



**ИЗДЕЛИЯ МЕДИЦИНСКОГО  
НАЗНАЧЕНИЯ ДЛЯ СЕРДЕЧНО-  
СОСУДИСТОЙ ХИРУРГИИ:  
от фундаментальных  
до прикладных исследований**

**Академик РАН Барбараш О.Л.  
30 ноября 2023 г.**



# НИУ СО РАН – УЧАСТНИКИ ПРОЦЕССА РАЗРАБОТКИ И КЛИНИЧЕСКОЙ АПРОБАЦИИ...



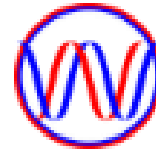
**НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР  
ИМЕНИ АКАДЕМИКА Е.Н. МЕШАЛКИНА  
(г. Новосибирск)**



**ИНСТИТУТ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ  
ИМ. Н.Н. ВОРОЖЦОВА СО РАН (г. Новосибирск)  
(синтез диглицидилового эфира этиленгликоля)**



**ИНСТИТУТ ФИЗИКИ ПРОЧНОСТИ И  
МАТЕРИАЛОВЕДЕНИЯ СО РАН (г. Томск)  
(разработка нитинолового каркаса клапана  
сердца)**



**ИНСТИТУТ ХИМИЧЕСКОЙ БИОЛОГИИ И  
ФУНДАМЕНТАЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ СО РАН  
(г. Новосибирск)  
(модификация графтов RGD-пептидами)**



**ИНСТИТУТ ЛАЗЕРНОЙ ФИЗИКИ СО РАН  
(г. Новосибирск)  
(создание установки лазерного раскрытия  
перикарда)**

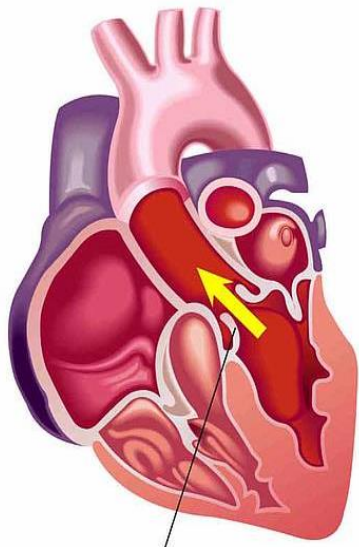


**ИНСТИТУТ ЯДЕРНОЙ ФИЗИКИ ИМ. Г. И. БУДКЕРА  
СО РАН (г. Новосибирск)  
(разработка технологии модификации  
и стерилизации графтов)**



