

Биоматериалы в кардиохирургии (терминология, обработка, моделирование имплантов, экспериментальное исследование, клиническое использование, перспективы применения)

Храпунов В.Н., Горячев А.Г., Пищурин А.А., Атаманюк М.Ю., Зиньковский М.Ф.

*ГУ «Национальный институт сердечно-сосудистой хирургии имени Н.М. Амосова НАМН»
(Киев)*

В работе представлен наш опыт и анализ применения различных видов биоматериалов в кардиохирургии. Обоснована правомочность использования ксено- и гомоматериалов в экспериментах и клинической практике. Доказана роль химической стерилизации для длительного хранения и функционирования биотрансплантатов. Продемонстрирована необходимость использования различных биологических материалов и конструкций в реконструктивной хирургии приобретенных и врожденных пороков сердца и перспектива этого направления в сердечно-сосудистой хирургии.

Ключевые слова: *сердечно-сосудистая хирургия, биологические материалы, протезы клапанов сердца, кондуиты.*

Проблема создания и применения биологических заменителей в сердечно-сосудистой хирургии имеет более чем полувековую фундаментальную историю. В соответствии с мировыми тенденциями, в нашем институте начиная с 70-х годов создавался и применялся весь спектр биоматериалов для замещения пораженных элементов сердечно-сосудистой системы. Использовались различные биоимплантаты, которые включали в себя как ксено-, так и гомоматериал.

Согласно терминологии по трансплантации, в своей практике мы использовали следующие понятия, а именно: *анатомические материалы* – органы, ткань, анатомические образования, клетки человека или животного; *биоимплантаты* – средства медицинского назначения, изготовленные из анатомических материалов умерших людей; *гомотрансплантаты* – анатомические материалы человека, предназначенные для трансплантации; *ксенотрансплантаты* – анатомические материалы животных, предназначенные для трансплантации; *ауто трансплантация* – пересадка человеку взятого у него анатомического материала.

Использовались также различные виды кондуитов. Кондуит (от англ. conduit – трубопровод) – протез, соединяющий одну из камер сердца с одной из магистральных артерий или ее ветвями и выполняющий, таким образом, функцию выводного тракта из желудочка сердца. Аналогично понятию “кондуит” существует понятие “графт” (от англ. graft – росток, пересадка тканей) – протез, замещающий недостающий участок ткани.

Привлекала прочность и пластичность материала, а готовые природные конструкции, например ксеноаортальные клапаны, отличались своей физиологичностью и высокой гемодинамической эффективностью. Основные преимущества биологических клапанов над механическими протезами явно имели место: физиологичность, гемодинамическая эффективность, минимальный риск тромбоэмболий, отсутствие необходимости в пожизненном применении антикоагулянтов (противопоказаны больным

с заболеваниями крови, ЖКТ, беременным и др.) и острой дисфункции протеза, минимальный риск развития бакэндокардита, доступность разных размеров [7].

Однако многие вопросы, касающиеся техники забора, биосовместимости, декальцификации, методов консервации, стерилизации, технических приемов создания новых долговечных конструкций, остаются до сих пор до конца не решенными.

