R, Primiano C, Sun W. Fully-coupled fluid-structure interaction simulation of the aortic and mitral valves in a realistic 3D left ventricle model. Tang D, ed. *PLoS ONE*. 2017;12(9):e0184729. doi:10.1371/journal.pone.0184729.
9. Bonow RO, Carabello BA, Kanu C, de Leon AC Jr, Faxon DP, Freed MD, Gaasch WH, Lytle BW, Nishimura RA, O'Gara PT, O'Rourke RA, Otto CM, Shah PM, Shanewise JS, Smith SC Jr, Jacobs AK, Adams CD, Anderson JL, Antman EM, Faxon DP, Fuster V, Halperin JL, Hiratzka LF, Hunt SA, Lytle BW, Nishimura R, Page RL, Riegel B. ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2006; 114: 84–231.
10. Vahanian A, Baumgartner H, Bax J, Butchart E, Dion R, Filippatos G, Flachskampf F, Hall R, Iung B, Kasprzak J, Nataf P, Tornos P, Torracca L, Wenink A. Guidelines on the management of valvular heart disease: the Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2007; 28: 230–268.
11. Klyshnikov KJu, Ovcharenko EA, Mal'cev DA, Zhuravleva IJu. Comparison analysis of short-term outcomes following the implantation of xenoaortic and xenopericardial epoxy-treated bioprosthesis in the mitral position. *Clinical Physiology of Circulation*. 2013; 1: 45–51 (in Russian).
12. Zahn R, Gerckens U, Linke A, Sievert H, Kahlert P, Hambrecht R, Sack S, Abdel-Wahab M, Hoffmann E, Schiele R, Schneider S, Senges J; German Transcatheter Aortic Valve Interventions-Registry Investigators. Predictors of one-year mortality after transcatheter aortic valve implantation for severe symptomatic aortic stenosis. *Am J Cardiol*. 2013;112(2):272–9. doi: 10.1016/j.amjcard.2013.03.024.

13. Ovcharenko EA, Klyshnikov KJu, Savrasov GV, Batranin AV, Ganjukov VI, Kokov AN, Nushtaev DV, Dolgov VJu, Kudrjavceva JuA, Barbarash LS. Predicting the outcomes of transcatheter aortic valve prosthesis implantation based on the finite element analysis and microcomputer tomography data. *Sovremennye tehnologii v medicine*. 2016; 8(1): 82-92. doi: 10.17691/stm2016.8.1.11 (in Russian).
14. Lichtenstein SV, Cheung A, Ye J, Thompson CR, Carere RG, Pasupati S, Webb JG. Transapical transcatheter aortic valve implantation in humans: initial clinical experience. *Circulation*. 2006; 8;114(6):591-596.
15. Walther T, Simon P, Dewey T, Wimmer-Greinecker G, Falk V, Kasimir MT, Doss M, Borger MA, Schuler G, Glogar D, Fehske W, Wolner E, Mohr FW, Mack M. Transapical minimally invasive aortic valve implantation: multicenter experience. *Circulation*. 2007; 116 (suppl): I-240-I-245.
16. Au AD, Greenfield HS. 1975. Computer graphics analysis of stresses in blood flow through a prosthetic heart valve. *Comput. Biol. Med.* 4:279-91
17. Hung TK, Schuessler GB. 1971. Computational analysis as an aid to the design of heart valves. *Chem. Eng. Prog. Symp. Ser.* 67:8-17
18. Lei M, van Steenhoven AA, van Campen DH. Experimental and numerical analyses of the steady flow field around an aortic Björk-Shiley standard valve prosthesis. *J Biomech.* 1992;25(3):213-22.
19. Krafczyk, M., Schulz, M. and Rank, E. Lattice-gas simulations of two-phase flow in porous media. *Commun. Numer. Meth. Engng.* 1998; 14: 709-717. doi: 10.1002/(SICI)1099-0887(199808)14:8<709::AID-CNMI58>3.0.CO;2-S
20. Hellmeier F, Nordmeyer S, Yevtushenko P, Bruening J, Berger F, Kuehne T, Goubergrits L, Kelm M. Hemodynamic Evaluation of a Biological and Mechanical Aortic Valve Prosthesis Using Patient-Specific MRI-Based CFD. *Artif Organs*. 2018;42(1):49-57. doi: 10.1111/aor.12955.
21. Charles S Peskin Flow patterns around heart valves: A numerical method *Journal of Computational Physics*. 1972. 10(2): 252-271. doi: 10.1016/0021-9991(72)90065-4
22. McCracken MF, Peskin CS A vortex method for blood flow through heart valves *Journal of Computational Physics*. 1980; 35(2): 183-205
23. Peskin S, McQueen D, A three-dimensional computational method for blood flow in the heart I. Immersed elastic fibers in a viscous incompressible fluid. *Journal of Computational Physics*. 1989; 81(2): 372-405.
24. Griffith BE, Hornung RD, McQueen DM, Peskin CS. An adaptive, formally second order accurate version of the immersed boundary method, *Journal of Computational Physics*. 2007; 223(1): 10-49.
25. Griffith BE, Hornung RD, McQueen DM, Peskin CS. Parallel and adaptive simulation of cardiac fluid dynamics, in M. Parashar, S. Chandra and X. Li (eds.), *Advanced Computational Infrastructures for Parallel and Distributed Adaptive Applications*. John Wiley and Sons: 2009. p. 518.
26. Griffith BE, Peskin CS. On the order of accuracy of the immersed boundary method: Higher order convergence rates for sufficiently smooth problems, *Journal of Computational Physics*. 2005. 208(1): 75-105.
27. Bharadwaj KN, Spitz C, Shekhar A, Yalcin HC, Butcher JT. Computational fluid dynamics of developing avian outflow tract heart valves. *Ann Biomed Eng.* 2012;40(10):2212-27.
28. Yokoyama Y1, Medart D, Hormes M, Schmitz C, Hamilton K, Kwant PB, Takatani S, Schmitz-Rode T, Steinseifer U. CFD simulation of a novel bileaflet mechanical heart valve prosthesis: an estimation of the Venturi passage formed by the leaflets. *Int J Artif Organs*. 2006;29(12):1132-9.
29. Nobili M, Morbiducci U, Ponzini R, Del Gaudio C, Balducci A, Grigioni M, Maria Montecvecchi F, Redaelli A. Numerical simulation of the dynamics of a bileaflet prosthetic heart valve using a fluid-structure interaction approach. *J Biomech.* 2008;41(11):2539-50. doi: 10.1016/j.jbiomech.2008.05.004.
30. De Hart J, Peters GW, Schreurs PJ, Baaijens FP. A three-dimensional computational analysis of fluid-structure interaction in the aortic valve. *J Biomech.* 2003;36(1):103-12.
31. Dwyer HA, Matthews PB, Azadani A, Jaussaud N, Ge L, Guy TS, Tseng EE. Computational fluid dynamics simulation of transcatheter aortic valve degeneration. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2009;9(2):301-8. doi: 10.1510/icvts.2008.200006.
32. Smuts AN, Blaine DC, Scheffer C, Weich H, Doubell AF, Dellimore KH. Application of finite element analysis to the design of tissue leaflets for a percutaneous aortic valve. *J Mech Behav Biomed Mater.* 2011 Jan;4(1):85-98. doi: 10.1016/j.jmbbm.2010.09.009.
33. Quaini A, Canic S, Guidoboni G, et al. A Three-Dimensional Computational Fluid Dynamics Model of Regurgitant Mitral Valve Flow: Validation Against in vitro Standards and 3D Color Doppler Methods. *Cardiovascular engineering and technology*. 2011;2(2):77-89. doi:10.1007/s13239-011-0038-6.
34. Yazdani A, Li H, Humphrey JD, Karniadakis GE. A General Shear-Dependent Model for Thrombus Formation. *PLoS Comput Biol.* 2017 17;13(1):e1005291. doi:10.1371/journal.pcbi.1005291.
35. Volpert V., Tokarev A., G. Sirakov G., Panasenkov E., Schnol A., Butylin Fazly Ataulakhanov. Continuous Mathematical Model of Platelet Thrombus Formation in Blood Flow. *J. Numer. Anal. Math. Modelling*. 2012; 27(2): 191-212. doi: 10.1515/rnam-2012-0011.
36. Matthews PB, Azadani AN, Jhun CS, Ge L, Guy TS, Guccione JM, Tseng EE. Comparison of porcine pulmonary and aortic root material properties. *Ann Thorac Surg.* 2010;89(6):1981-8. doi: 10.1016/j.athoracsur.2010.03.002.
37. Quan Y, Haibo M, Xin Y, Xu H. Design of Bioprosthetic Heart Valve with Nonlinear Material Properties. *International journal on Advances in Information Sciences and Service Sciences*. 2013; 5(5): 118. doi: 997-1004. 10.4156/aiss.
38. Ovcharenko EA, Klyshnikov KU, Vlad AR, Sizova IN, Kokov AN, Nushtaev DV, Yuzhalin AE, Zhuravleva IU. Computer-aided design of the human aortic root. *Comput Biol Med.* 2014; 54:109-15. doi: 10.1016/j.combiomed.2014.08.023.

Для цитирования: Н.А. Гейдаров, К.С. Гайнуллова, О.С. Дрыгина. Компьютерные методы моделирования течения крови в задачах кардиологии и кардиохирургии. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2018; 7 (2): 129-136. DOI: 10.17802/2306-1278-2018-7-2-129-136

To cite: N.A. Geydarov, K.S. Gainullova, O.S. Drygina. Computational blood flow simulations in cardiology and cardiac surgery. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2018; 7 (2): 129-136. DOI: 10.17802/2306-1278-2018-7-2-129-136

УДК 616.125.2:616-089.819.1:616-072.1:616.12-009.3

DOI 10.17802/2306-1278-2018-7-2-137-145

МЕХАНИЧЕСКАЯ ФУНКЦИЯ ЛЕВОГО ПРЕДСЕРДИЯ И ЕЕ НАРУШЕНИЯ ПОСЛЕ АНТРАЛЬНОЙ ИЗОЛЯЦИИ ЛЕГОЧНЫХ ВЕН

И.Н. Мамчур ✉, Т.Ю. Чичкова, В.Н. Каретникова, С.Е. Мамчур, М.П. Романова

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Сосновский бульвар, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002

Основные положения

- В статье представлен обзор современной литературы и систематизирована информация о механической функции левого предсердия, процессах ее ремоделирования после процедуры антральной изоляции легочных вен, клинических проявлениях и прогностическом значении данного явления.

Резюме

В статье изложены современные представления о механической функции левого предсердия (ЛП), ее компонентах и механизмах ремоделирования после процедуры антральной изоляции легочных вен. ЛП – это сердечная камера, которая выполняет не только транспортную функцию, но, являясь «органом» сложным как в анатомическом, так и в функциональном плане, активно реагирует на изменение гемодинамических условий, влияние гуморальных и вегетативных факторов. Структурное, механическое и электрическое ремоделирование ЛП играют большую роль в аритмогенезе фибрилляции предсердий, а также в механизме поддержания аритмии. Механическая дисфункция ЛП, развивающаяся после катетерной абляции фибрилляции предсердий, оказывает существенное влияние на внутрисердечную гемодинамику, ухудшает самочувствие пациентов, а также увеличивает риск тромбоэмболических осложнений как в ближайшем, так и в отдаленном послеоперационном периодах.

Ключевые слова

Фибрилляция предсердий • Криоабляция • Радиочастотная абляция • Изоляция легочных вен • Левое предсердие • Механическая функция

Поступила в редакцию: 09.04.18; поступила после доработки: 23.05.18; принята к печати: 07.06.18

LEFT ATRIAL MECHANICAL FUNCTION AND ITS DISORDERS AFTER PULMONARY VEIN ANTRUM ISOLATION

I.N. Mamchur ✉, T.Y. Chichkova, V.N. Karetnikova, S.E. Mamchur, M.P. Romanova

Federal State Budgetary Scientific Institution «Research Institute for Complex Problems of Cardiovascular Diseases», 6, Sosnoviy Blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002

Highlights

- The article presents an overview of current evidence with a focus on the left atrial mechanical function, its remodeling after pulmonary vein antrum isolation, clinical manifestations and its prognostic significance.

Abstract

The article presents new insights into the left atrial mechanical function, its main components and remodeling mechanisms after pulmonary vein antrum isolation. Left atrium is a cardiac chamber that transports blood. Being a complex «organ» both in anatomical and functional terms, it responds to hemodynamic derangements, the impact of humoral and vegetative factors. Structural, mechanical and electrical remodeling of the left atrium play a key role in the arrhythmogenesis of atrial fibrillation, as well as in the mechanism of arrhythmia maintenance. Left atrial mechanical dysfunction following catheter ablation of atrial fibrillation significantly affects intracardiac hemodynamics, worsens patients' well-being, and increases the risk of thromboembolic complications both in the immediate and long-term postoperative period.

Для корреспонденции: Мамчур Ирина Николаевна, e-mail: mamchuririna77@gmail.com, тел. +7-913-308-0974, адрес: 650002, Россия, г. Кемерово, Сосновский бульвар, 6

Corresponding author: Mamchur Irina, e-mail: mamchuririna77@gmail.com, tel. +7-913-308-0974, address: Russian Federation, 650002, Kemerovo, 6, Sosnoviy Blvd.

Keywords

Atrial fibrillation • Cryoablation • Radiofrequency ablation • Pulmonary vein isolation • Left atrium • Mechanical function

Список сокращений

АИЛВ – антральная изоляция легочных вен
ЛВ – легочная вена
ЛЖ – левый желудочек
ЛП – левое предсердие

КТ – компьютерная томография
МРТ – магнитно-резонансная томография
ФП – фибрилляция предсердий
ФПН – фракция предсердного наполнения ЛЖ

Фибрилляция предсердий (ФП) – наджелудочковая тахикардия, характеризующаяся быстрой нерегулярной и хаотической предсердной активностью с последующим ухудшением механической функции предсердий [1]. В результате хаотического нерегулярного сокращения отдельных групп мышечных предсердных волокон происходит утрата механической систолы предсердий и нерегулярное сокращение миокарда желудочков [2], что и обуславливает тяжесть нарушения гемодинамики.