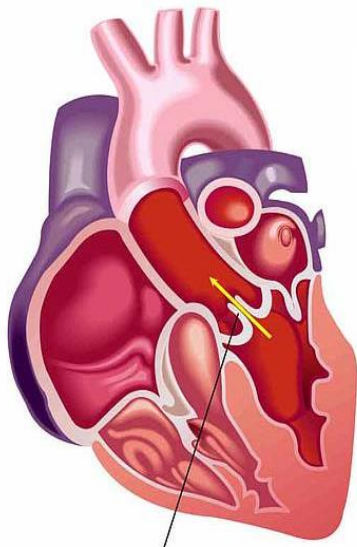
# ПОРОКИ КЛАПАНОВ СЕРДЦА

**ЗДОРОВОЕ СЕРДЦЕ**



Нормальное раскрытие клапана

**СТЕНОЗ АОРТАЛЬНОГО КЛАПАНА**



Суженный клапан аорты

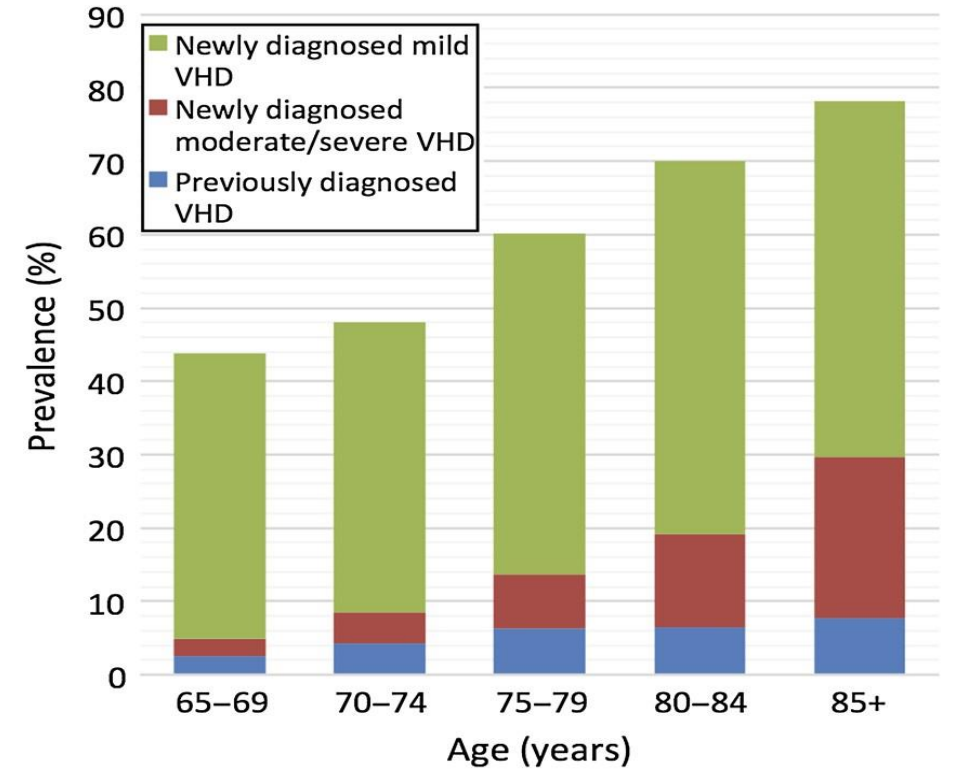
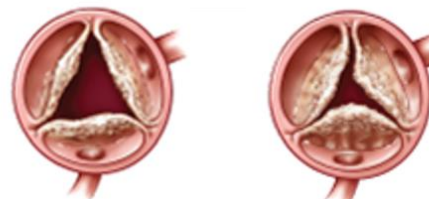
**В НОРМЕ**



**СТЕНОЗ КЛАПАНА**



**НЕДОСТАТОЧНОСТЬ КЛАПАНА**



*Eur Heart J*, Volume 37, Issue 47, 14 December 2016, Pages 3515-3522, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw229>

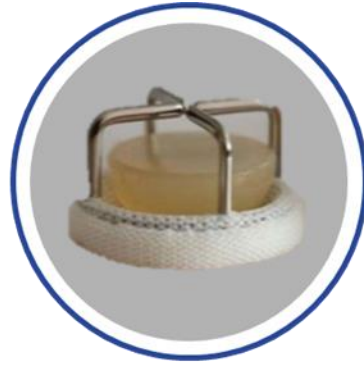
The content of this slide may be subject to copyright: please see the slide notes for details.



# МЕХАНИЧЕСКИЙ ИСКУССТВЕННЫЙ КЛАПАН СЕРДЦА



Шаровой протез



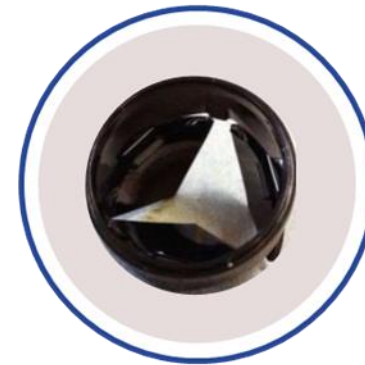
Малогобаритный протез



Поворотно-дисковый протез



Двухстворчатый протез



Трёхстворчатый протез



# РАЗРАБОТКА ОТЕЧЕСТВЕННЫХ БИОЛОГИЧЕСКИХ ПРОТЕЗОВ

На пороге 70-х годов в рамках программы  
Государственного Комитета  
по науке и технике при Совете Министров СССР  
по решению научно-технической проблемы 0.69.01  
и темы 0.6.04.03:  
«Разработать и внедрить в клиническую практику  
новые образцы биологических клапанов для  
хирургического лечения пороков сердца» была  
организована работа трех центров



Научный центр сердечно-сосудистой  
хирургии им. Академика А.Н.Бакулева



Российский Научный центр  
хирургии им.  
Академика Б.В. Петровского



Кузбасский  
кардиологический  
центр

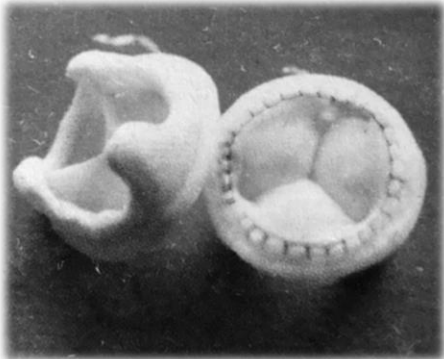


# БИОПАКС

**Первая имплантация в 1978 г.**

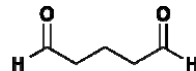


**Длительность функционирования первого имплантата составила 20 лет**



- Свиной аортальный комплекс смоделированный по методу «Ionescu» (глутаровая обработка)
- Ригидный титановый каркас
- Синтетическая обшивка

