

© Коллектив авторов, 2013
УДК 616.12-089.844-77

Н. Н. Шихвердиев, И. И. Аверкин, С. П. Марченко, Д. М. Дарвиш, М. Г. Алексанян

ПРОБЛЕМА ВЫБОРА ПЛАСТИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА В РЕКОНСТРУКТИВНОЙ ХИРУРГИИ СЕРДЦА

Первая клиника хирургии (усовершенствования врачей) им. П. А. Куприянова
(нач. — чл.-кор. РАМН Г. Г. Хубулава), Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург

Ключевые слова: *пластический материал, механические свойства, реконструктивная хирургия, консервант*

Заболевания сердечно-сосудистой системы являются главной причиной смертей во всем мире. Для успешного их оперативного лечения важны не только разработка хирургических методик, но и подбор оптимальных материалов для реализации этих методик.

Цель исследования — изучить историю внедрения и изучения пластических материалов в кардиохирургию, дать их сравнительные характеристики.

Спектр применения заплат из различных материалов в кардиохирургии весьма разнообразный. В настоящее время используют как биологические (нативный перикард, алло- или ксеноматериалы), так и синтетические материалы (дакрон, тефлон, PTFE и т. д.) [27].

Важные требования к пластическому материалу были сформулированы D. E. Harken [8]. Он указал, что идеальный материал должен обладать хорошей прочностью, тромбозоустойчивостью, устойчивостью к инфекции, отсутствием реакции отторжения у организма, а также иметь способность к росту. К сожалению, на сегодняшний день не существует такого заменителя, который бы обладал всеми вышеуказанными свойствами.

Из синтетических заменителей наиболее широкое применение нашли такие материалы, как полиэтилен терефталат (PET) и политетрафторэтилен (PTFE).

Полиэтилен терефталат был открыт в 1939 г. На его основе были созданы сосудистые протезы из дакрона, которые Julian и De Bakey в конце 50-х годов двадцатого столетия впервые применили на практике. Структура PET образована длинными цепями, состоящими из чередующихся участков гликоля и терефталевой кислоты. В хирургические стационары дакрон поступает в двух формах: плетеной или вязаной. Плетеный дакрон менее пористый, в то время как вязаный имеет более пористое строение. Этот материал достаточно устойчив и может сохранять свои свойства в течение 10 лет после имплантации.

Политетрафторэтилен по химическому составу образован цепями углерода, насыщенных фтором. Эра начала его

применения начинается с первой половины 1960-х годов. PTFE, используемый для изготовления сосудистых протезов, еще известен как растягивающийся политетрафторэтилен (ePTFE). В 1969 г. В. Gore запатентовал ePTFE. Он получил название «Gore-Tex» и нашел широкое применение в сердечно-сосудистой хирургии. Молекулярная структура PTFE биологически стабильна, в результате чего после имплантации его в организм человека деградации не происходит. Электроотрицательная поверхность PTFE минимизирует частоту возникновения реакций с компонентами крови. Такие физические аспекты коррелируют с некоторыми биологическими свойствами, такими как тромбогенность.

Дакрон и PTFE имеют общие преимущества и недостатки. К преимуществам можно отнести модифицированную поверхность материала, прорастание просвета протеза эндотелием, легкость манипуляции при имплантации и высокую пористость (85–95%); а к недостаткам — развитие реакции на инородное тело, псевдоинтимальную гиперплазию в местах анастомозирования, кальцификацию и тромбозы [27].

Мета-анализ от 2008 г., выполненный S. Roll и соавт. [20], не выявил существенных различий в результатах, полученных после имплантации протезов из дакрона или PTFE.