На рубеже 60-х и 70-х годов, благодаря фундаментальным исследованиям Алана Карпентье по проблемам химической консервации биоматериалов, был предложен метод кондиционирования, заключающийся в сочетании применения метапериодата натрия и глютарового альдегида (ГА) [5]. За счет активных NH-групп ГА производилась сшивка (cross – link) структур коллаген-эластинового каркаса биоматериала. Кроме того, при разрушении метапериодатом ядра клеток достигалась биологическая инертность, т.е. биоматериал превращался в полимер. Этот метод превосходил все предложенные ранее по антигено-депрессивному, стерилизующему и сшивающему эффектам. Однако эти биопротезы через 2–3 года после имплантации подвергались массивной кальцификации. Оказалось, что метапериодат натрия повышает способность коллагена к кристаллизации фосфата кальция. Затем Уоррен Хэнкок удалил из технологической схемы метапериодат натрия, а чуть позже создал первый гибкий опорный каркас для биопротеза. Было доказано, что каркас снижает напряжение и демпфирующие нагрузки на створчатом аппарате, что уменьшает усталость ткани и увеличивает его долговечность. В середине 80-х было установлено, что в структуре осложнений основную долю занимает кальцификация и дегенерация материала [6, 11]. Через 10–12 лет после имплантации появляются дисфункции второго типа. Они обусловлены усталостными деформациями химически сшитого мертвого коллагена. При электронной микроскопии выявляются разрыхления и фрагментация коллагеновых волокон, явления дезорганизации [4]. В связи с высокой частотой дисфункций биопротезов интерес к ним резко уменьшился. Сегодня их имплантируют больным старше 70 лет (риск кальцификации снижен у данного контингента за счет низкого уровня кальцитонина), пациентам с противопоказаниями к приему антикоагулянтов. Кроме того, независимо от возраста больного биопротезы рекомендуют в позицию трехстворчатого и легочного клапанов в связи с гемодинамическими особенностями данных структур. Во врожденной хирургии ксеноматериал стремятся заменить на аутоперикард или хорошо зарекомендовавший себя синтетический материал – политетрафлуорэтилен (Gore – Tex) [8]. Даже несмотря на эти ограничения, потребность мирового рынка в клапанных биопротезах составляет сегодня около 50 000 шт. в год. Поэтому поиск методов преодоления основного лимитирующего осложнения – кальцификации – ведется очень интенсивно и в последние годы достиг больших успехов [10]. Продолжительность жизни биоклапана увеличилась до 20 лет, но вместе с этим увеличилась и его стоимость. Мы также имеем опыт в экспериментальном и клиническом использовании биоматериалов в кардиохирургии.

Цель данного сообщения – предоставить имеющийся опыт и результаты применения биологических материалов в кардиохирургии.

Материал и методы. Помимо готовых природных конструкций животного и человеческого происхождения, наше внимание привлек телячий перикард (ТП) как исходный материал для создания клапанных и сосудистых протезов и как пластический материал в восстановительной хирургии врожденных пороков сердца. Но, кроме своих заместительных функций, имплантируемый материал должен был отвечать главным принципам трансплантации: доступность, биологическая инертность, стерильность, прочность, ста-

бильность, долговечность. Все эти требования зависят, главным образом, от метода стерилизации и консервации.

Итак, как базисный материал мы избрали ТП – он пластичен, хорошо поддается обработке и, в силу своих размеров, позволяет создавать конструкции, применяемые для индивидуального использования. Телячий ксеноперикард 6–8 месячного возраста забирался в нестерильных условиях на мясокомбинате. Механически удалялись лишние ткани, жир, после чего перикард промывался проточной водой – тем самым удалялись водорастворимые белки, мелкие частички жира и обрывки тканей. Затем производилась каскадная обработка материала в растворе, представляющем собой спирт возрастающих концентраций (а именно – 40°, 60° и 80°), – сутки в каждом из растворов. Эту методику мы применили, модернизировав классическую – безспиртовую. Поводом для изменения послужили сообщения о фосфолипидах и триглицеридах, содержащихся в биоматериале, – эти соединения служили матрицей для отложения солей кальция и фосфора. Дальнейшие наши экспериментальные работы показали целесообразность именно такой методики [3]. После трехдневной спиртовой обработки ТК помещали в контейнер 0,625% раствора ГА (забуференного однофосфатным калием при pH 7,4). Одновременно кусочки использованного перикарда отправляли на микробиологическое исследование, показавшее, что в 3% случаев образцов высевались дрожжевые грибки, что заставило нас применить дополнительную обработку тканей 4% раствором формальдегида, забуференного натрий-ацетатным буфером при pH 5,6%. После двойной обработки ткани были абсолютно стерильны и готовы для использования. В процессе работы с ТП мы провели лабораторные исследования нативного и обработанного ксеноперикарда в лаборатории политехнического университета на разрывной машине «VIRKERS». Результаты исследования показали, что эластические свойства ТП сохраняются, а прочность увеличивается на 30% – удельное разрывное напряжение возросло с 183 кг/см² до 218 кг/см².