ФП – самое частое хроническое нарушение сердечного ритма. Распространенность этого заболевания в общей популяции составляет 1 – 2%. ФП диагностирована уже у 6 млн жителей Европы и предполагается, что в связи со старением населения в ближайшие 50 лет количество этих пациентов увеличится вдвое [3]. Большое число зарубежных публикаций, посвященных эпидемиологической и экономической оценке заболеваемости ФП, свидетельствует о значимости этой проблемы для общества и экономики. Фремингемское исследование показало, что распространенность ФП у лиц в возрасте 50 – 59 лет составила 0,5%, в возрастной группе 60 – 69 лет – 9%, а в 80 – 89 лет – уже 30,7% [4]. За последние 20 лет отмечено двукратное увеличение частоты случаев ФП среди мужского населения, на 66% выросло количество госпитализаций пациентов с ФП. Во всем мире сохраняется стойкая тенденция к увеличению частоты этой аритмии. Темпы роста ФП дают право назвать такой процесс эпидемией. В настоящее время известно, что ФП является прогностически неблагоприятной аритмией. Кардиогенные эмболии – самое грозное осложнение ФП и наиболее частая причина ишемического инсульта, который чаще заканчивается смертью в сравнении с инсультами другой этиологии, приводит к более тяжелой степени инвалидизации и более частому рецидивированию. Риск смерти у таких пациентов увеличивается в два раза, а стоимость лечения – в полтора [1]. Подавляющее большинство пациентов вынуждено принимать постоянную антикоагулянтную терапию. В связи с увеличением риска ишемического инсульта, прогрессированием сердечной недостаточности, тяжестью инвалидизации, ростом смертности и частотой госпитализаций ФП по праву можно назвать

социально-экономическим бременем современного общества.

ФП с момента появления в разное время запускает процесс изменения электрофизиологических и структурных свойств, а также механической функции предсердий (процессы ремоделирования), которые имеют различные патофизиологические последствия [5].

Именно изменение внутрисердечной гемодинамики, которое сопутствует ФП, и связано с нарушением механической функции левого предсердия (ЛП), также известным, как механическое ремоделирование, объясняет увеличение риска тромбоэмболических осложнений. Помимо этого, патогенез ФП включает еще два компонента: структурное и электрическое ремоделирование ЛП.

Механизмы поддержания аритмии предполагают ремоделирование миокарда предсердий даже в отсутствие первичного органического заболевания сердца. В предсердиях этот процесс характеризуется пролиферацией фибробластов, дифференцировкой их в миофибробласты, увеличением количества соединительной ткани и фиброзом. Описанные патологические изменения предшествуют ФП и представляют собой структурное ремоделирование левого предсердия (ЛП) и в конечном итоге приводят к электрической диссоциации мышечных пучков, анизотропности проведения и, как следствие, к развитию и сохранению ФП. Именно структурное ремоделирование ЛП обуславливает появление множественных небольших очагов циркуляции возбуждения и увеличение дисперсии рефрактерности, которые стабилизируют аритмию [1]. Это – процесс электрического ремоделирования предсердий, который способствует появлению субстрата ФП-зон, ответственных за поддержание аритмии.

Вследствие электрического ремоделирования происходит укорочение рефрактерного периода, что, как указано выше, является одним из необходимых условий существования риентри [6]. Основными клеточными механизмами укорочения рефрактерного периода являются подавление тока ионов кальция через каналы L-типа и усиление поступления ионов калия в клетки. Уже через 24 часа от начала ФП появляется механическая дисфункция предсердий, которая развивается на фоне изме-

нения функции ионных каналов и снижения поступления ионов кальция внутрь клетки, нарушения выделения ионов кальция из внутриклеточных депо и обмена энергии в миофибриллах. Нарушение механической функции (механическое ремоделирование) характеризуется некоординированными сокращениями предсердий, утратой предсердной систолы и снижением диастолического наполнения ЛЖ. Высокая частота и нерегулярность сердечного ритма и снижение глобальной сократимости ЛЖ являются пусковым моментом сердечной недостаточности и фактором, усугубляющим ее течение [1].

Таким образом, сама ФП способствует ремоделированию ЛП и дает возможность для формирования субстрата стабилизации и персистенции аритмии: «фибрилляция порождает фибрилляцию» [7]. Было доказано, что главным условием поддержания устойчивой фибрилляции является гетерогенность рефрактерных свойств возбудимой ткани. В таких условиях, независимо от причины, вызвавшей появление ФП, в дальнейшем она ведет себя как стабильный и самоподдерживающийся процесс [8].

Даже в начальной стадии развития ФП приводит к нарушению механической функции, а по мере естественного развития заболевания механическая дисфункция прогрессирует и приобретает необратимый характер.

В связи с вышесказанным очень важной и актуальной является проблема адекватного выбора метода патогенетически обоснованного лечения ФП и последующего наблюдения за этой группой пациентов с целью повышения эффективности выбранной тактики ведения, а также улучшения качества жизни. Современной медицине на сегодняшний день доступно два основных метода лечения – консервативный и хирургический. Консервативное лечение ФП направлено в основном на назначение антиаритмических препаратов и антикоагулянтной терапии [1]. В качестве побочных эффектов такого лечения в первую очередь нужно отметить недостаточную эффективность и проаритмогенный эффект самих антиаритмических препаратов [9]. Поэтому очевидна актуальность хирургических методов лечения как альтернативы консервативному лечению.

«Золотым стандартом» интервенционного лечения ФП стал метод антральной изоляции легочных вен (АИЛВ). Дизайн операции предполагает электрическую изоляцию устьев ЛВ как самостоятельный метод либо в комбинации с одним из вариантов модификации субстрата. Целью проведения процедуры АИЛВ является устранение механизма, инициирующего ФП, – триггеров, расположенных в мышечных муфтах ЛВ.

Выбор того или иного подхода к абляции ФП определяется отчасти клинической формой аритмии, а отчасти – предпочтениями клиники. Более важным в контексте изучения механической функ-

ции ЛП является то, что любой из подходов предполагает «электрическое выключение» очень большой массы миокарда ЛП, нередко превышающей 25 – 30% от его общей массы. Такой агрессивный подход, вероятно, может оказать существенное влияние на механическую функцию ЛП и процессы обратного механического ремоделирования, происходящие в послеоперационном периоде [10].

Традиционно под механической функцией ЛП подразумевается три различных механизма, а именно: ЛП активно сокращается непосредственно перед систолой левого желудочка и определяет его конечно-диастолический объем, выполняет резервуарную функцию, которая заключается в наполнении его из легочных вен во время систолы желудочков и периода изоволюмической релаксации после закрытия аортального клапана и перед открытием митрального, наконец, выполняет кондуктивную функцию, являясь каналом, по которому кровь из легочных вен после открытия митрального клапана пассивно под действием градиента давления попадает в левый желудочек [11]. Эти три функции позволяют разграничить практически непрерывный легочный кровоток и обеспечить фазное наполнение левого желудочка. Сократительная способность левого предсердия впервые была описана Уильямом Харви в 1628 г. Эта часть «сердечного насоса» обеспечивает 12 – 13% ударного объема левого желудочка [12]. Большинство ранних исследований функции ЛП были ограничены техническими возможностями и отсутствием эффективных методик для оценки внутрипредсердной гемодинамики вплоть до 1980-х гг. С внедрением в клиническую практику современных неинвазивных эхокардиографических методик, МРТ, КТ, а также эндоваскулярных методов диагностики, появилась возможность проводить детальный анализ функций камер сердца, в том числе и ЛП.

Во время систолы и фазы изоволюмической релаксации ЛЖ, ЛП, выполняя резервуарную функцию, наполняется кровью из ЛВ. Эта функция обеспечивается несколькими механизмами:

- способностью ЛП к растяжению, определяющейся его эластическими свойствами;
- смещением фиброзного кольца митрального клапана в систолу желудочков в сторону верхушки сердца, что вызывает увеличение объема ЛП и снижение в нем давления, обеспечивая присасывающее действие и поступление крови из ЛВ;
- систолическим давлением в правом желудочке, которое трансформируется в энергию движения крови по сосудам малого круга кровообращения с последующей трансформацией ее в энергию давления в полости ЛП [13].

В течение периода раннего диастолического наполнения ЛЖ (волна Е) сразу после открытия митрального клапана ЛП выполняет функцию кондук-

ита. Наличие градиента давления между камерами обеспечивает ток крови из ЛП в ЛЖ и определяет пассивную фракцию выброса ЛП. В норме этот показатель превышает 55% [13 – 15]. Основным фактором, влияющим на этот градиент, является диастолическое давление в полости ЛЖ, которое, в свою очередь, зависит от его эластических свойств и способности к релаксации [16].

В фазу позднего диастолического наполнения (волна А) ЛП активно сокращается – это систола предсердий, которая характеризуется фракцией предсердного наполнения (ФПН) или активной фракцией выброса, составляющей 40 – 50% от общей фракции выброса ЛП [15]. Эта фаза обеспечивает до 20 – 30% конечного диастолического объема ЛЖ. Такой вклад особенно важен при наличии дисфункции левого желудочка, что подтверждается частым развитием клинических признаков и симптомов сердечной недостаточности у пациентов с предсердными нарушениями ритма и фибрилляцией предсердий [12, 17 – 19]. Описанные неблагоприятные эффекты устраняются после восстановления синусового ритма и сократительной функции ЛП [12].

Механическая дисфункция ЛП до настоящего времени оценивалась только в контексте его станнинга, то есть преходящей механической дисфункции ЛП и его ушка, обычно сопровождающейся феноменом спонтанного эхоконтрастирования крови [20]. Механизмы станнинга достаточно давно известны, но подавляющее большинство данных относительно этих механизмов получено в экспериментальных исследованиях на изолированных препаратах сердец [21].

Изучение механической функции ЛП у людей в опубликованных к настоящему моменту работах оценивалось лишь по наличию и амплитуде пика А трансмитрального кровотока [22 – 24], либо по оценке объемов ЛП [25, 26] или скорости изгнания из его ушка [27, 28]. При этом во всех работах лишь констатируется факт снижения этих показателей после восстановления синусового ритма или персистирование феномена спонтанного эхоконтрастирования [29]. Лишь в единичных работах имелись контрольные группы с исходно синусовым ритмом [20]. Что касается механической функции ЛП после антральной изоляции ЛВ у пациентов, исходно имевших синусовый ритм, известно крайне мало.

На сегодняшний день предприняты немногочисленные попытки изучения механической дисфункции ЛП на препаратах миокарда животных и трупного сердца человека, перфузируемого по Лангендорфу, целостных сердцах лабораторных животных. Однако к настоящему времени не были научно обоснованы и предложены для клинического использования прямые показатели, доступные и достоверные, позволяющие в каждой конкретной

клинической ситуации оценить сохранность всех трех компонентов механической функции ЛП, а тем более ЛВ, отражающие их динамику и свидетельствующие о возможном их нарушении.

Рассматривая патогенез механической дисфункции ЛП, необходимо отметить универсальность процессов, приводящих к регистрируемым эхокардиографически и манометрически изменениям внутрисердечной гемодинамики. Был отмечен значительный рост давления в полости ЛП, измеренного манометрически, непосредственно после процедуры, что может объяснить наблюдаемые явления «псевдорестрикции» при неизменной функции ЛЖ в течение операции [30]. На сегодняшний день не до конца изучены компоненты, составляющие механическую функцию ЛП [31], остается открытым множество вопросов о том, какой из них страдает в наибольшей степени, приводя к вышеописанным гемодинамическим последствиям. Не установлено, что именно в большей степени вызывает нарушение механической функции: «выключение» критической массы миокарда предсердий, в т.ч. задней стенки, которая, как известно, вследствие своих анатомических особенностей не может активно участвовать в сокращении ЛП, отсутствие вклада в сокращение муфт ЛВ, нарушение резервуарной функции или утрата адекватного вклада этих компонентов в совокупности. В настоящее время не установлена взаимосвязь между количеством процедур или дизайном воздействия и выраженностью механической дисфункции ЛП, но установлена взаимосвязь между общей площадью повреждения миокарда ЛП и нарушением сократительной и резервуарной функций ЛП.

Имеется крайне мало данных относительно физиологической роли муфт ЛВ, а именно их прямого или опосредованного участия в механической функции сердца. Еще более важно, что муфты ЛВ играют ключевую роль в аритмогенезе ФП и являются главной мишенью для аблации.

К настоящему времени определена роль рецепторного аппарата муфт ЛВ в симпатикозависимых изменениях сократимости левого желудочка, влиянии на ЧСС и АД [32], а также противоречивые данные относительно возможной активной сократимости мышечных волокон муфт ЛВ [33, 34]. Физиологическое значение такой сократимости некоторые авторы связывают с запирающей функцией муфт в предотвращении регургитации крови во время систолы предсердий [35]. Эти данные получены преимущественно в экспериментальных исследованиях.

Имеются неопубликованные данные о том, что у человека муфты ЛВ в течение сердечного цикла могут изменять свой диаметр. Связан ли этот факт с активной сократимостью миоцитов муфт ЛВ, либо изменения диаметра муфт ЛВ связаны с их пассив-

ной растяжимостью на фоне сократимости камер сердца открытый вопрос. Нужно заметить, что до того, как были получены сведения о значении триггерной активности муфт ЛВ в патогенезе ФП, их анатомические и электрофизиологические свойства, а также их вклад в механическую функцию ЛП не являлись предметом активного изучения. Есть основания полагать, что после абляции нарушается механическая функция не только ЛП, но и муфт ЛВ тоже [30].