Криообработанные материалы также нередко используются в реконструктивной хирургии сердца, особенно в попытках восстановления стенозированного сосуда большого диаметра или обструкции выходного тракта одного из желудочков [2]. Теоретически криосохраненные гомографты имеют ряд преимуществ над другими реконструктивными материалами: устойчивость к высоким гемодинамическим нагрузкам и способность к росту, что особенно актуально в детской кардиохирургии [19]. Однако и у этой группы материалов имеются ряд серьезных недостатков. Наличие антигенных свойств может приводить к развитию иммунной реакции «антиген — антитело» в течение 3 мес после операции и «отторжению» аллогraftа с последующим развитием его недостаточности [9]. Еще одним недостатком аллогенных заменителей является быстрая кальцификация. Таким образом, подбор донора остается значительной проблемой, особенно у детей [23].

Каждый тип материала имеет определенные ограничения, заключающиеся в невозможности роста замещенной

Сведения об авторах:

Шихвердиев Назим Низамович, Аверкин Игорь Игоревич (e-mail: averkin.igor@gmail.com), Марченко Сергей Павлович, Дарвиш Диана Махмудовна, Алексанян Михаил Генрихович,
Первая клиника хирургии (усовершенствования врачей) им. П. А. Куприянова,
Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6

структуры, ремоделировании данного участка, формировании аневризмы стенки аорты, недостаточной эластичности, риске развития гемолиза, индуцированного контактом крови с материалом протеза. Имплантация ткани, не способной к росту, в последующем приводит к обструкции той или иной области имплантации по причине несоответствия размера заплатки или ее кальцификации. Главными недостатками синтетических материалов являются их высокая тромбогенность, а также риск развития инфекционных осложнений [5]. Все синтетические реконструктивные материалы обладают такими ограничивающими факторами, как отсутствие жизнеспособности, исключение возможности роста, развитие аневризм [27].

Немаловажным фактором, влияющим на дальнейший результат и судьбу биоматериала, является его обработка, а именно, фиксация в растворах (глутаральдегид, эпокси-соединения), с целью снижения антигенных свойств, скорости кальцификации, а также сморщивания ткани. Однако, несмотря на определенные успехи в этой области, данный вопрос до сих пор остается весьма актуальным и дискуссионным.

Впервые обработку ткани глутаральдегидом предложил A. Carpentier [3]. Эта методика быстро внедрилась в клиническую практику и распространилась в хирургической среде. Обработанные ткани обладали достаточной ригидностью, эластичностью и подавленными антигенными свойствами, легко поддавались имплантации, а также сохраняли механические свойства.

Еще до того, как обработка аутоклетки глутаральдегидом стала практически рутинным мероприятием в клинической практике, хирурги задумались над проблемой оптимального времени фиксации ткани.

В 1995 г. K. Liao и соавт. [17], а в 2001 г. W. K. Lee и соавт. [16] изучали влияние времени фиксации ткани в глутаральдегиде на скорость кальцификации. Для этого были созданы две экспериментальные группы [17]. В 1-ю вошли четыре подгруппы образцов бычьего перикарда (размером 1 см²): А — свежий перикард без обработки в растворе глутаральдегида (ГА); В — с 15-минутной обработкой в ГА; С — с 60-минутной обработкой в ГА и D — с 120-минутной обработкой в ГА. Для оценки кальцификации образцы имплантировали подкожно 7 молодым мышам. Через 45 дней перикард эксплантировали с последующей оценкой кальциевых депозитов. Содержание кальция в имплантатах (г/мг сухого веса) было 4,8±2,9; 29,8±13,6; 106,3±13,7 и 176,3±85,5 в группах А, В, С и D соответственно (p<0,05 для всех групп). Вторая экспериментальная группа животных предполагала имплантации 5 однородных образцов кожи, обработанных в различных временных интервалах идентичным раствором ГА. Разделение на подгруппы происходило следующим образом: 1-я — не обработанные в ГА; 2-я — образцы, обработанные в течение 30 мин; 3-я — образцы после 48-часовой обработки. Через 45 дней содержание кальция в образцах было 1,4±1,1; 57,9±5,4; 142,7±61,4 (г/мг сухого веса) для 1-, 2-й и 3-й групп соответственно (p<0,05 для 1-й против 2-й и 3-й). Авторы не нашли никаких различий в зависимости от времени фиксации и скорости кальцификации образцов. Они пришли к выводам, что короткое время фиксации аутоклетки является наиболее рациональным и приемлемым.