Следующим этапом нашей работы явились эксперименты на крысах. Целью этих опытов было изучение морфологических изменений в ТП, обработанном стандартным методом и модифицированном двойным каскадно-спиртовым. Лабораторным крысам (10 особей) субфасциально имплантировали кусочки ТП; через 8 месяцев животные забивались, и материал исследовали гистологически. Следует отметить, что 8-месячный срок жизни крысы сопоставим с 20–25 годами жизни человека. Гистологические исследования показали, что в 40% образцов, обработанных стандартным методом, выявлено разрастание соединительной ткани с глыбками кальциатов, в то время как в образцах, обработанных по методике спирт-ГА, изменений не обнаружено. Таким образом, применение предложенной нами методики обработки ТП позволяет надеяться на увеличение сроков функционирования биопротезов на 50–60%.

Объектом наших исследований также стали трахеи индюка, которые конструктивно представляют собой идеальный сосудистый протез, снабженный кольцевым каркасом. Трахеи индюка обрабатывали по описанной выше методике, после чего подвергали механическим исследованиям на специально сконструированной машине в виде пульс-дубликатора, позволявшей создавать различные режимы давлений и объемных нагрузок. В процессе опыта нам удалось достичь показателей объема 900 см³ при давлении 217 мм рт.ст. При этом трахея сохраняла свою целостность. В эксперименте на собаках (7 собак) образцы трахеи в виде анастомозов брюшного отдела аорты показали свою стабильность и надежность, в местах анастомозов отмечалось нарастание неоинтимы вглубь трахеи до 1 см.

Пионером в использовании биоматериалов в кардиохирургии Украины является профессор М.Ф. Зиньковский, который с начала 70-х годов активно внедрял биоматериалы

в клиническую практику – в основном при реконструктивной хирургии сложных врожденных пороков сердца [1, 2]. Применялись как ауто-, так и ксеноперикад, ксеноаортальные и ксеноперикардальные клапаны. Для реконструкции выводного тракта правого желудочка сердца были применены различные материалы и сконструированы различные конструкции – заплаты с моностворкой, биологические клапаны, синтетические и биологические кондуиты. Использовался также ТП как пластический материал для закрытия внутрисердечных дефектов, пластики аорты и легочной артерии.

Особенно стоит отметить применение криоконсервированных и обработанных в питательно-антибиотической среде («свежих») гомографтов, приготовленных по методике D. Ross [9]. Данный биоматериал является очень ценным (а иногда и незаменимым) при коррекции пороков, связанных с гипоплазией (атрезией) и другими сложными врожденными пороками сердца. В клинической практике нами был использован 51 гомографт обоих видов (16 легочных и 35 аортальных) для коррекции врожденных пороков с хорошими непосредственными гемодинамическими эффектами.

В нашей лаборатории биопротезов были изготовлены клапанные протезы из обработанного ТП, смонтированные на жестких титановых каркасах – ПБА (аортальные) и ПБМ (митральные). В аортальную позицию имплантировано 49 протезов, в митральную – 28. Кроме того, в митральную позицию мы применили 25 протезов «БАКС-М» отечественного производства. Всего использовано 102 биопротеза с хорошим клиническим эффектом: замыкательная функция биопротеза компетентна, а градиент на аортальных протезах составил от 5 до 15 мм рт. ст., на митральных – от 0 до 4 мм рт. ст. Также в нашей клинической практике применялись и ксеноаортальные протезы импортного производства: “Hancock” – I, “Hancock” – II (Medtronic) “Edwards”, “St.Jude” и др. Количество их невелико – 15–20 шт. в год, что связано с более высокой ценой по сравнению с механическими, а также с ограничением их применения у пациентов молодого возраста.