Glutaraldehyde



**1982 г.**

**Специализированная лаборатория по производству биопротезов клапанов сердца и кровеносных сосудов**

**К 1984 г. в позицию митрального клапана было имплантировано 118 ксеноортальных БП «БИОПАКС»:**

- Госпитальная летальность - **16,9%**
- Актуарный показатель выживаемости - **86%** к 7-му году (60%-протезообусловленными)
- Актуарный показатель отсутствия дисфункций/реопераций - **83%** к 7-му году

**Структура дисфункций (50/50%):**

- протезный эндокардит
- первичная кальцификация биологического клапана

**Тяжелая категория больных:**

- **82%** пациента -IV ФК NYHA до операции
- **97%** Ревматическое поражение
- **70%** пациентов были моложе 40 лет



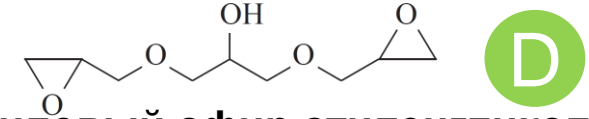
# БАЗОВЫЙ КОНСЕРВАНТ

## РАЗРАБОТКА ДИГЛИЦИДИЛОВОГО ЭФИРА ЭТИЛЕНГЛИКОЛЯ

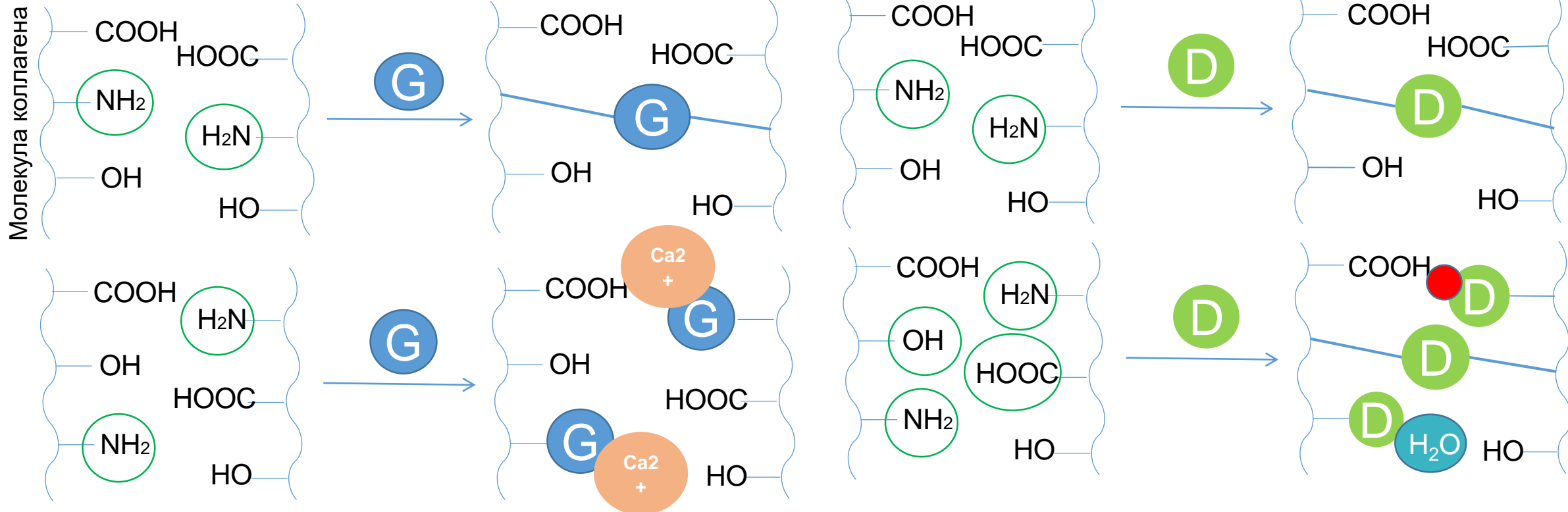
1991 г.