На вопрос, действительно ли ГА уменьшает скорость кальцификации тканей, пытались ответить в 1998 г. A. Vincentelli и соавт. [24, 25]. В своем исследовании авторы трехмесячным овцам подкожно имплантировали перикард, взятый у той же особи животного (n=133), а также перикард

человека (n=123). Перед имплантацией образцы обрабатывались 0,6% раствором ГА в течение 5, 10, 20 мин или 7 дней. Через 3 мес перикард эксплантировали и при помощи спектрометрии оценивали на предмет кальциевых депозитов. Результаты продемонстрировали низкое содержание кальция в аутоперикарде (в среднем 1,14±2,07) и высокое — в группе гетерологичного перикарда (в среднем 38,97±26). Таким образом, авторы пришли к выводам, что обработка перикарда 0,6% раствором ГА не играет существенной роли в скорости кальцификации.

В 2000 г. эта же группа авторов провели исследования по влиянию консерванта на ткани человека [26]. Они показали, что оптимальное время стабилизации материала глутаральдегидом составляет 30 мин.

D. M. Sanchez и соавт. в 2007 г. [21] опубликовали результаты изучения влияния различных концентраций глутаральдегида на механические свойства бычьего перикарда, а также скорости его кальцификации. Свежий перикард обрабатывали несколькими способами: 0,625% раствором ГА (стандартным методом) в течение 7 дней; 0,625%, 1% и 3% раствором ГА при температуре 4 °С в течение 20 дней, а также при 50 °С также в течение 20 дней. Для исследования механических свойств было взято 76 образцов. Следующим этапом фиксированные ткани имплантировали подкожно лабораторным мышам (n=16), где находились в течение 50 дней. Оценку скорости и степени кальцификации производили с помощью атомной абсорбционной спектрометрии (n=55) и окраски образцов по von Kossa (n=28). Ткани, фиксированные 3% раствором ГА, а также в комбинации 3% ГА с температурной обработкой, обладали лучшими прочностными свойствами по сравнению с тканями, обработанными стандартным методом. Значительной разницы при оценке скорости кальцификации и ее степени между образцами, обработанными различными способами, найдено не было. Образцы, обработанные 3% ГА, демонстрировали лучшие механические свойства без признаков кальцификации. Таким образом, для увеличения механической прочности перикарда и уменьшения скорости кальцификации авторы рекомендовали использовать 3% раствор ГА.

На сегодняшний день каких-либо официальных рекомендаций по выбору материалов для реконструкций структур сердца нет. Изменение давления в камерах сердца или магистральных сосудах, переход ламинарного потока крови в турбулентный способствуют тромбообразованию, нарушению работы структур сердца, а также локальному нарушению его кинетики. Несоответствие в механических свойствах между собственными тканями и имплантатом может приводить к формированию тромбов, аневризм и гиперплазии интимы в условиях локального ремоделирования и постоянного стресса в месте соединения нативных тканей с сосудистым протезом или другими пластическими материалами.

Пионерами по изучению свойств биологических и синтетических материалов в кардиохирургии считаются С. Dubost, Н. Swan, R. E. Gross и С. R. Lam. Уже начиная с 50-х годов XX в., они впервые стали изучать свойства материалов, используемых для коррекции заболеваний аорты и ее ветвей [22].

До начала 80-х годов все экспериментальные исследования по изучению свойств перикарда проводились на собаках [12], а в ряде случаев — на изолированных препаратах собачьих сердца. Предполагалось, что результаты, полученные при исследовании перикарда собак, являются корректными

для понимания свойств человеческого перикарда. Группа авторов во главе с J. M. Lee в 1981 г. [10] впервые изучили механические свойства перикарда собаки, а в 1985 г. сравнили их с человеческим перикардом [12]. В действительности же механические свойства и даже внешний вид собачьего перикарда значительно отличаются от человеческого: перикард собаки — толстый и непрозрачный, а человеческий — относительно тонок и прозрачен [5].