Непонятно, насколько такое нарушение важно с клинической точки зрения, так как сама по себе физиологическая роль муфт ЛВ до конца не ясна. Существуют немногочисленные работы, в которых установлена связь между постабляционной механической дисфункцией и качеством жизни и переносимостью физических нагрузок [36].

Говоря о радиочастотной абляции, следует упомянуть, что если процедура выполняется на фоне фибрилляции и синусовый ритм восстанавливается в результате ее выполнения, явления стэндинга обычно бывают выражены очень значительно и продолжительно [30]. Это связано с радиочастотной травмой миокарда левого предсердия. Что касается механической функции ЛП после антральной изоляции ЛВ у пациентов, исходно имевших синусовый ритм, в послеоперационном периоде у большинства пациентов наблюдается нарушение резервуарной функции ЛП вследствие как повреждения миокарда самого предсердия, так и вследствие электрического выключения мышечных муфт легочных вен [37].

Сегодня главной задачей интервенционного лечения ФП является антральная изоляция легочных вен [38]. Наиболее изучено применение с этой целью радиочастотной энергии (Рис. 1). Криобаллонная абляция с использованием альтернативной

энергии характеризуется более приемлемыми временными характеристиками вмешательства при сопоставимой эффективности и безопасности [39]. Повреждение при этом осуществляется по всему периметру контакта устья ЛВ с криобаллоном, что позволяет достичь циркулярного повреждения за одну аппликацию. Преимущества криоабляции были наглядно продемонстрированы в работе Khairy P. et al. (2003). Стабильное положение катетера во время нанесения криовоздействия способствует формированию четкой линии повреждения и меньшей активации системы гемостаза [40]. Данный факт позволил предположить меньшее влияние на механическую функцию ЛП или более ранние сроки ее восстановления после абляции [41]. Это состояние легко диагностируется эхокардиографически в виде трансформации трансмитрального кровотока из нормального или гипертрофического типа в рестриктивный (Рис. 2).

Недавно начали появляться публикации о возможностях медикаментозной коррекции механической дисфункции ЛП после антральной изоляции ЛВ, что является весьма перспективным направлением клинического приложения полученных теоретических знаний (улучшение качества жизни и определение сроков антикоагулянтной терапии

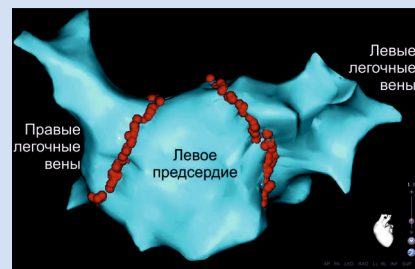


Рисунок 1. Схема антральной изоляции легочных вен
Figure 1. Scheme of pulmonary vein antrum isolation

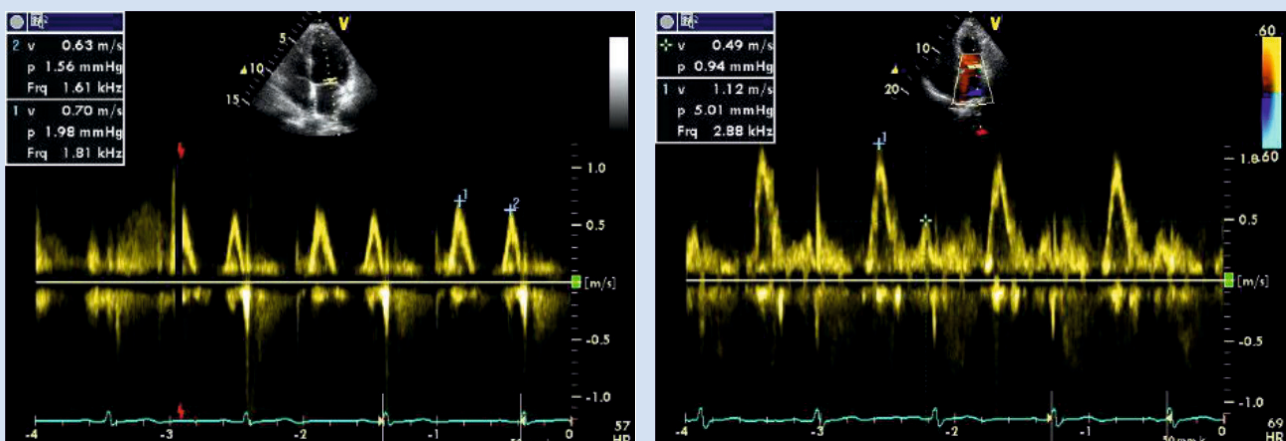


Рисунок 2. Изменение трансмитрального кровотока по данным импульсно-волнового доплера
Figure 2. Changes in the transmitral blood flow according to the pulsed wave Doppler findings

Примечания: Слева – до абляции наблюдается нормальный тип трансмитрального кровотока с пиковыми скоростями E и A 0,7 и 0,63 м/с соответственно, и соотношением E/A 1,1; Справа – после абляции пиковая скорость E увеличивается до 1,12 м/с, пиковая скорость A уменьшается до 0,49 м/с, соотношение E/A увеличивается до 2,3;
Note: Left picture – before ablation, normal transmitral blood flow with peak E and A velocities of 0.7 and 0.63 m/s, respectively, and E/A ratio of 1.1; Right picture – after ablation, peak E velocity increases to 1.12 m/s, peak A velocity decreases to 0.49 m/s, E/A ratio increases to 2.3.

после аблации) [42].

В связи с формированием механической дисфункции ЛП в постаблационном периоде всем пациентам назначается антикоагулянтная терапия на срок минимум 3 месяца, а далее – основываясь на шкале CHA₂DS₂VASc. Наши данные свидетельствуют о том, что даже у пациентов с низким баллом по шкале CHA₂DS₂VASc механическая дисфункция ЛП, а следовательно, и высокий риск тромбоэмболических осложнений, могут сохраняться до 12 месяцев после процедуры. Однако не установлено, уменьшает ли более длительный прием антикоагулянтов этот риск. Окончательные сроки и возможность полного восстановления механи-

ческой функции ЛП до сих пор четко не выяснены и остаются предметом дальнейшего изучения.

Конфликт интересов

И.Н. Мамчур заявляет об отсутствии конфликта интересов. Т.Ю. Чичкова заявляет об отсутствии конфликта интересов. В.Н. Каретникова заявляет об отсутствии конфликта интересов. С.Е. Мамчур заявляет об отсутствии конфликта интересов. М.П. Романова заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Информация об авторах

Мамчур Ирина Николаевна, научный сотрудник лаборатории ультразвуковых и электрофизиологических методов диагностики Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация.

Чичкова Татьяна Юрьевна, научный сотрудник лаборатории нарушения ритма сердца и электрокардиостимуляции Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация.

Каретникова Виктория Николаевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая лабораторией патологии кровообращения Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация.

Мамчур Сергей Евгеньевич, доктор медицинских наук, зав. отделом диагностики сердечно-сосудистых заболеваний, зав. лабораторией нарушения ритма сердца и электрокардиостимуляции Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация.

Романова Мария Петровна, младший научный сотрудник лаборатории нарушения ритма сердца и электрокардиостимуляции Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация.

Information about authors

Mamchur Irina N., researcher at the Laboratory of Ultrasound and Electrophysiological Methods of Diagnostics, Federal State Budgetary Scientific Institution «Research Institute for Complex Problems of Cardiovascular Diseases», Kemerovo, Russian Federation.

Chichkova Tatyana Yu., researcher at the Laboratory of Heart Rhythm Disorders and Pacing, Federal State Budgetary Scientific Institution «Research Institute for Complex Problems of Cardiovascular Diseases», Kemerovo, Russian Federation.

Karetnikova Viktoria N., PhD, Professor, Head of the Laboratory of Circulation Pathology, Federal State Budgetary Scientific Institution «Research Institute for Complex Problems of Cardiovascular Diseases», Kemerovo, Russian Federation.

Mamchur Sergey E., PhD, Head of the Department of Cardiovascular Disease Diagnosis, Head of the Laboratory of Heart Rhythm Disorders and Pacing, Federal State Budgetary Scientific Institution «Research Institute for Complex Problems of Cardiovascular Diseases», Kemerovo, Russian Federation.

Romanova Mariya P., research assistant at the Laboratory of Heart Rhythm Disorders and Pacing, Federal State Budgetary Scientific Institution «Research Institute for Complex Problems of Cardiovascular Diseases», Kemerovo, Russian Federation.

Вклад авторов в статью

МИН – сбор материала, анализ материала, написание статьи.

ЧТЮ – сбор материала, анализ материала, написание статьи.

КВН – анализ материала.

МСЕ – анализ материала.

РМП – сбор материала.

Authors contribution

MIE – collection and analysis of the data, manuscript writing.

ChTYu – collection and analysis of the data, manuscript writing.

KVN – data analysis.

MSE – data analysis.

RMP – data collection.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий / Рекомендации ВНОК и ВНОА. М.; 2011. 84 с.
2. Кушаковский М.С. Фибрилляция предсердий. СПб; 1999. 175 с.
3. Brüggjenjürgen B., Rossnagel K., Roll S., Andersson F.L.,

- Selim D., Müller-Nordhorn J., Nolte C.H., Jungehülsing G.J., Villringer A., Willich S.N. The impact of atrial fibrillation on the cost of stroke: the Berlin acute stroke study. Value Health. 2007; 10: 137-143. doi: 10.1111/j.1524 – 4733.2006.00160.x
4. Benjamin E.J., Wolf P.A., D'Agostino R.B., Silbershatz