Глутаровый альдегид



Диглицидилловый эфир этиленгликоля



- ковалентное связывание с эпокси-группой ДЭЭ
    - гепарин     антитромботическая модификация
    - аминодифосфонаты     антикальциевая модификация
    - хлоргексидин     антисептическая модификация
- с 2000-х г.



# КемКор

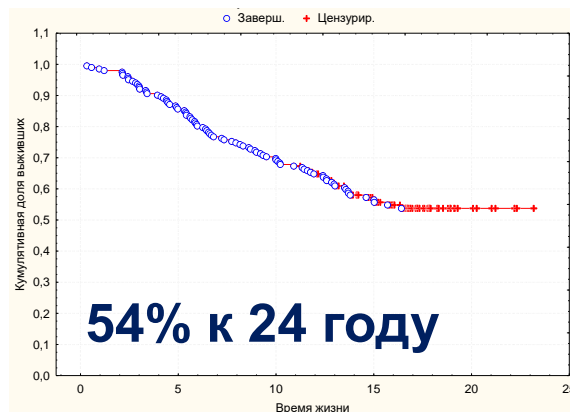
1991-2006



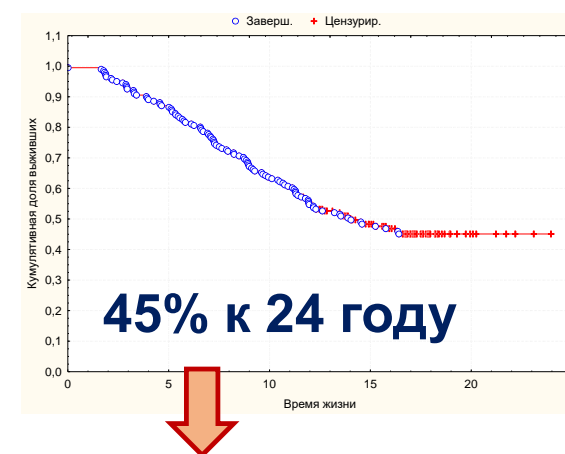
- На основе свиного аортального комплекса
- Консервация **диглицидиловым эфиром этилен гликоля**
- Полужесткий асимметричный полипропиленовый каркас
- Синтетическая обшивка

В период с 1991-2006 гг. имплантировано более 2000 биопротезов КемКор (средний возраст пациентов: 47 лет)

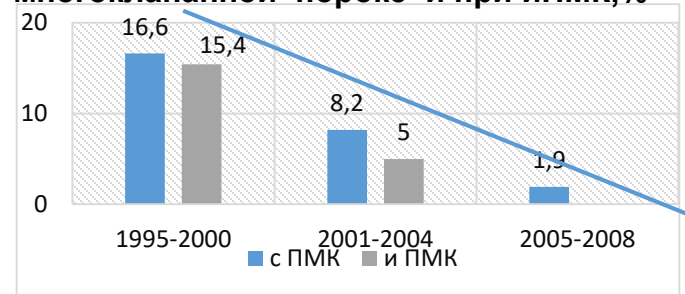
Актуарный показатель выживаемости



Актуарный показатель отсутствия реопераций



Госпитальная летальность при многоклапанной пороке и при иПМК, %



Госпитальная летальность при реоперациях 9,4%





# ПериКор

2001-2009



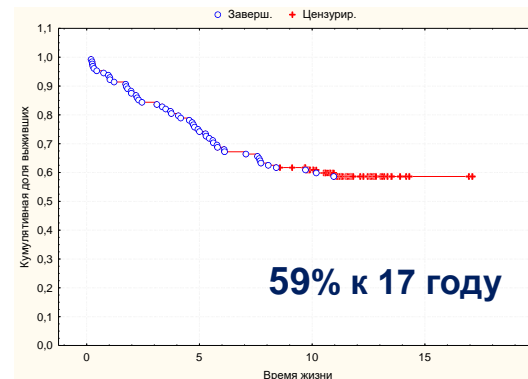
Medtronic  
Hancock II



II поколение

- Сборная конструкция на основе **нескольких** свиных аортальных комплексов
- Консервация диглицидиловым эфиром этилен гликоля
- Полужесткий симметричный полипропиленовый каркас
- **Обшивка ксеноперикардом – полное отсутствие синтетической ткани**