J. M. Lee и соавт. [14] выполнили большую работу по изучению биомеханических свойств ткани перикарда. Своими действиями они создали основополагающие концепции, лежащие в основе изучения и определения напряжения на образцы. Авторы тщательным образом исследовали четыре различных метода определения толщины мягких тканей: с помощью электрического проводника, с применением эффекта Холла (Hall), ротационным и неротационным измерителями толщины. Они подчеркнули, что нет идеального прибора для измерения толщины ткани, но из всех исследованных измерителей наиболее адекватным был неротационный.

В большинстве случаев ученые, исследовавшие биомеханику тканей, для тестирования использовали одноосевые аппараты [4, 7, 10–13, 15]. J. M. Lee и соавт. [13] исследовали бычий перикард и растягивали его в различных направлениях: горизонтальном (0°) и вертикальном (90°), а также под углами в 30° и 60°. Проведя большое число исследований, авторы пришли к выводу, что обработка ткани ГА придает ей большую прочность, а также увеличивает толщину, но при этом снижается эластичность. Таким образом, фиксированные и нефиксированные образцы значительно отличались между собой по механическим свойствам. G. J.M. Paez [6] сравнил одноосевые и двухосевые методы исследования. Он выполнял тестирование перикарда теленка и свиньи с помощью одноосевого и двухосевого аппаратов. Результаты выявили большую информативность двухосевого тестирования.

V. J. Marien в 2002 г. [18] сравнил данные, полученные после закрытия дефекта сонной артерии дакроном или бычьим перикардом, придя к выводу о большей предпочтительности в применении последнего. Однако критериями оценки явились интраоперационное кровотечение из линии швов, периоперационная заболеваемость, а также летальность, в то время как биомеханика материалов не учитывалась вовсе.

D. Tremblay и T. Zigras в 2009 г. [22] опубликовали статью, в которой сравнили биомеханические свойства материалов, наиболее широко используемых в реконструктивной хирургии дуги аорты. В своей статье они одними из первых сравнили биологические ткани (фиксированные, не фиксированные) с синтетическими. В итоге предпочтение было отдано синтетическим заменителям из-за их лучших механических свойств, а именно анизотропии. Анизотропия — неодинаковость свойств среды (например упругости и др.) по различным направлениям внутри этой среды. Во многих случаях анизотропия может быть следствием внешнего воздействия (например механической деформации).

R. S. Haluck в 1990 г. [7] изучал изменения перикарда после его имплантации. Через 6 мес наблюдения он не нашел значительной разницы в прочностных свойствах между фиксированным и свежим перикардом. Таким образом, по его мнению, фиксированные ткани не доказали своего превосходства над нативным перикардом.

Z. Al.Halees в 2005 г. [1] опубликовал 16-летние результаты использования бычьего, а также нативного перикарда,

обработанного глутаральдегидом. В исследование авторы включили 92 пациента, которым была выполнена реконструкция аортального клапана (АК) бычьим перикардом (1-я группа, n=27) или аутоперикардом, фиксированным в 0,5% растворе ГА в течение 10 мин (2-я группа, n=65). Средний возраст пациентов составил 30 лет. Из них 65% были мужского пола. В 84% аортальная недостаточность являлась следствием ревматического процесса и 16% составили пациенты с дегенерацией АК, врожденными аномалиями и инфекционным эндокардитом. Госпитальная летальность составила 2%. Реконструированный клапан показал хорошие гемодинамические результаты. Средний срок наблюдения был (10,5±4) года с 4% показателем отдаленной летальности. Общий показатель выживаемости составил (85±4)%. Во всем периоде наблюдения не было зафиксировано ни одного случая тромбоэмболических осложнений. Свобода от повторной операции была (68±5)% за 10 лет и (47±6)% — за 16 лет. Для 1-й группы эти показатели составили (68±9) и (48±10)% соответственно. Для 2-й группы — (72±6) и (45±8)% соответственно. 10-летняя и 16-летняя свобода от дегенерации клапана составила (78±1)% и (55±10)% — для ксеноперикарда. Для аутоперикарда эти показатели были (80±5) и (58±9)% соответственно. Статистической разницы в показателях дегенерации клапана между двумя группами не было. Таким образом, авторы пришли к заключению, что пластика АК ксеноперикардом или аутоперикардом обеспечивает хорошие показатели гемодинамики, низкую летальность, а также малую частоту тромбоэмболических осложнений. 10-летние результаты идентичны с таковыми при протезировании АК биопротезами.