- H., Kannel W.B., Levy D. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart study. *Circulation*. 1998; 95: 946 – 952.
5. Schotten U., Verheule S., Kirchhof P., Goette A. Pathophysiological mechanisms of atrial fibrillation: a translational appraisal. *Physiol. Rev.* 2011; 91(1): 265-325. doi: 10.1152/physrev.00031.2009
6. Daoud E.G., Bogun F., Goyal R., Harvey M., Man K.C., Strickberger S.A., Morady F. Effect of atrial fibrillation on atrial refractoriness in humans. *Circulation*. 1996; 94: 1600 – 1606.
7. Wijffels M.C., Kirchhof C.J., Dorland R., Allesie M.A. Atrial Fibrillation Begets Atrial Fibrillation. A Study in Awake Chronically Instrumented goats. *Circulation*. 1995; 92: 1954 – 1968. doi: 10.1161/01.CIR.92.7.1954
8. Allesie M.A., Ausma J., Schotten U. Electrical, contractile and structural remodeling during atrial fibrillation. *Cardiovasc. Res.* 2002; 54: 230-246.
9. Roy D., Talajic M., Dorian P., Connolly S., Eisenberg M.J., Thibault B. Amiodarone to prevent recurrence of atrial fibrillation. Canadian Trial of Atrial Fibrillation Investigators. *N. Engl. J. Med.* 2000; 342: 913-920. doi: 10.1056/NEJM200003303421302
10. Хоменко Е.А. Электрическое выключение критической массы миокарда методом радиочастотной абляции для лечения фибрилляции предсердий. Автореферат дис. ...канд. мед. наук. Кемерово; 2013.
11. Pagel P.S., Kehl F., Gare M., Hettrick D.A., Kersten J.R., Warltier D.C. Mechanical function of the left atrium: new insights based on analysis of pressure-volume relations and Doppler echocardiography. *Anesthesiology*. 2003; 98: 975 – 994.
12. Mitchell J.H., Shapiro W. Atrial function and the hemodynamic consequences of atrial fibrillation in man. *Am. J. Cardiol.* 1969; 23: 556 – 567.
13. Vizzardi E, D'Aloia A., Rocco E., Lupi L., Rovetta R., Quinzani F., Bontempi I., Curnis A., DeiCas I. How should we measure left atrium size and function? *J. Clin. Ultrasound*. 2012; 40(3): 155 – 166. doi: 10.1002/jcu.21871
14. Rosca M., Lancellotti P., Popescu B.A., Piérard L.A. Left atrial function: pathophysiology, echocardiographic assessment, and clinical applications. *Heart*. 2011; 97(23): 1982 – 1989.
15. Рыбакова М.К., Алехин М.Н., Митьков В.В. Практическое руководство по ультразвуковой диагностике. Эхокардиография. М.; 2008. 512 с.
16. Rahimtoola S.H., Ehsani A., Sinno M.Z., Loeb H.S., Rosen K.M., Gunnar R.M. Importance of left atrial function in patients with myocardial infarction. *Circulation*. 1983; 67(3): 566 – 571.
17. Lo H.M., Lin F.Y., Lin J.L., Hsu K.L., Chiang F.T., Tseng C.D., Tseng Y.Z. Impaired cardiac performance relating to delayed left atrial activation after atrial compartment operation for chronic atrial fibrillation. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 1999; 22: 379-381. doi: 10.1111/j.1540 – 8159.1999.tb00456.x
18. Rossi R., Muia N.J., Modena M.G. Relationship between atrial function, left ventricular isovolumic relaxation time, and early filling in dual chamber-paced patients. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 1997; 10: 300 – 309.
19. Hettrick D.A., Mittelstadt J.R., Kehl F., Kress T.T., Tessmer J.P., Krolkowski J.G., Kersten J.R., Warltier D.C., Pagel P.S. Effects of atrial pacing lead location and atrial-ventricular delay on atrial and ventricular hemodynamics in dogs. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 2002; 25: 888 – 896.
20. Sparks P.B., Jayaprakash S., Vohra J.K., Mond H.G., Yapanis A.G., Grigg L.E., Kalman J.M. Left Atrial «Stunning» Following Radiofrequency Catheter Ablation of Chronic Atrial Flutter. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1998; 32: 468-475.
21. Sun H., Gaspo R., Leblanc N., Nattel S. Cellular Mechanisms of Atrial Contractile Dysfunction Caused by Sustained Atrial Tachycardia. *Circulation*. 1998; 98: 719-727.
22. Dogan A., Gedikli O., Ozaydin M., Altinbas A. Mitral annular velocity by Doppler tissue imaging for the evaluation of atrial stunning after cardioversion of atrial fibrillation. *Int. J. Cardiovasc. Imaging*. 2009; 25(2): 113-120. doi: 10.1007/s10554-008-9360-y
23. Eren M., Oz D. The mitral late diastolic flow acceleration slope after the restoration of sinus rhythm in acute atrial fibrillation: relationship to atrial function and change over time. *Anadolu Kardiyol. Derg.* 2010; 10(6): 488-494. doi: 10.5152/akd.2010.163
24. Zapolski T., Wysokiński A. Stunning of the left atrium after pharmacological cardioversion of atrial fibrillation. *Kardiol. Pol.* 2005; 63(3): 254-262.
25. Perea R.J., Tamborero D., Mont L., Brugada J., Caralt T.M., Ortiz-Perez J.T., Berruezo A., Matiello M., Vidal B., Sitges M., Sanchez M. Left atrial contractility is preserved after successful circumferential pulmonary vein ablation in patients with atrial fibrillation. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2008; 19(4): 374-379. doi: 10.1111/j.1540-8167.2007.01086.x
26. Anwar A.M., Geleijnse M.L., Soliman O.I., Nemes A., ten Cate F.J. Left atrial Frank-Starling law assessed by real-time, three-dimensional echocardiographic left atrial volume change. *Heart*. 2007; 93: 1393-1397.
27. Antonielli E., Pizzuti A., Bassignana A., Tanga A., Baralis G., Rovere E., Di Leo M. Transesophageal echocardiographic evidence of more pronounced left atrial stunning after chemical (propafenone) rather than electrical attempts at cardioversion from atrial fibrillation. *Am. J. Cardiol.* 1999; 84(9): 1092-1096.
28. Falcone R.A., Morady F., Armstrong W.F. Transesophageal echocardiographic evaluation of left atrial appendage function and spontaneous contrast formation after chemical or electrical cardioversion of atrial fibrillation. *Am. J. Cardiol.* 1996; 78: 435-439.
29. Dabek J., Gasior Z., Monastyrska-Cup B., Jakubowski D. Cardioversion and atrial. *Pol. Merk. Lekarski.* 2007; 22(129): 224-228.
30. Mamchur S., Mamchur I., Khomenko E., Kokov A., Bokhan N., Sherbinina D. Mechanical function of left atrium and pulmonary vein sleeves before and after their antrum isolation. *Medicina*. 2014; 50: 353-359. doi: 10.1016/j.medic.2014.11.008
31. Мамчур С.Е., Бердников С.В., Мамчур И.Н., Хоменко Е.А., Бохан Н.С. Щербинина Д.А. Зависимость между нагрузкой на левое предсердие и его сократимостью у человека in vivo. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2014; 1: 47-52.
32. Kurz M.A., Wead W.B., Roberts A.M. Reflex inotropic responses to distension of left atrium or pulmonary veins. *Am. J. Physiol.* 1990; 258(1 Pt 2): H121-H126.
33. Jia B., Li Z.C., Zhang L.L., Dong M.Q., Wang Y.M., Zhou S.S. Pulmonary artery in endotoxemia rat. Effects of atrial natriuretic peptide on relaxation and constriction of aorta and pulmonary artery in endotoxemia rat. *Zhongguo Ying Yong Sheng Li Xue Za Zhi*. 2004; 20(2): 136-140.
34. Sweeney C.M., Jones J.F., Bund S.J. Adrenoceptor and cholinergic modulation of rat pulmonary vein cardiac muscle contractility. *Vascul. Pharmacol.* 2007; 46(3): 166-170. doi: 10.1016/j.vph.2006.09.005
35. Имнадзе Г.Г., Серов Р.А., Ревивили А.Ш. Морфология легочных вен и их мышечных муфт, роль в возникновении фибрилляции предсердий. Вестник аритмологии. 2003; 34: 32-37.
36. Мамчур С.Е., Мамчур И.Н., Хоменко Е.А., Бохан Н.С. Щербинина Д.А., Горшкова Т.В., Горбунова Е.В. Взаимосвязь показателей качества жизни и механической функции левого предсердия у пациентов после успешной радиочастотной изоляции легочных вен по поводу идиопатической пароксизмальной формы фибрилляции предсердий. Сибирский медицинский журнал. 2015; 1(30): 55-59.
37. Gibson D.N., Di Biase L., Mohanty P., Patel J.D., Bai R., Sanchez J., Burkhardt J.D., Heywood J.T., Johnson A.D., Rubenson D.S., Horton R., Gallinghouse G.J., Beheiry S., Curtis G.P., Cohen D.N., Lee M.Y., Smith M.R., Gopinath D., Lewis W.R., Natale A. Stiff left atrial syndrome after catheter ablation for atrial fibrillation: clinical characterization, prevalence, and predictors. *Heart Rhythm*. 2011; 8: 1364-1371. doi: 10.1016/j.

hrthm.2011.02.026

38. Calkins H., Kuck K.H., Cappato R., Brugada J., Camm A.J., Chen S.A., Crijns H.J., Damiano R. J., Davies D.W., DiMarco J., Edgerton J., Ellenbogen K., Ezekowitz M.D., Haines D.E., Haissaguerre M., Hindricks G., Iesaka Y., Jackman W., Jalife J., Jais P., Kalman J., Keane D., Kim Y.H., Kirchhof P., Klein G., Kottkamp H., Kumagai K., Lindsay B.D., Mansour M., Marchlinski F.E., McCarthy P.M., Mont J.L., Morady F., Nademanee K., Nakagawa H., Natale A., Nattel S., Packer D.L., Pappone C., Prystowsky E., Raviele A., Reddy V., Ruskin J.N., Shemin R.J., Tsao H.M., Wilber D. 2012 HRS/EHRA/ECAS Expert Consensus Statement on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation: recommendations for patient selection, procedural techniques, patient management and follow-up, definitions, endpoints, and research trial design. *Europace*. 2012; 14(4): 528-606. doi: 10.1007/s10840-012-9672-7

39. Kuck K.H., Färnkranz A., Chun K.R., Metzner A., Ouyang F., Schlüter M., Elvan A., Lim H.W., Kueffer F.J., Arentz T., Albenque J.P., Tondo C., Kühne M., Stichlerling C., Brugada J., FIRE AND ICE Investigators. Cryoballoon or

radiofrequency ablation for symptomatic paroxysmal atrial fibrillation: reintervention, rehospitalization, and quality-of-life outcomes in the FIRE AND ICE trial. *Eur. Heart J.* 2016; 37(38): 2858-2865. doi: 10.1093/eurheartj/ehw285

40. Khairy P., Chauvet P., Lehmann J., Lambert J., Macle L., Tanguay J.F., Sirois M.G., Santoianni D., Dubuc M. Lower Incidence of Thrombus Formation With Cryoenergy Versus Radiofrequency Catheter Ablation. *Circulation*. 2003; 107(15): 45-50. doi: 10.1161/01.cir.0000058706.82623.a1

41. Мамчур И.Н., Чичкова Т.Ю., Мамчур С.Е., Бохан Н.С., Романова М.П., Хоменко Е.А. Сравнительный анализ нарушения механической функции левого предсердия после процедуры антральной изоляции легочных вен методом радиочастотной и криобаллонной абляции. *Российский кардиологический журнал*. 2017; 8: 24-30.

42. Мамчур С.Е., Романова М.П., Горбунова Е.В., Бохан Н.С., Чичкова Т.Ю. Upstream-терапия телмисартаном и амлодипином после антральной изоляции легочных вен при фибрилляции предсердий. *Вестник аритмологии*. 2016; 86: 7-14.

REFERENCES

1. Diagnostika i lechenie fibrilljicii predserdij / Rekomendacii VNOK i VNOA. Moscow; 2011. 84 s. (in Russian)

2. Kushakovskij M.S. Fibrilljacija predserdij. Sankt-peterburg; 1999. 175 s. (in Russian).

3. Brüggjenjürgen B., Rosnagel K., Roll S., Andersson F.L., Selim D., Müller-Nordhorn J., Nolte C.H., Jungehülsing G.J., Villringer A., Willich S.N. The impact of atrial fibrillation on the cost of stroke: the Berlin acute stroke study. *Value Health*. 2007; 10: 137-143. doi: 10.1111/j.1524 - 4733.2006.00160.x

4. Benjamin E.J., Wolf P.A., D'Agostino R.B., Silbershatz H., Kannel W.B., Levy D. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart study. *Circulation*. 1998; 95: 946 - 952.

5. Schotten U., Verheule S., Kirchhof P., Goette A. Pathophysiological mechanisms of atrial fibrillation: a translational appraisal. *Physiol. Rev.* 2011; 91(1): 265-325. doi: 10.1152/physrev.00031.2009

6. Daoud E.G., Bogun F., Goyal R., Harvey M., Man K.C., Strickberger S.A., Morady F. Effect of atrial fibrillation on atrial refractoriness in humans. *Circulation*. 1996; 94: 1600 - 1606.

7. Wijffels M.C., Kirchhof C.J., Dorland R., Allessie M.A. Atrial Fibrillation Begets Atrial Fibrillation. A Study in Awake Chronically Instrumented goats. *Circulation*. 1995; 92: 1954 - 1968. doi: 10.1161/01.CIR.92.7.1954

8. Allessie M.A., Ausma J., Schotten U. Electrical, contractile and structural remodeling during atrial fibrillation. *Cardiovasc. Res.* 2002; 54: 230-246.

9. Roy D., Talajic M., Dorian P., Connolly S., Eisenberg M.J., Green M., Kus T., Lambert J., Dubuc M., Gagné P., Nattel S., Thibault B. Amiodarone to prevent recurrence of atrial fibrillation. Canadian Trial of Atrial Fibrillation Investigators. *N. Engl. J. Med.* 2000; 342: 913-920. doi: 10.1056/NEJM200003303421302

10. Homenko E.A. Jelektricheskoe vykljuchenie kriticheskoy massy miokarda metodom radiochastotnoj ablacii dlja lechenija fibrilljicii predserdij. [dissertation] ...kand. med. nauk. Kemerovo; 2013. (in Russian)

11. Pagel P.S., Kehl F., Gare M., Hettrick D.A., Kersten J.R., Warltier D.C. Mechanical function of the left atrium: new insights based on analysis of pressure-volume relations and Doppler echocardiography. *Anesthesiology*. 2003; 98: 975 - 994.

12. Mitchell J.H., Shapiro W. Atrial function and the hemodynamic consequences of atrial fibrillation in man. *Am. J. Cardiol.* 1969; 23: 556 - 567.

13. Vizzardi E, D'Aloia A., Rocco E., Lupi L., Rovetta R., Quinzani F., Bontempi I., Curnis A., DeiCas I. How should we measure left atrium size and function? *J. Clin. Ultrasound*. 2012; 40(3): 155 - 166. doi: 10.1002/jcu.21871

14. Rosca M., Lancellotti P., Popescu B.A., Piérard L.A. Left

atrial function: pathophysiology, echocardiographic assessment, and clinical applications. *Heart*. 2011; 97(23): 1982 - 1989.

15. Rybakova M.K., Alehin M.N., Mit'kov V.V. *Prakticheskoe rukovodstvo po ul'trazvukovoj diagnostike. Jehokardiografija*. M.; 2008. 512 s. (in Russian)

16. Rahimtoola S.H., Ehsani A., Sinno M.Z., Loeb H.S., Rosen K.M., Gunnar R.M. Importance of left atrial function in patients with myocardial infarction. *Circulation*. 1983; 67(3): 566 - 571.

17. Lo H.M., Lin F.Y., Lin J.L., Hsu K.L., Chiang F.T., Tseng C.D., Tseng Y.Z. Impaired cardiac performance relating to delayed left atrial activation after atrial compartment operation for chronic atrial fibrillation. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 1999; 22: 379-381. doi: 10.1111/j.1540 - 8159.1999.tb00456.x

18. Rossi R., Muia N.J., Modena M.G. Relationship between atrial function, left ventricular isovolumic relaxation time, and early filling in dual chamber-paced patients. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 1997; 10: 300 - 309.

19. Hettrick D.A., Mittelstadt J.R., Kehl F., Kress T.T., Tessmer J.P., Krolkowski J.G., Kersten J.R., Warltier D.C., Pagel P.S. Effects of atrial pacing lead location and atrial-ventricular delay on atrial and ventricular hemodynamics in dogs *Pacing Clin. Electrophysiol.* 2002; 25: 888 - 896.

20. Sparks P.B., Jayaprakash S., Vohra J.K., Mond H.G., Yapanis A.G., Grigg L.E., Kalman J.M. Left Atrial «Stunning» Following Radiofrequency Catheter Ablation of Chronic Atrial Flutter. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1998; 32: 468-475.

21. Sun H., Gaspo R., Leblanc N., Nattel S. Cellular Mechanisms of Atrial Contractile Dysfunction Caused by Sustained Atrial Tachycardia. *Circulation*. 1998; 98: 719-727.

22. Dogan A., Gedikli O., Ozaydin M., Altinbas A. Mitral annular velocity by Doppler tissue imaging for the evaluation of atrial stunning after cardioversion of atrial fibrillation. *Int. J. Cardiovasc. Imaging*. 2009; 25(2): 113-120. doi: 10.1007/s10554-008-9360-y

23. Eren M., Oz D. The mitral late diastolic flow acceleration slope after the restoration of sinus rhythm in acute atrial fibrillation: relationship to atrial function and change over time. *Anadolu Kardiyol. Derg.* 2010; 10(6): 488-494. doi: 10.5152/akd.2010.163

24. Zapolski T., Wysokiński A. Stunning of the left atrium after pharmacological cardioversion of atrial fibrillation. *Kardiol. Pol.* 2005; 63(3): 254-262.