Результаты. У всех (n=46) выживших пациентов с гомографтами (90,2%) достигнут положительный эффект операции с градиентом систолического давления (ГСД) на кондуите $9,91 \pm 2,26$. Отдаленные результаты изучены у (n=35) 85,3% пациентов из числа выписанных. Актуарная выживаемость пациентов, перенесших имплантацию кондуита, без учета госпитальной летальности через 5 лет составила 97,1%, через 10 – 74,6% и зависела от вида кондуита, а также от характера порока. В отдаленном периоде ($10,5 \pm 0,46$ года) хорошую функциональную полноценность с низким ГСД между правым желудочком и легочными артериями сохраняли легочные гомографты (ГСД= $30,5 \pm 2,65$ мм рт.ст.). Кальцинированию и стенозированию в наибольшей степени подвержены аортальные гомографты (ГСД= $72,16 \pm 6,02$ мм рт.ст.). В течение 10-ти лет нам удалось проследить не более 30% пациентов с ксеноклапанами, поэтому корреляцию параметров функция – время нельзя считать достоверной. В указанной группе выживаемость составила 78%. Из числа обследуемых в трех случаях было выявлено нарушение функции протеза – в двух из-за рецидива бакэндокардита, что привело к фиброзу и частичному кальцинозу биопротезов, они были успешно реимплантированы, в одном – мы определили разрыв створки на комиссуре клапана. Учитывая это, мы предложили укреплять комиссуры полоской из дакрона, на которую и ложится комиссуральный шов. При исследовании прочностных свойств модифицированного шва на разрывной машине оказалось, что разрывное напряжение на традиционном шве составило 140 кг/см², на модифицированном – 528 кг/см². Наибольшее время функционирования биопротеза – ПБМ нами зафиксировано в 19 лет: пациент погиб из-за выраженной трехстворчатой недостаточности, прогрессирую-

шого цирроза печени, в то время как аутопсия показала, что сам биопротез в митральной позиции был интактным, с хорошей замыкательной функцией.

Выводы. Таким образом, нами усовершенствована методическая концепция двухступенчатой консервации и стерилизации ксеноперикарда, доказана ее правомочность, выработаны временные и температурные режимы обработки. Созданы оригинальные инструменты и приспособления для изготовления биопротезов, а также специальный хирургический инструмент для имплантации биопротезов. Создана оригинальная лабораторная установка для изучения гидродинамических свойств в пульсирующем потоке. Изучены прочностные свойства нативного и «стабилизированного» ТП, обоснована правомочность применения обработанного ксеноперикарда для биопротезов. Разработана оригинальная методика конструкции биопротеза, техника комиссурального шва. Успешно применяются ксеноперикардальные заплаты, различные кондуиты, протезы из трахеи индюка в хирургии врожденных пороков сердца. Внедрены в клиническую практику методы стерилизации и сохранения биопротезов, в том числе гомографтов. Разработана техника операций с применением различных биопротезов и кондуитов, а также система показаний и противопоказаний к их применению в хирургии приобретенных и врожденных пороков сердца.

Описанное выше позволяет рекомендовать использование различных биоматериалов в кардиохирургии, а дальнейшие исследования и разработки в этом направлении позволят значительно расширить диапазон и улучшить качество их применения. Однако следует отметить, что закон Украины «*Про трансплантацію органів та інших анатомічних матеріалів людині із змінами і доповненнями, внесеними Законами України від 27 квітня 2007 року № 997-V, від 19 жовтня 2010 року № 2608-VI, від 16 жовтня 2012 року № 5460-VI*», прийнятий Верховним Советом в 1999 г. № 1007-XIV, много раз в последующем пересматривался, вносились правки и дополнения, но до настоящего времени остается несовершенным, что значительно препятствует развитию трансплантации в Украине.