Выводы. 1. Из-за отсутствия рекомендаций по выбору пластических материалов и достаточных данных по прочностным и эластическим свойствам происходит их хаотичная имплантация, что, в свою очередь, приводит к различного рода осложнениям. Дальнейшее изучение механических свойств реконструктивных материалов и сравнение их между собой способствует более точному и тонкому подбору заменителей, что должно способствовать улучшению отдаленных результатов оперативного лечения.

2. Изучение причин осложнений является необходимым ориентиром для дальнейшего совершенствования реконструктивных операций на сердце.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Al Halees Z., Al Shahida M., Al Sanej A., Sallehuddin A. et al. Up to 16 years follow-up of aortic valve reconstruction with pericardium: a stentless readily available cheap valve? // *Eur. J. Cardio-thoracic Surg.* 2005. Vol. 28. P. 200–205.
- Breinholt J. P. 3rd., Hawkins J. A., Lambert L. M. et al. A prospective analysis of the immunogenicity of cryopreserved nonvalved allografts used in pediatric heart surgery // *Circulation.* 2000. Vol. 102, Suppl. 3, № 19. P. 179–182.
- Carpentier A., Lemaigre G., Robert L. et al. Biological factors affecting long-term results of valvular heterografts // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1969. Vol. 58, № 4. P. 467–483.
- Duncan A. C., Boughner D. Effect of dynamic glutaraldehyde fixation on the viscoelastic properties of bovine pericardial tissue // *Biomaterials.* 1998. Vol. 19, № 7–9. P. 777–783.
- Eckman M. H., Beshansky J. R., Durand-Zaleski I. et al. Anticoagulation for non-cardiac procedures in patient with prosthetic heart valve: does low risk mean high cost? // *JAMA.* 1990. Vol. 263. P. 1513–1521.