25. Perea R.J., Tamborero D., Mont L., Brugada J., Caralt T.M., Ortiz-Perez J.T., Berrueto A., Matiello M., Vidal B., Sitges M., Sanchez M. Left atrial contractility is preserved after successful circumferential pulmonary vein ablation in patients with atrial fibrillation. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2008;

19(4): 374-379. doi: 10.1111/j.1540-8167.2007.01086.x

26. Anwar A.M., Geleijnse M.L., Soliman O.I., Nemes A., ten Cate F.J. Left atrial Frank-Starling law assessed by real-time, three-dimensional echocardiographic left atrial volume change. *Heart*. 2007; 93: 1393-1397.

27. Antonielli E., Pizzuti A., Bassignana A., Tanga A., Baralis G., Rovere E., Di Leo M. Transesophageal echocardiographic evidence of more pronounced left atrial stunning after chemical (propafenone) rather than electrical attempts at cardioversion from atrial fibrillation. *Am. J. Cardiol*. 1999; 84(9): 1092-1096.

28. Falcone R.A., Morady F., Armstrong W.F. Transesophageal echocardiographic evaluation of left atrial appendage function and spontaneous contrast formation after chemical or electrical cardioversion of atrial fibrillation. *Am. J. Cardiol*. 1996; 78: 435-439.

29. Dabek J., Gasior Z., Monastyrska-Cup B., Jakubowski D. Cardioversion and atrial. *Pol. Merkur. Lekarski*. 2007; 22(129): 224-228.

30. Mamchur S., Mamchur I., Khomenko E., Kokov A., Bokhan N., Sherbinina D. Mechanical function of left atrium and pulmonary vein sleeves before and after their antrum isolation. *Medicina*. 2014; 50: 353-359. doi: 10.1016/j.medic.2014.11.008

31. Mamchur S.E., Berdnikov S.V., Mamchur I.N., Homenko E.A., Bohan N.S. Shherbinina D.A. Zavisimost' mezhdru nagruzkoj na levoe predserdie i ego sokratimost'ju u cheloveka in vivo. Kompleksnye problemy serdechno-sosudistyh zabolevanij. 2014; 1: 47-52. (in Russian) doi: 10.17802/2306-1278-2014-1-47-51

32. Kurz M.A., Wead W.B., Roberts A.M. Reflex inotropic responses to distension of left atrium or pulmonary veins. *Am. J. Physiol*. 1990; 258(1 Pt 2): H121-H126.

33. Jia B., Li Z.C., Zhang L.L., Dong M.Q., Wang Y.M., Zhou S.S. Pulmonary artery in endotoxemia rat. Effects of atrial natriuretic peptide on relaxation and constriction of aorta and pulmonary artery in endotoxemia rat. *Zhongguo Ying Yong Sheng Li Xue Za Zhi*. 2004; 20(2): 136-140.

34. Sweeney C.M., Jones J.F., Bund S.J. Adrenoceptor and cholinergic modulation of rat pulmonary vein cardiac muscle contractility. *Vascul. Pharmacol*. 2007; 46(3): 166-170. doi: 10.1016/j.vph.2006.09.005

35. Imnadze G.G., Serov R.A., Revishvili A.Sh. Morfologija legochnyh ven i ih myshechnyh muft, rol' v vozniknovenii fibrilljacji predserdij. *Vestnik aritmologii*. 2003; 34: 32-37. (in Russian)

36. Mamchur S.E., Mamchur I.N., Homenko E.A., Bohan N.S. Shherbinina D.A., Gorshkova T.V., Gorbunova E.V. Vzaimosvjaz' pokazatelej kachestva zhizni i mehanicheskoy funkcii levogo predserdija u pacientov posle uspešnoj radiochastotnoj izoljacji legochnyh ven po povodu

idiopaticeskoy paroksizmal'noj formy fibrilljacji predserdij. *Sibirskij medicinskij zhurnal*. 2015; 1(30): 55-59. (in Russian)

37. Gibson D.N., Di Biase L., Mohanty P., Patel J.D., Bai R., Sanchez J., Burkhardt J.D., Heywood J.T., Johnson A.D., Rubenson D.S., Horton R., Gallinghouse G.J., Beheiry S., Curtis G.P., Cohen D.N., Lee M.Y., Smith M.R., Gopinath D., Lewis W.R., Natale A. Stiff left atrial syndrome after catheter ablation for atrial fibrillation: clinical characterization, prevalence, and predictors. *Heart Rhythm*. 2011; 8: 1364-1371. doi: 10.1016/j.hrthm.2011.02.026

38. Calkins H., Kuck K.H., Cappato R., Brugada J., Camm A.J., Chen S.A., Crijns H.J., Damiano R. J., Davies D.W., DiMarco J., Edgerton J., Ellenbogen K., Ezekowitz M.D., Haines D.E., Haissaguerre M., Hindricks G., Iesaka Y., Jackman W., Jalife J., Jais P., Kalman J., Keane D., Kim Y.H., Kirchhof P., Klein G., Kottkamp H., Kumagai K., Lindsay B.D., Mansour M., Marchlinski F.E., McCarthy P.M., Mont J.L., Morady F., Nademanee K., Nakagawa H., Natale A., Nattel S., Packer D.L., Pappone C., Prystowsky E., Raviele A., Reddy V., Ruskin J.N., Shemin R.J., Tsao H.M., Wilber D. 2012 HRS/EHRA/ECAS Expert Consensus Statement on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation: recommendations for patient selection, procedural techniques, patient management and follow-up, definitions, endpoints, and research trial design. *Europace*. 2012; 14(4): 528-606. doi: 10.1007/s10840-012-9672-7

39. Kuck K.H., Fürnkranz A., Chun K.R., Metzner A., Ouyang F., Schlüter M., Elvan A., Lim H.W., Kueffer F.J., Arentz T., Albenque J.P., Tondo C., Kühne M., Sticherling C., Brugada J., FIRE AND ICE Investigators. Cryoballoon or radiofrequency ablation for symptomatic paroxysmal atrial fibrillation: reintervention, rehospitalization, and quality-of-life outcomes in the FIRE AND ICE trial. *Eur. Heart J*. 2016; 37(38): 2858-2865. doi: 10.1093/eurheartj/ehw285

40. Khairy P., Chauvet P., Lehmann J., Lambert J., Macle L., Tanguay J.F., Sirois M.G., Santoianni D., Dubuc M. Lower Incidence of Thrombus Formation With Cryoenergy Versus Radiofrequency Catheter Ablation. *Circulation*. 2003; 107(15): 45-50. doi: 10.1161/01.cir.0000058706.82623.a1

41. Mamchur I.N., Chichkova T.Ju., Mamchur S.E., Bohan N.S., Romanova M.P., Homenko E.A. Sravnitel'nyj analiz narushenija mehanicheskoy funkcii levogo predserdija posle procedury antral'noj izoljacji legochnyh ven metodom radiochastotnoj i kriobalonnoj ablacii. *Rossijskij kardiologicheskij zhurnal*. 2017; 8: 24-30. (in Russian)] doi:10.15829/1560-4071-2017-8-24-30

42. Mamchur S.E., Romanova M.P., Gorbunova E.V., Bohan N.S., Chichkova T.Ju. Upstream-terapija telmisartanom i amlodipinom posle antral'noj izoljacji legochnyh ven pri fibrilljacji predserdij. *Vestnik aritmologii*. 2016; 86: 7-14. (in Russian)

Для цитирования: И.Н. Мамчур, Т.Ю. Чичкова, В.Н. Каретникова, С.Е. Мамчур, М.П. Романова. Механическая функция левого предсердия и ее нарушения после антральной изоляции легочных вен. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2018; 7 (2): 137-145. DOI: 10.17802/2306-1278-2018-7-2-137-145

To cite: I.N. Mamchur, T.Y. Chichkova, V.N. Karetnikova, S.E. Mamchur, M.P. Romanova. Left atrial mechanical function and its disorders after pulmonary vein antrum isolation. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2018; 7 (2): 137-145. DOI: 10.17802/2306-1278-2018-7-2-137-145



УДК 616.12-089.819.843:616.34-008]-07

DOI 10.17802/2306-1278-2018-7-2-146-151

ГАЗ В ПОРТАЛЬНОЙ ВЕНЕ – РЕДКИЙ ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ ПРИЗНАК АБДОМИНАЛЬНОГО КОМПАРТМЕНТ-СИНДРОМА

А.В. Иванова ✉, Д.Л. Шукевич, А.С. Радивилко, Е.В. Григорьев

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Сосновский бульвар, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002

Основные положения

- Симптом обнаружения газа в портальной вене у взрослых ассоциируется с формированием симптомокомплекса абдоминального компартмент-синдрома.
- ГПВ может быть использован в качестве вероятного ультразвукового диагностического критерия тяжелого течения абдоминального компартмент-синдрома.

Резюме

Симптом обнаружения газа в портальной вене (ГПВ) у взрослых ассоциируется с формированием симптомокомплекса абдоминального компартмент-синдрома и может быть использован в качестве вероятного ультразвукового диагностического критерия. Представлен клинический пример абдоминального синдрома у пациента 46 лет после ортотопической трансплантации сердца. На фоне удовлетворительной функции трансплантата были определены явления кишечной непроходимости. ГПВ был случайной находкой при проведении ультразвукового исследования органов брюшной полости. В основе появления признака ГПВ лежат любые варианты повреждения слизистой оболочки кишки, как при наличии явных повреждений, так и при наличии внутрикишечной гипертензии без язвенных дефектов. В случае инфекционных заболеваний органов брюшной полости газ может образовываться непосредственно в сосудистых капиллярах в результате проникновения в них газообразующих бактерий. ГПВ является критерием отрицательного прогноза на выживание в силу развития некроза кишки. Отмечена корреляция между показателями ГПВ с одной стороны и динамикой и прогнозом полиорганной недостаточности (ПОН) у критических пациентов. ГПВ является прогностически неблагоприятным признаком, и ранняя диагностика может снизить риск летального исхода. Рутинное использование ультразвукового исследования у кровати пациента позволяет быстро и точно установить наличие данного симптома.

Keywords

Газ в портальной вене • Полиорганная недостаточность • Абдоминальный компартмент-синдром

Поступила в редакцию: 09.03.18; поступила после доработки: 09.06.18; принята к печати: 19.06.18

PORTAL VENOUS GAS – RARE DIAGNOSTIC SIGN OF ABDOMINAL COMPARTMENT-SYNDROME

A.V. Ivanova ✉, D.L. Shukevich, A.S. Radivilko, E.V. Grigoryev

Federal State Budgetary Institution «Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases», 6, Sosnoviy Blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002

Highlights

- Portal venous gas in adults is associated with the development of abdominal compartment syndrome.
- GPV may be used as a probable ultrasound diagnostic criterion for severe abdominal compartment syndrome.

Abstract

Portal venous gas in adults is associated with the development of abdominal compartment syndrome and can be used as a probable ultrasound diagnostic

Для корреспонденции: Анна Валерьевна Иванова, e-mail: anna.oritn@mail.ru; адрес: 650002, Россия, г. Кемерово, Сосновский бульвар, 6

Corresponding author: Ivanova Anna, e-mail: anna.oritn@mail.ru; address: Russian Federation, 650002, Kemerovo, 6, Sosnoviy Blvd.

criterion. The case presents a patient aged 46 years after orthotopic heart transplant who develop abdominal syndrome in the intensive care unit postoperatively. Portal venous gas was a random finding during routine abdominal cavity ultrasound examination. Portal venous gas is a prognostically unfavorable sign. The early diagnosis can reduce the associated risk of death. Routine use of bedside ultrasound allows timely and accurately determining the presence of portal venous gas.

Keywords

Portal venous gas • Multiple organ dysfunction syndrome • Abdominal compartment syndrome

Список сокращений

ГПВ	– газ в портальной вене	АКС	– абдоминальный компартмент-синдром
НЭК	– некротический энтероколит	ПОН	– полиорганная недостаточность
МСКТ	– мультиспиральная компьютерная томография		

Абдоминальные осложнения при плановых и экстренных кардиохирургических операциях довольно редки, однако практически всегда фатальны в отношении как летальности, так и осложнений (абдоминальный сепсис как «мотор» полиорганной недостаточности). Поиск клинических, инструментальных и биохимических маркеров абдоминального сепсиса до сих пор актуален [1, 2].

Газ в портальной вене (ГПВ) был впервые описан у новорожденных в 1955 году Wolfe и соавторами при развитии некротического энтероколита. Это довольно частый вариант инструментальной симптоматики некротического энтероколита. У взрослых же подобный симптом описывается редко при ряде патологических состояний: внутрибрюшные или забрюшинные абсцессы, воспалительные заболевания кишечника, включая болезнь Крона, колоноскопия, проводимая по поводу диагностики данных заболеваний, инфекции желчевыводящих путей, перфорация желудочно-кишечного тракта вследствие язв и прочее [3 – 5]. Данные заболевания могут быть объединены наличием явлениями ишемии кишечника, формированием язвенных дефектов и повреждением слизистой оболочки. В качестве одного из вариантов объяснения ГПВ авторы предлагают активное участие механизмов абдоминального компартмент-синдрома (АКС), что может объяснять вероятность включения симптома ГПВ в качестве диагностического при оценке тяжести АКС [6 – 8].

В связи с тем, что у взрослых, в отличие от новорожденных, подобный симптом в критических состояниях описывался редко, мы сочли целесообразным продемонстрировать случай из практики.

Случай из практики

Пациент Н., 46 лет, находился на стационарном

лечении с 23.12.2016 г. по 17.01.2017 г.