Литература

1. Зиньковский М. Ф., Бондаренко Н. Д. Бычий перикард как ксеноматериал для протезирования крупных сосудов сердца / М. Ф. Зиньковский, Н. Д. Бондаренко // IX Всесоюзная конференция по пересадке органов и тканей. – Тбилиси, 1982. – С. 160–161.
2. Зиньковский М. Ф., Бондаренко Н. Д., Андриенко Т. В. Биологический протез лёгочного ствола и его структурные преобразования после имплантации / М. Ф. Зиньковский, Н. Д. Бондаренко, Т. В. Андриенко // Клиническая хирургия. – 1985. – № 10. – С. 17-19.
3. Храпунов В. Н., Захарова В. П., Пищулин А. А., Горячев А. Г. и др. Структуральные изменения ксеноперикарда в зависимости от метода обработки (эксперимент *in vivo* с последующим патоморфологическим исследованием / В. Н. Храпунов, В. П. Захарова, А. А. Пищулин, А. Г. Горячев и др. // Щорічник наукових праць асоціації серцево-судинних хірургів України. – К., 2010. – Випуск 18. – С. 668–671.
4. Bortolotti U., Milano A., Thiene G., et al. Long-term durability of the Hancock porcine bioprosthesis following combined mitral and aortic valve replacement: an 11 year experience / U. Bortolotti, A. Milano, G. Thiene [et al.] // Ann. Thorac. Surg. – 1987. – Vol. 44. – P. 139–144.
5. Carpentier A., Lemaigre G., Robert L. Biological factors affecting long-term result of heterografts / A. Carpentier, G. Lemaigre, L. Robert // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 1969. – Vol. 58, № 3. – P. 467–472.

6. Edwards W. D., Agarwal K. C., Feldt R. H. Surgical pathology of obstructed right-sided porcine-valve extracardiac conduits / W. D. Edwards, K. C. Agarwal, R. H. Feldt // Arch. Pathol. Lab. Med. – 1983. – Vol. 107, № 4. – P. 400–405.
7. Holper K., Wottke M., Lewe T., et al. Bioprosthetic and mechanical valves in the elderly: benefits and risks / K. Holper, M. Wottke, T. Lewe [et al.] // Ann Thorac Surg 60 (Suppl.). – 1995. – P. 443–446.
8. Molina J. Use of Polytetrafluoroethylene (GORE-TEX®) grafts for the construction of right ventricle-pulmonary-artery conduits / J. Molina // Ann. Thorac. Surg. – 1985. – Vol. 40. – P. 405–407.
9. Ross D. Homograft replacement of aortic valve / D. Ross // Lancet. – 1962. – Vol. 2. – P. 487.
10. Hazekamp M. Stentless biovalve prostheses / M. Hazekamp // Leiden: Met lit. opg., 1996. – 152 p.
11. Thandroyen F., Whitton I., Pirie D. Severe calcification of glutaraldehyde-preserved porcine xenografts in children / F. Thandroyen, I. Whitton, D. Pirie // Amer. J. Cardiol. – 1980. – Vol. 45, № 2. – P. 690–696.

**Біоматеріали в кардіохірургії
(термінологія, обробка, моделювання імплантів, експериментальне
дослідження, клінічне використання, перспективи застосування)**

Храпунов В.М., Горячев А.Г., Піщурін О.А., Атаманюк М.Ю., Зінковський М.Ф.

В роботі представлено наш досвід і аналіз застосування різних видів біоматеріалів у кардіохірургії. Обґрунтовано правомочність використання ксено- і гомоматеріалів в експериментах та клінічній практиці. Доведено роль хімічної стерилізації для тривалого зберігання і функціонування біотрансплантатів. Продемонстровано необхідність використання різних біологічних матеріалів і конструкцій у реконструктивній хірургії набутих і вроджених вад серця та перспективу цього напрямку в серцево-судинній хірургії.

Ключові слова: *серцево-судинна хірургія, біологічні матеріали, протези клапанів серця, кондуїти.*

**Biomaterials in Cardiac Surgery
(Terminology, Processing, Modeling Implants, Experimental Research, Clinical
Use, Application Prospects)**

Khrapunov V.N., Goryachev A.G., Pishchurin A.A., Atamanyuk M.Y., Zinkovsky M.F.

Our experience and analysis of different types of biomaterials use in cardiac surgery is presented in the article. Legitimacy of using xeno - and gomomaterials in experiments and in clinical practice is substantiated. The role of chemical sterilization of biotransplantants for long term storage and use in operation proved. The need for a variety of biological materials in reconstructive surgery of acquired and congenital heart lesions and the prospect of this trend in cardiovascular surgery is demonstrated.

Key words: *cardiovascular surgery, biological materials, prosthetic heart valves, conduits.*