6. Garcia Paez J. M., Jorge E., Rocha A. et al. Mechanical effects of increases in the load applied in uniaxial and biaxial tensile testing. Part II. Porcine pericardium // *J. Materials Science: Materials in Medicine*. 2002. Vol. 13, № 5. P. 477–483.
7. Haluck R. S., Richenbacher W. E., Myers J. L. et al. Pericardium as a thoracic aortic patch: Glutaraldehyde-fixed and fresh autologous pericardium // *J. Surg. Res.* 1990. Vol. 48, № 6. P. 611–614.
8. Harken D. E. Heart valves: ten commandments and still counting // *Ann. Thorac Surg.* 1989. Vol. 48, Suppl. 3. P. 18–19.
9. Hawkins J. A., Breinholt J. P., Lambert L. M. et al. Class I and class II anti-HLA antibodies after implantation of cryopreserved allograft material in pediatric patients // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2000. Vol. 119, № 2. P. 324–330.
10. Lee J. M., Boughner D. R. Tissue mechanics of canine pericardium in different test environments. Evidence for time-dependent accommodation, absence of plasticity, and new roles for collagen and elastin // *Circ. Res.* 1981. Vol. 49, № 2. P. 533–544.
11. Lee J. M., Boughner D. R. Mechanical properties of human pericardium. Differences in viscoelastic response when compared with canine pericardium // *Circ. Res.* 1985. Vol. 57, № 3. P. 475–481.
12. Lee J. M., Boughner D. R., Courtman D. W. The glutaraldehyde-stabilized porcine aortic valve xenograft. II. Effect of fixation with or without pressure on the tensile viscoelastic properties of the leaflet material // *J. Biomedical Materials Research*. 1984. Vol. 18, № 1. P. 79–98.
13. Lee J. M., Haberer S. A., Boughner D. R. The bovine pericardial xenograft: I. Effect of fixation in aldehydes without constraint on the tensile viscoelastic properties of bovine pericardium // *J. Biomedical Materials Research*. 1989. Vol. 23, № 5. P. 457–475.
14. Lee J. M., Langdon S. E. Thickness measurement of soft tissue biomaterials: A comparison of five methods // *J. Biomechanics*. 1996. Vol. 29, № 6. P. 829–832.
15. Lee M. C., Fung Y. C., Shabetai R., LeWinter M. M. Biaxial mechanical properties of human pericardium and canine comparisons // *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* 1987. Vol. 253, № 1. P. 75–82.
16. Lee W. K., Park K. D., Kim Y. H. et al. Improved calcification resistance and biocompatibility of tissue patch grafted with sulfonated PEO or heparin after glutaraldehyde fixation // *J. Biomed. Mater. Res.* 2001. Vol. 58, № 1. P. 27–35.
17. Liao K., Frater R. W.M., LaPietra A. et al. Time-dependent effect of glutaraldehyde on the tendency to calcify of both autografts and xenografts // *Ann. Thorac. Surg.* 1995. Vol. 60, Suppl. 2. P. 343–347.
18. Marien B. J., Raffetto J. D., Seidman C. S. et al. Bovine pericardium vs dacron for patch angioplasty after carotid endarterectomy: a prospective randomized study // *Arch. Surg.* 2002. Vol. 137, № 7. P. 785–788.
19. Rajani B., Mee R. B., Ratliff N. B. Evidence for rejection of homograft cardiac valves in infants // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1998. Vol. 115, № 1. P. 111–117.
20. Roll S., Müller-Nordhorn J., Keil T. et al. Dacron vs. PTFE as bypass materials in peripheral vascular surgery — systematic review and meta-analysis // *BMC Surgery*. 2008. Vol. 8, № 22. P. 1–8.
21. Sanchez D. M., Gaitán D. M., León A. F. et al. Fixation of Vascular Grafts With Increased Glutaraldehyde Concentration Enhances Mechanical Properties Without Increasing Calcification // *ASAIO J.* 2007. Vol. 53, Issue 3. P. 257–262.
22. Tremblay D., Zigras T., Cartier R. et al. A comparison of mechanical properties of materials used in aortic arch reconstruction // *Ann. Thorac. Surg.* 2009. Vol. 88. P. 1484–1491.
23. Turrentine M. W., Ruzmetov M., Vijay P. et al. Biological versus mechanical aortic valve replacement in children // *Ann. Thorac. Surg.* 2001. Vol. 71, Suppl. 5. P. 356–360.
24. Vincentelli A., Latrémouille C., Zegdi R. et al. Does glutaraldehyde induce calcification of bioprosthetic tissues? // *Ann. Thorac. Surg.* 1998. Vol. 66, Suppl. 1, № 6. P. 255–258.
25. Vincentelli A. Mechanical Modifications to Human Pericardium after brief Immersion in 0.625% Glutaraldehyde // *J. Heart Valve Disease*. 1998. Vol. 7, № 1. P. 24–29.
26. Vincentelli A., Zegdi R., Fabre O. et al. Is 10 Minutes the Optimum Immersion Time in 0.6% Glutaraldehyde for Human Pericardium? // *J. Heart Valve Disease*. 2000. Vol. 9, № 4. P. 567.
27. Yang C. Tissue Engineering of Human Cardiovascular Patches. 2005. P. 4–8.

Поступила в редакцию 03.07.2012 г.