Диагноз: ИБС. Постинфарктный кардиосклероз (острый инфаркт миокарда от 2013 года). Аневризма левого желудочка. Чрескожное коронарное вмешательство на передней нисходящей артерии (2013 г.). Недостаточность митрального клапана 3 ст., трикуспидального клапана 3 ст. Персистирующая форма фибрилляции предсердий. Желудочковая экстрасистолия 46 градации по Лауну, ХСН 2Б. ФК 4.

Сопутствующие заболевания: гипертоническая болезнь 3, риск 4. Сердечная астма. Двусторонний гидроторакс, асцит. Хронический гепатит смешанной этиологии. Мочекаменная болезнь. Камень правой почки. Хронический пиелонефрит. Хроническая почечная недостаточность 0.

В связи с наличием ишемической кардиомиопатии (фракция изгнания левого желудочка менее 20%), высокой легочной артериальной гипертензией (2,1 единица Вуда), отсутствием эффекта от проводимой консервативной терапии, тяжелой ХСН, невозможностью и бесперспективностью хирургической реваскуляризации, пациент был включен в лист ожидания трансплантации сердца.

23.12.2016 г. была выполнена операция в условиях искусственного кровообращения: ортотопическая трансплантация сердца. Из особенностей операции: исходный уровень международного нормализованного отношения (МНО) более 6 на фоне постоянного приема непрямых антикоагулянтов, операция сопровождалась массивной кровопотерей, что потребовало трансфузии препаратов крови и введения концентрата протромбинового комплекса.

В послеоперационном периоде, начиная с пятых суток, на фоне удовлетворительной функции трансплантата и отсутствия признаков сердечной

недостаточности были определены явления кишечной непроходимости.

27.12.2016 г. впервые по данным УЗИ органов брюшной полости (Vivid q GE, секторный фазированный датчик 2-4 МГц) выявлен газ в системе воротной вены (Рисунок). Перистальтика отсутствует, петли кишечника расширены, в просвете большое количество газа, гидроперитонеум. Уровень внутрибрюшного давления, определенный трансвезикально, составил 18 см вод. ст., что определено как первая степень внутрибрюшной гипертензии. Оценка по шкале SOFA – 7 баллов, что свидетельствовало о формировании абдоминального компартмент-синдрома.

28.12.2016 г. выполнена мультиспиральная компьютерная томография органов брюшной полости, определен парез ободочной кишки, газ в портальной системе не обнаружен. На следующий день в связи с прогрессированием АКС, отсутствием эффекта от консервативной терапии и нарастанием признаков полиорганной недостаточности (ПОН) на фоне увеличения внутрибрюшного давления более 20 см вод. ст. (оценка по SOFA – 11 баллов) с целью декомпрессии брюшной полости выполнена лапаротомия с формированием подвешной илеостомы. В брюшной полости обнаружено 2 литра асцитической жидкости, восходящая и ободочная кишка перерастянута, пульс на мезентериальных артериях определяется на всех уровнях.

С 06.01.2017 г. прогрессирует тяжелый сепсис (двусторонняя полисегментарная пневмония и сохраняющаяся транслокация кишечной флоры на фоне пареза кишечника и АКС), требующий комбинированной дезэскалационной антибактериальной и противогрибковой терапии. Выполнена трахеостомия, продолжена респираторная поддержка из-за прогрессирующего респираторного дис-

тресс-синдрома (индекс оксигенации менее 150). Проводилась заместительная почечная терапия (CVVHDF) по почечным и внепочечным показаниям. 10.01.2017 г. усугубляется печеночная недостаточность на фоне гепатита сложного генеза (повышение билирубина до 180 ммоль/л преимущественно за счет прямого и трансаминаз в 6 – 8 раз выше исходных значений), развиваются геморрагические осложнения из-за гипокоагуляции (снижение ПТИ до 40%, дисфибриногенемия) и тромбоцитопении ($30 - 40 \cdot 10^9/\text{л}$). Все время нахождения в ОРИТ продолжалась парентеральная нутритивная поддержка, респираторно-кинезиологическая терапия, обезболивание и седация под контролем визуально-аналоговой шкалы и RASS.

17.01.2017 г. на фоне прогрессирующей ПОН (оценка по шкале SOFA – 14 – 18 баллов) и проводимой интенсивной терапии отметили развитие септического шока и летальный исход.

Патологоанатомический диагноз

Обширный постинфарктный кардиосклероз всех стенок левого желудочка сердца с формированием хронической аневризмы передней стенки левого желудочка. Стенозирующий атеросклероз коронарных артерий. Ортотопическая трансплантация донорского сердца 23.12.16 г. Гипертоническая болезнь: артериолосклероз почек, селезенки, поджелудочной железы.

Осложнения: Очаговое острое отторжение 1А. Трехкомпонентная иммуносупрессивная терапия, агранулоцитоз. Сепсис, септикопиемия: серозный нефрит, эпинефрит, портальный гепатит, двусторонняя полисегментарная абсцедирующая пневмония с друзами мицелия грибов (аспергилл). Бактериологическое исследование посмертно – *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae*. ДВС-синдром. Дву-

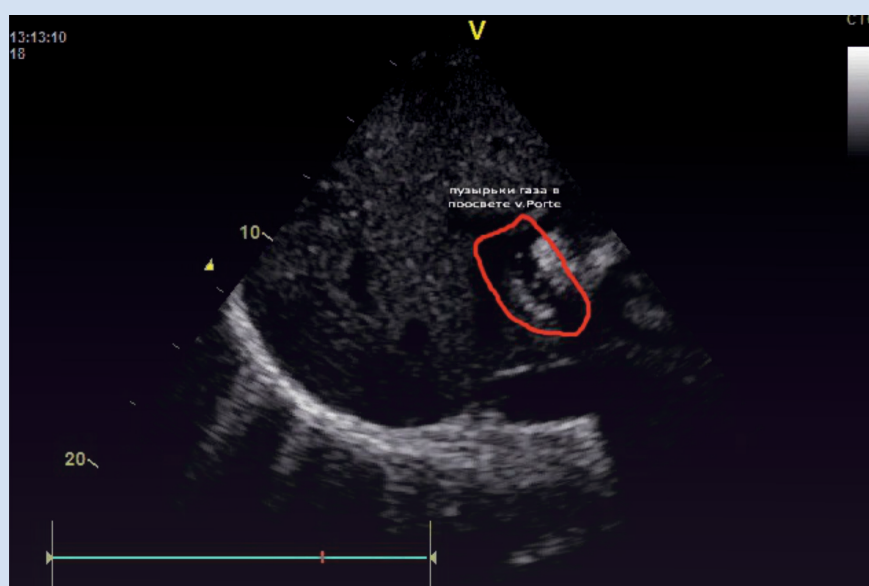


Рисунок. Ультразвуковая картина газа в портальной вене
Figure. Portal venous gas on ultrasound

сторонний гидроторакс. Асцит. Отек легких. Хроническое застойное венозное полнокровие и дистрофия внутренних органов с формированием застойной индукции печени и спленомегалии.

Обсуждение

Описание ГПВ имеется в ряде исследований. Так, Wayne E. et al. описаны случаи появления ГПВ у взрослых. Признаки ГПВ были подтверждены на серии исследований МСКТ брюшной полости, однако также были признаки ГПВ при проведении абдоминального ультразвукового исследования у 15% пациентов. Авторы приходят к выводу, что в основе появления признака ГПВ лежат любые варианты повреждения слизистой оболочки кишки, как при наличии явных повреждений, так и при наличии внутрикишечной гипертензии без язвенных дефектов, что подтверждают эксперименты Shaw, который в 1967 году получил на фоне введения под давлением воздуха в просвет кишки попадание газа в портальную систему через мезентериальные вены [9]. Можно предположить, что любой вариант (микроскопический или макроскопический) повреждения слизистой ведет к появлению данного феномена [10].

Предполагается, что газ в виде эмболов попадает из просвета кишечника через поврежденную или некротизированную стенку кишки в мелкие интрамуральные брыжеечные вены, а затем с током крови – в верхнюю брыжеечную вену и далее в воротную вену [11]. В случае инфекционных заболеваний органов брюшной полости газ может образовываться непосредственно в сосудистых капиллярах в результате проникновения в них газообразующих бактерий (анаэробов) [12].

Зачастую признак ГПВ является критерием отрицательного прогноза на выживание в силу развития некроза кишки. В условиях расширения частоты использования компьютерной томографии для многофокусной диагностики верификация симптомов ГПВ и пневматоза кишки авторами также отмечена корреляция между показателями ГПВ с одной стороны и динамикой ПОН и прогнозом ПОН у критических пациентов с другой [13]. Ряд авторов подчеркивают, что имеется корреляция между находками ГПВ и пневматоза и ухудшением оценки баллов по объективным шкалам оценки тяжести состояния пациентов [14, 15]. Имеются гипотезы, которые описывают увеличение проницаемости вследствие активности провоспалительных цитокинов и системного воспалительного ответа, что вызывает leak синдром [16].

В приведенном нами случае из практики имеется несколько факторов, которые вызывают абдоминальный компартмент-синдром и могут объяснять наличие симптома ГПВ, а именно: острая массивная кровопотеря, потребность в переливании факторов свертывания с целью купирования кровотечения, что неизбежно вызывает элементы микроциркуляторной обструкции кровотока у пациента с имеющимся мультифокальным атеросклерозом (пусть и без явных гемодинамических поражений мезентериального бассейна) и приводит к явлениям неокклюзионной обструкции мезентериального кровотока [17]. Дополнительно пациент в ходе интенсивной терапии потребовал катехоламиновой поддержки (норадреналин) для стабилизации сосудистого тонуса, что ухудшило мезентериальный кровоток. Наличие ГПВ в совокупности с признаками АКС и нарастанием ПОН по показателям шкалы SOFA послужили обоснованием для принятия решения о проведении хирургической декомпрессии брюшной полости. Все обозначенные вероятные причины ГПВ (дисбаланс цитокинов на фоне сепсиса, увеличение внутрибрюшного давления) у пациента были в наличии. Отметим, что применение МСКТ органов брюшной полости признаков ГПВ не дало, что объясняет целесообразность рутинного использования именно прикроватного УЗИ как быстро выполнимого скрининга подобной симптоматики.

Заключение

1. Симптом обнаружения газа в портальной вене у взрослых ассоциируется с формированием симптомокомплекса абдоминального компартмент-синдрома.
2. ГПВ может быть использован в качестве вероятного ультразвукового диагностического критерия тяжелого течения абдоминального компартмент-синдрома.

Конфликт интересов

А.В. Иванова заявляет об отсутствии конфликта интересов. Д.Л. Шукевич заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.С. Радивилко заявляет об отсутствии конфликта интересов. Е.В. Григорьев заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Информация об авторах

Иванова Анна Валерьевна, младший научный сотрудник лаборатории ультразвуковых и электрофизиологических методов исследования отдела диагностики сердечно-сосудистых заболеваний Федерального государственного бюд-

Information about authors

Ivanova Anna V., research assistant at the Laboratory of Ultrasound and Electrophysiological Diagnosis, Department of Diagnosis of Cardiovascular Disease, Federal State Budgetary Institution «Research Institute for Complex Issues

жетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация.

Шукевич Дмитрий Леонидович, доктор медицинских наук, заведующий лабораторией критических состояний отдела мультифокального атеросклероза Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация.

Радивилко Артем Сергеевич, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории критических состояний отдела мультифокального атеросклероза Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация.

Григорьев Евгений Валерьевич, доктор медицинских наук, профессор РАН, заместитель директора по научной и лечебной работе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация.

of Cardiovascular Diseases», Kemerovo, Russian Federation.

Shukevich Dmitriy L., PhD, Head of Laboratory of Critical Conditions, Department of Multivessel and Polyvascular Disease, Federal State Budgetary Institution «Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases», Kemerovo, Russian Federation

Radivilko Artem S., PhD, senior researcher at the Laboratory of Critical Conditions, Department of Multivessel and Polyvascular Disease, Federal State Budgetary Institution «Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases», Kemerovo, Russian Federation

Grigoriev Evgeny V., PhD, Professor of the Russian Academy of Sciences, Deputy Director on clinical and research issues, Federal State Budgetary Institution «Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases», Kemerovo, Russian Federation

Вклад авторов в статью

ИАВ – написание текста, анализ данных

ШДЛ – написание статьи, редактирование

РАС – анализ и интерпретация полученных данных

ГЕВ – написание статьи, редактирование

Authors contribution

IAV – manuscript writing, analysis of the collected data and findings

ShDL – manuscript writing and editing

RAS – data analysis and interpretation

GEV – manuscript writing and editing

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Плотников Г.П., Шукевич Д.Л., Григорьев Е.В. Абдоминальные осложнения при операциях на сердце с искусственным кровообращением // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2014. № 1. С. 75-86. doi: 10.17802/2306-1278-2014-1-75-86
2. Мороз В.В., Григорьев Е.В., Чурляев Ю.А. Абдоминальный сепсис. Москва, 2006.
3. Wiot JF, Felson B. Gas in the portal venous system. Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med. 1961;86:920–9.
4. Liebman PR, Patten MT, Manny J, Benfield JR, Hechtman HB. Hepatic-portal venous gas in adults: etiology, pathophysiology and clinical significance. Ann Surg. 1978;87:281–7.
5. Ho LM, Paulson EK, Thompson WM. Pneumatosis intestinalis in the adult: benign to life-threatening causes. Am J Roentgenol. 2007;188:1604–13.
6. St Peter SD, Abbas MA, Kelly KA. The spectrum of pneumatosis intestinalis. Arch Surg. 2003;138:68–75.
7. Kinoshita H, Shinozaki M, Tanimura H, Umemoto Y, Sakaguchi S, Takifuji K, et al. Clinical features and management of hepatic portal venous gas. Arch Surg. 2001;136:1410–4.
8. Dubose JJ, Lissauer M, Maung AA, Piper GL, O'Callaghan TA, Luo-Owen X, et al. Pneumatosis Intestinalis Predictive Evaluation Study (PIPES): a multicenter epidemiologic study of the Eastern Association for the Surgery of Trauma. J Trauma Acute Care Surg. 2013;75:15–23.
9. Wayne E, Ough M, Wu A, Laio J, Andresen KJ, Kuehn D, et al. Management algorithm for pneumatosis intestinalis and portal venous gas: treatment and outcome of 88 consecutive cases. J Gastrointest Surg. 2010;14:437–48.
10. Shiotani S, Kohno M, Ohashi N, Yamazaki K, Nakayama H, Watanabe K. Postmortem computed tomographic (PMCT) demonstration of the relation between gastrointestinal (GI) distension and hepatic portal venous gas (HPVG). Radiat Med. 2004;22:25–9.
11. Nelson AL, Millington TM, Sahani D, Chung RT, Bauer C, Hertl M, et al. Hepatic portal venous gas: the ABCs of management. Arch Surg. 2009;144:575–81.
12. Gangliardi G, Thompson IW, Hershman MJ, Forbes A, Hawley PR, Talbot IC. Pneumatosis coli: a proposed pathogenesis based on study of 25 cases and review of the literature. Int J Colorectal Dis. 1996;11:111–8.
13. Hou SK, Chern CH, How CK, Chen JD, Wang LM, Lee CH. Hepatic portal venous gas: clinical significance of computed tomography findings. Am J Emerg Med. 2004;22:214–8.
14. Wu JM, Tsai MS, Lin MT, Tien YW, Lin TH. High APACHE II score and long length of bowel resection impair the outcomes in patients with necrotic bowel induced hepatic portal venous gas. BMC Gastroenterol. 2011;11:18–21.
15. Hsu HP, Shan YS, Hsieh YH, Sy ED, Lin PW. Impact of etiologic factors and APACHE II and POSSUM scores in management and clinical outcome of acute intestinal ischemic disorders after surgical treatment. World J Surg. 2006;30:2152–62.
16. Peloponissios N, Halkic N, Pugnale M, Jornot P, Nordback P, Meyer A, et al. Hepatic portal gas in adults: review of the literature and presentation of a consecutive series of 11 cases. Arch Surg. 2003;138:1367–70.
17. Lock G. Acute intestinal ischaemia. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2001;15:83–98.

REFERENCES

1. Plotnikov G.P., Shukevich D.L., Grigoryev E.V. Abdominal complication after cardiac surgical procedures with extracorporeal circulation. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2014;(1):75-86. (in Russian) doi: 10.17802/2306-1278-2014-1-75-86
2. Moroz VV, Grigoriev EV, Churlyayev Yu.A. Abdominal sepsis. Moscow, 2006
3. Wiot JF, Felson B. Gas in the portal venous system. *Am J Roentgenol Radium TherNucl Med*. 1961;86:920–9.
4. Liebman PR, Patten MT, Manny J, Benfield JR, Hechtman HB. Hepatic-portal venous gas in adults: etiology, pathophysiology and clinical significance. *Ann Surg*. 1978;87:281–7.
5. Ho LM, Paulson EK, Thompson WM. Pneumatosisintestinalis in the adult: benign to life-threatening causes. *Am J Roentgenol*. 2007;188:1604–13.
6. St Peter SD, Abbas MA, Kelly KA. The spectrum of pneumatosisintestinalis. *Arch Surg*. 2003;138:68–75.
7. Kinoshita H, Shinozaki M, Tanimura H, Umemoto Y, Sakaguchi S, Takifuji K, et al. Clinical features and management of hepatic portal venous gas. *Arch Surg*. 2001;136:1410–4.
8. Dubose JJ, Lissauer M, Maung AA, Piper GL, O'Callaghan TA, Luo-Owen X, et al. PneumatosisIntestinalis Predictive Evaluation Study (PIPES): a multicenter epidemiologic study of the Eastern Association for the Surgery of Trauma. *J Trauma Acute Care Surg*. 2013;75:15–23.
9. Wayne E, Ough M, Wu A, Laio J, Andresen KJ, Kuehn D, et al. Management algorithm for pneumatosisintestinalis and portal venous gas: treatment and outcome of 88 consecutive cases. *J Gastrointest Surg*. 2010;14:437–48.
10. Shiotani S, Kohno M, Ohashi N, Yamazaki K, Nakayama H, Watanabe K. Postmortem computed tomographic (PMCT) demonstration of the relation between gastrointestinal (GI) distension and hepatic portal venous gas (HPVG). *Radiat Med*. 2004;22:25–9.
11. Nelson AL, Millington TM, Sahani D, Chung RT, Bauer C, Hertl M, et al. Hepatic portal venous gas: the ABCs of management. *Arch Surg*. 2009;144:575–81.
12. Gangliardi G, Thompson IW, Hershman MJ, Forbes A, Hawley PR, Talbot IC. Pneumatosis coli: a proposed pathogenesis based on study of 25 cases and review of the literature. *Int J Colorectal Dis*. 1996;11:111–8.
13. Hou SK, Chern CH, How CK, Chen JD, Wang LM, Lee CH. Hepatic portal venous gas: clinical significance of computed tomography findings. *Am J Emerg Med*. 2004;22:214–8.
14. Wu JM, Tsai MS, Lin MT, Tien YW, Lin TH. High APACHE II score and long length of bowel resection impair the outcomes in patients with necrotic bowel induced hepatic portal venous gas. *BMC Gastroenterol*. 2011;11:18–21.
15. Hsu HP, Shan YS, Hsieh YH, Sy ED, Lin PW. Impact of etiologic factors and APACHE II and POSSUM scores in management and clinical outcome of acute intestinal ischemic disorders after surgical treatment. *World J Surg*. 2006;30:2152–62.
16. Peloponissios N, Halkic N, Pugnale M, Jornot P, Nordback P, Meyer A, et al. Hepatic portal gas in adults: review of the literature and presentation of a consecutive series of 11 cases. *Arch Surg*. 2003;138:1367–70.
17. Lock G. Acute intestinal ischaemia. *Best Pract Res ClinGastroenterol*. 2001;15:83–98.

Для цитирования: А.В. Иванова, Д.Л. Шукевич, А.С. Радивилко, Е.В. Григорьев. Газ в портальной вене – редкий диагностический признак абдоминального компартмент-синдрома. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2018; 7 (2): 146-151. DOI: 10.17802/2306-1278-2018-7-2-146-151

To cite: A.V. Ivanova, D.L. Shukevich, A.S. Radivilko, E.V. Grigoryev. Portal venous gas – rare diagnostic sign of abdominal compartment-syndrome. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2018; 7 (2): 146-151. DOI: 10.17802/2306-1278-2018-7-2-146-151



ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

Редакция научно-практического рецензируемого журнала «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний» просит авторов внимательно ознакомиться с нижеследующими инструкциями по подготовке рукописей для публикации.

Правила по подготовке рукописей в журнал «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний» составлены с учетом рекомендаций по проведению, описанию, редактированию и публикации результатов научной работы в медицинских журналах, подготовленных Международным комитетом редакторов медицинских журналов (ICMJE), методических рекомендаций по подготовке и оформлению научных статей в журналах, индексируемых в международных наукометрических базах данных, разработанных Ассоциацией научных редакторов и издателей и Министерством образования и науки Российской Федерации. Обращаем внимание авторов, что проведение и описание всех клинических исследований должно соответствовать стандартам CONSORT – (<http://www.consort-statement.org>).

Все рукописи, поступающие в редакцию журнала «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний», проходят обязательную проверку в системах антиплагиат (рукописи, представленные на русском языке, проходят проверку в системе Антиплагиат; рукописи, представленные на английском языке, проходят проверку в системе iThenticate).

Журнал «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний» принимает к печати следующие рукописи:

1. Оригинальные исследования – рукописи, которые содержат описания оригинальных данных, вносящих приоритетный вклад в накопление научных знаний. Объем статьи – до 20 страниц машинописного текста (включая источники литературы, подписи к рисункам и таблицы), до 25 источников литературы. Резюме должно быть структурировано, и содержать 5 параграфов (Цель, Материал и методы, Результаты, Заключение, Ключевые слова), и не превышать 300 слов.

2. Клинические случаи – краткое, информационное сообщение, представляющее сложную диагностическую проблему и объяснение как ее решить или описание редкого клинического случая. Объем текста до 5 страниц машинописного текста (включая источники литературы, подписи к рисункам и таблицы), до 10 источников литературы, с неструктурируемым резюме, которое не должно превышать 200 слов.

3. Аналитический обзор – критическое обобщение исследовательской темы. Объем – до 25 страниц машинописного текста (включая источники литературы, подписи к рисункам и таблицы), до 50 источников литературы, с неструктурируемым резюме, которое не должно превышать 250 слов.

4. Передовая статья – объем текста до 1500 слов (включая источники литературы, подписи к рисункам и таблицы), до 20 источников литературы, с неструктурированным или структурируемым резюме, которое не

должно превышать 250 слов.

5. Письма в редакцию – обсуждение определенной статьи, опубликованной в журнале «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний». Объем не более 500 слов, без резюме.

6. Анонс – информационное сообщение о научно-практических конференциях, конгрессах, научно-исследовательских грантах. Объем до 600 слов, без резюме.

РАЗДЕЛ 1. Сопроводительные документы

1. Сопроводительное письмо должно содержать общую информацию и включать (1) указание, что данная рукопись ранее не была опубликована, (2) рукопись не представлена для рассмотрения и публикации в другом журнале (в случае если рукопись подана параллельно в другой журнал, редакция имеет полное право отказать в публикации рукописи авторам), (3) раскрытие конфликта интересов всех авторов, (4) информацию о том, что все авторы прочитали и одобрили рукопись, (5) указание об авторе, ответственном за переписку. Письмо должно быть выполнено на официальном бланке учреждения, подписано руководителем учреждения и заверено печатью.

2. Информация о конфликте интересов/финансировании. Документ содержит раскрытие авторами возможных отношений с промышленными и финансовыми организациями, способных привести к конфликту интересов в связи с представленным в рукописи материалом. Желательно перечислить источники финансирования работы. Конфликт интересов должен быть заполнен на каждого автора.

3. Информация о соблюдении этических норм при проведении исследования. Скан справки / выписки из Локального этического комитета учреждения (учреждений), где выполнялось исследование. Скан информированного согласия пациента при подаче случая из клинической практики.

4. Информация о перекрывающихся публикациях (если таковая имеется). При наличии перекрывающихся публикаций, следует указать их количество и названия (желательно приложить сканы ранее опубликованных статей). Также в сопроводительном письме на имя главного редактора журнала, следует кратко указать по какой причине имеются перекрывающиеся публикации (например, крупное многофазовое исследование и т.д.).

РАЗДЕЛ 2. Электронная подача рукописи

1. Подать статью в журнал может любой из авторов, как правило, это автор, ответственный за переписку. Автору необходимо регистрироваться на сайте, указать полностью свое ФИО. В форме для заполнения при подаче статьи указываются все авторы и вся дополнительная информация (места работы, должности, научные звания, учреждения – для всех авторов).

2. Отдельно готовится файл в Word, который потом отправляется как дополнительный файл. Файл должен содержать: титульный лист рукописи. На титульном листе рукописи в левом верхнем углу указывается индекс универсальной десятичной классификации (УДК).

Далее указывается заглавие публикуемого материала (полное и краткое наименование статьи). В названии не рекомендуется использовать аббревиатуры. Со следующей строки указываются инициалы и фамилии авторов. Инициалы указывают до фамилий и отделяются пробелом. После фамилий и инициалов необходимо указать полное наименование (наименования) учреждения (уч-

реждений), в котором (которых) выполнена работа с указанием ведомства и полного юридического адреса: страны, индекса, города, улицы, номера дома. Если авторы относятся к разным учреждениям, отметьте это цифровыми индексами в верхнем регистре перед учреждением и после фамилии авторов.

Пример для оформления:

УДК 616.1

КЛИНИЧЕСКАЯ И ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ВЗАИМОСВЯЗЬ
ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ,
САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА И ОСТЕОПОРОЗА

А.Т. Тепляков¹, С.Н. Шилов², И.В. Яковлева², А.А. Попова², Е.Н. Березикова²,
Е.В. Гракова¹, А.В. Молоков², М.Н. Неупокоева², В.В. Кобец³,
К.В. Копьева¹, О.В. Гармаева¹

¹Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» «Научно-исследовательский институт кардиологии», пер. Кооперативный 5, Томск, Российская Федерация, 634009; ²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Красный пр., 52, Новосибирск, Российская Федерация, 630091; ³Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Новосибирской области «Городская клиническая больница No 1», ул. Залесского, 6, Новосибирск, Российская Федерация, 630047

3. Ниже предоставляется информация об авторах, где указываются: полные ФИО, место работы всех авторов, их должности; полная контактная информация обязательно указывается для одного (или более) автора и включает электронную почту, доступный телефон.

4. Если рукопись написана в соавторстве, то всем членам авторской группы необходимо указать вклад каждого автора в написание рукописи. Авторы должны отвечать всем критериям, рекомендованным Международным комитетом редакторов медицинских журналов (International Committee of Medical Journal Editors, ICMJE), а именно: (1) вносить существенный вклад в концепцию и дизайн исследования, или получение и анализ данных, или их интерпретацию; (2) принимать активное участие в написании первого варианта статьи или участвовать в переработке ее важного интеллектуального содержания; (3) утвердить окончательную версию для публикации; (4) нести ответственность за все аспекты работы и гарантировать соответствующее рассмотрение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью всех частей работы.

Более подробная информация об авторстве (истинные авторы, гостевые авторы, подарочные авторы, безымянные авторы) и критериях авторства представлены в разделе Авторство и долевое участие (<http://journal.kemcardio.ru/jour/about/editorialPolicies#custom-8>).

РАЗДЕЛ 3. Оформление аннотации.

Аннотация на русском языке

Аннотация должна быть информативной (не содержать общих слов), оригинальной, содержательной (т.е. отражать основное содержание статьи и результаты исследований) и компактной (т.е. укладываться в установленные объемы в зависимости от типа рукописи). При написании аннотации необходимо следовать логике описания результатов в статье. В ней необходимо указать, что нового несет в себе научная статья в сравне-

нии с другими, родственными по тематике и целевому назначению. В резюме не следует включать ссылки на литературу и использовать аббревиатуры, кроме общепринятых сокращений и условных обозначений. При первом упоминании сокращения необходимо расшифровать.

Структурированная аннотация должна включать 5 параграфов: цель (не дублирующая заглавие статьи), материалы и методы, результаты, заключение, ключевые слова). Является обязательной для оригинальных исследований (не более 300 слов).

Неструктурированная аннотация является обязательной для клинических случаев (не более 200 слов) и аналитических обзоров (не более 250 слов). Несмотря на отсутствие обязательных структурных элементов, аннотация должна следовать логике статьи и не противоречить представленной информации.

Авторы, направляющие в редакцию журнала переводную статью, могут использовать как структурированную, так и неструктурированную аннотацию, содержащую не более 250 слов.

Ключевые слова (не более 7) составляют семантическое ядро статьи и представляют собой перечень основных понятий и категорий, служащих для описания исследуемой проблемы. Они должны отражать дисциплину (область науки, в рамках которой написана статья), тему, цель и объект исследования.

Перевод аннотация на английский язык (для рукописей, поданных на русском языке).

При переводе на английский язык аннотация должна сохранить свою информативность, оригинальность, быть содержательной и компактной, отражать логику описания результатов в статье. При переводе не рекомендуется пропускать словосочетания и предложения. Перевод аннотации должен дублировать текст аннотации на английском языке.

Структурированная аннотация на английском языке

также включает 5 параграфов: **Aim** (Aims – в случае, если в Вашей рукописи заявлено более одной цели), **Methods**, **Results**, **Conclusion**, **Keywords**. Является обязательной для оригинальных исследований (не более 300 слов).

Неструктурированная аннотация является обязательной для клинических случаев (не более 200 слов) и аналитических обзоров (не более 250 слов). Несмотря на отсутствие обязательных структурных элементов, перевод аннотация на английский язык должен отражать логику статьи и не противоречить представленной информации.

РАЗДЕЛ 4. Оформление основного файла рукописи.

Поскольку основной файл рукописи автоматически отправляется рецензенту для проведения «слепого рецензирования», то он не должен содержать имен авторов и названия учреждений. Файл содержит только следующие разделы:

1. Название статьи.

Название статьи пишется прописными буквами (РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ФАКТОРОВ РИСКА...), в конце точка не ставится.

2. Краткий заголовок статьи.

Краткий заголовок статьи должен состоять из 3-5 слов и отражать основную идею рукописи.

3. Вклад в предметную область.

Вклад в предметную область должен подчеркивать вклад исследования в предметную область, его новизну и уникальность. Состоит из 2-3 предложений.

4. Резюме с ключевыми словами.

Резюме с ключевыми словами должно содержать только те разделы, которые описаны в Правилах для авторов.

5. Список сокращений.

При составлении списка сокращений к статье, включая текст, таблицы и рисунки, вносятся только те, которые используются автором 3 и более раза. Если сокращения используются только в таблицах и рисунках, а в тексте не используются, их не следует включать в список сокращений, но необходимо дать расшифровку в примечании к таблице или рисунку. К резюме статьи, как к отдельному документу, применимы те же правила, что и к статье (сокращения вносятся при их использовании 3 и более раза). Сокращения в списке сокращений пишутся в алфавитном порядке через запятую, сплошным текстом, с использованием «тире».

6. Текст статьи.

Текст статьи должен быть представлен в формате MS (*.doc, *.docx), размер кегля 12, шрифт Times New Roman, межстрочный интервал 1,5, поля обычные, выравнивание по ширине. Страницы нумеруют. Перед подачей рукописи удалите из текста статьи двойные пробелы.

Таблицы размещают в месте упоминания в тексте. В тексте обязательно присутствуют ссылки на все таблицы, обозначаемые как «Табл.» с указанием порядкового номера таблицы, например «Табл. 1». Каждая таблица имеет заголовок: слово «Таблица», порядковый номер, название (без точек). Если таблица единственная в статье, ее не нумеруют, в заголовке не используют слово «Таблица». Название таблицы и номер таблицы выравнивается по левому краю страницы. Для всех сокра-

щений, используемых в таблице, дается расшифровка в примечании. Название таблицы и примечание к ней переводятся на английский язык и размещаются под русскоязычной версией. Содержание таблицы также переводится на английский и дается через / (например, Показатели / Parameters и т.д.).

Иллюстративный материал (черно-белые и цветные фотографии, рисунки, диаграммы, схемы, графики) размещают в тексте статьи в месте упоминания (.jpg, разрешение не менее 300 dpi). Проверьте наличие ссылок в тексте на все иллюстрации, обозначаемые как «Рис.» с указанием порядкового номера, например «Рис. 1». Рисунки не должны повторять материалов таблиц. Каждый рисунок должен иметь подпись, содержащую номер рисунка. Название и примечание к рисунку переводятся на английский язык и размещаются под русскоязычной версией. Единственную в статье иллюстрацию не нумеруют, при ссылке на нее в тексте используют слово «рисунок» (полностью, курсивом). Если иллюстрация состоит из нескольких рисунков, представленных под а, б, в, г, помимо подписи каждого рисунка под буквенным обозначением необходимо привести общий заголовок иллюстрации.

Обращаем внимание авторов на то, что использование таблиц и рисунков из других статей с оформленным цитированием допустимо только при наличии разрешения на репринт. Разрешение на репринт таблиц и рисунков запрашивается не у автора, а у издателя журнала. Просим Вас своевременно позаботиться о разрешении на репринт. В случае отсутствия такого разрешения, рисунки и таблицы будут рассматриваться как плагиат, и редакция журнала будет вынуждена исключить их из рукописи.

При обработке материала используется система единиц СИ. Без точек пишут: ч, мин, мл, см, мм (но мм рт. ст.), с, мг, кг, мкг. С точками: мес., сут., г. (год), рис., табл. Для индексов используют верхние (кг/м²) или нижние (CH₂DS₂-VASc) регистры. Знак мат. действий и соотношений (+, –, ×, /, =, ~) отделяют от символов и чисел: $p = 0,05$. Знак ± пишут слитно с цифровыми обозначениями: 27,0±17,18. Знаки >, <, ≤ и ≥ пишут слитно: $p > 0,05$. В тексте рекомендуем заменять символы словами: более (>), менее (<), не более (≤), не менее (≥). Знак % пишут слитно с цифровым показателем: 50%; при двух и более цифрах знак % указывают один раз после чисел: от 50 до 70%; на 50 и 70%. Знак № отделяют от числа: № 3. Знак °C отделяют от числа: 13 °C. Обозначения единиц физических величин отделяют от цифр: 13 мм. Названия и символы генов выделяют курсивом: *ген PON1*.

7. Благодарности (если таковые имеются).

Участники, не соответствующие критериям, предъявляемым к авторам, должны быть указаны в разделе «Благодарности».

8. Конфликт интересов.

Авторы раскрывают конфликт интересов, связанный с представленным материалом. Конфликт интересов должен быть раскрыт для каждого конкретного автора. Информация о конфликте интересов публикуется в составе полного текста статьи.

9. Финансирование.

Указывают источник финансирования. Если исследо-

вание выполнено при поддержке гранта (например, РФФИ, РНФ), приводят номер.

10. Список литературы

Список литературы должен быть представлен на русском и английском языках (обратите внимания, что списки должны быть разделены). За правильность приведенных в списке литературы данных ответственность несут автор(ы).

Библиографическое описание на русском языке рекомендуется выполнять на основе ГОСТ Р 7.0.5-2008 («Библиографическая ссылка. Общие требования и правила составления»). Англоязычная часть библиографического описания должна соответствовать формату, рекомендуемому Американской Национальной Организацией по Информационным стандартам (National Information Standards Organisation — NISO), принятому National Library of Medicine (NLM) (http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html).

Библиографические ссылки в тексте указывают номерами в квадратных скобках. Источники располагают

в порядке первого упоминания в тексте. В список литературы не включаются неопубликованные работы. Названия журналов на русском языке в списке литературы не сокращаются. Названия иностранных журналов могут сокращаться в соответствии с вариантом сокращения, принятым конкретным журналом. При наличии у цитируемой статьи цифрового идентификатора (Digital Object Identifier, DOI) указывают в конце ссылки.

Пристатейный список должен соответствовать Российскому индексу цитирования и требованиям международных баз данных. Англоязычный вариант библиографического описания ссылки на русскоязычный источник помещают после русскоязычной ссылки в квадратных скобках. Ссылки на русскоязычные статьи, имеющие название на английском языке приводятся также на английском языке, при этом в конце ссылки указывается (in Russian). Если статья не имеет английского названия, вся ссылка транслитерируется на сайте www.translit.ru (формат BSI).

Примеры оформления:

1. Статья из русскоязычного журнала, имеющая англоязычное название:

Кухарчук А.Л. Стволовые клетки и регенеративно-пластическая медицина. Трансплантология. 2004; 7 (3): 76-90 [Kuharchuk A.L. Stem cells and regenerative-plastic medicine. Transplantologiya. 2004; 7 (3): 76-90. (In Russ)]

2. Статья из русскоязычного журнала, не имеющая англоязычного названия:

Трапезникова М.Ф., Филиппев П.Я., Перлин Д.В., Кулачков С.М. Лечение структур мочеточника после трансплантации почки. Урология и нефрология. 1994; 3: 42-45 [Trapeznikova M.F., Filiptsev P.Ya., Perlin D.V., Kulachkov S.M. Lechenie striktur mochetchnika posle transplantatsii pochki. Urologia i nefrologia. 1994; 3:42-45. (In Russ)]

3. Статья из англоязычного журнала:

Goldstein D.J., Oz M.C., Rose E.A. Implantable left ventricular assist devices. N Engl J Med. 1998; 339: 1522–1533.

4. Статья из журнала, имеющего DOI:

Kaplan B., Meier-Kriesche H-U. Death after graft loss: An important late study endpoint in kidney transplantation. American Journal of Transplantation. 2002; 2 (10): 970-974. doi:10.1034/j.1600-6143.2002.21015.x

5. Англоязычная монография:

Murray P.R., Rosenthal K.S., Kobayashi G.S., Pfaller M.A. Medical microbiology. 4th ed. St. Louis: Mosby; 2002.

6. Русскоязычная монография:

Ивашкин В.Т., Шептулин А.А. Методические рекомендации по обследованию и лечению больных с нарушениями двигательной функции желудка. М; 2008 [Ivashkin V.T., Sheptulin A.A. Metodicheskie rekomendatsii po obsledovaniyu i lecheniyu bol'nykh s narusheniyami dvigatel'noy funktsii zheludka. Moscow; 2008. (In Russ)].

7. Диссертация (автореферат диссертации):

Максимова Н.В. Клинико-экономический анализ консервативной тактики лечения пациентов с синдромом диабетической стопы в городе Москве. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М; 2011. [Maksimova N.V. Kliniko-ekonomicheskii analiz konservativnoy taktiki lecheniya patsientov s sindromom diabeticheskoy stopy v gorode Moskve. [dissertation] Moscow; 2011. (In Russ)].

8. Электронный источник.

Кондратьев В.Б. Глобальная фармацевтическая промышленность. Режим доступа: http://perspektivy.info/rus/ekob/globalnaya_farmaceuticheskaya_promyshlennost_2011-07-18.html. (дата обращения 23.06.2013) [Kondrat'ev V.B. Global'naya farmatsevticheskaya promyshlennost' [The global pharmaceutical industry]. Available at: http://perspektivy.info/rus/ekob/globalnaya_farmaceuticheskaya_promyshlennost_2011-07-18.html. (accessed 23.06.2013) (In Russ.)]

Уважаемые коллеги!

Приглашаем Вас к сотрудничеству. Вы можете разместить информацию о деятельности Вашей компании на страницах журнала в виде научной статьи, доклада или в форме рекламы.

По вопросам размещения рекламы обращаться к Сыренковой Валерии Олеговне по телефону (8-3842) 64-16-25 или
e-mail: sirevo@kemcardio.ru

ТАРИФЫ НА РАЗМЕЩЕНИЕ РЕКЛАМНЫХ МАТЕРИАЛОВ

Площадь на полосе	Черно-белая печать, руб.	Полноцветная печать, руб.
1/1 165 x 260 мм (A4)	12 000	24 000
1/2	6 000	12 000
1/4	3 000	6 000
1/8	1 500	3 000
1/16	800	1 500
Текстовая реклама	120 руб. за 1 кв. см	
Научная статья - 1 страница	6 000	8 500

Скидки: 2 публикации — 5%, 4 публикации — 10%, 6 публикаций — 15%

Денежные средства перечислять на расчетный счет:

КООО «Кузбасское научное общество кардиологов»

ИНН 4205069956

КПП 420501001

БИК 045004725

Р/с 40703810032350000033

Филиал ПАО «УРАЛСИБ» в г. Кемерово

К/с 30101810400000000725

650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, дом 6

Подписано в печать 25.06.2018 г. Формат 62*900/8. Бумага мелованная. Печать офсетная.

Усл. печ. л. 19,25. Тираж 1000 экз. Заказ № 1020. Цена договорная.

Адрес редакции: 650002, Кемеровская обл., г. Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6. Тел. 64-16-25.

e-mail: avtor@kemcardio.ru

Адрес типографии ООО «Принт»: 650004, Кемеровская область, г. Кемерово, ул. Сибирская, 35а, оф. 12, тел. (3842) 35-21-19.