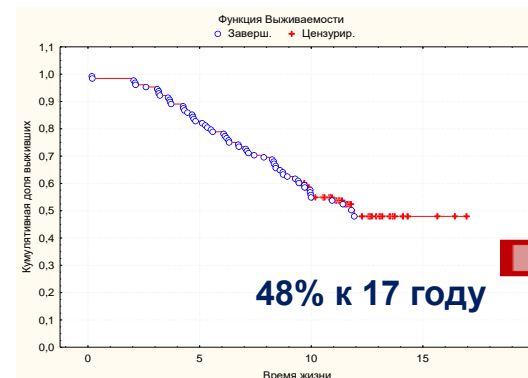
## Актuarный показатель выживаемости



Средний возраст пациентов: 54 лет (N=130 НИИ КПССЗ)

Госпитальная летальность при первичном вмешательстве 1,5%

## Актuarный показатель отсутствия реопераций



Госпитальная летальность при реоперациях -9,8% (50% до 2010 года)



# ЮниЛайн

с 2008г. AV-позиции



**Perimount**  
(Edwards Lifesciences)  
III поколение

**ЮниЛайн**

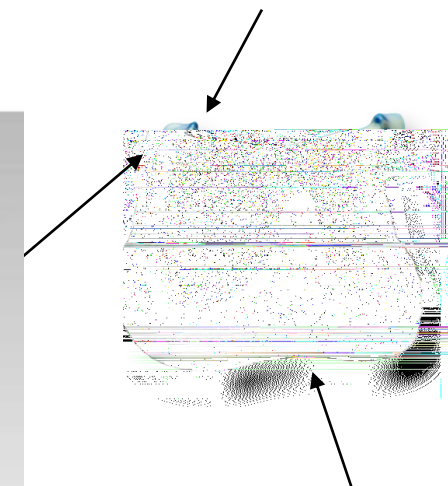
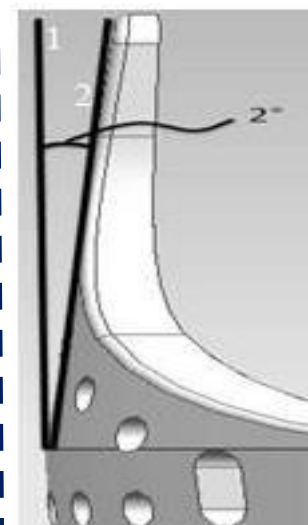
- *Композитный каркас:*  
нитиноло+полипропилено;
- *Ксеноперикардальный створчатый аппарат*

с 2011г. Аортальная позиция



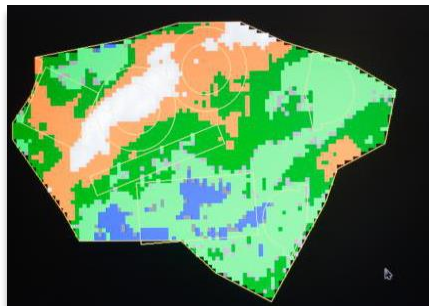
Увеличена высота и подвижность стоек  
(демфирование гидродинамического удара)

Прямой наклон  
стойки



Адаптированный дизайн  
приточной части и  
манжеты

**Автоматизированная технология лазерного раскроя на основе карты толщины, обеспечивающая однородность биоматериала**



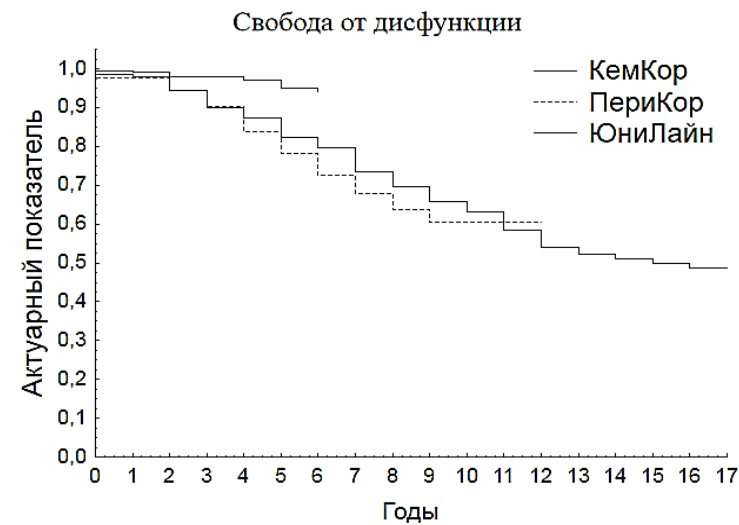
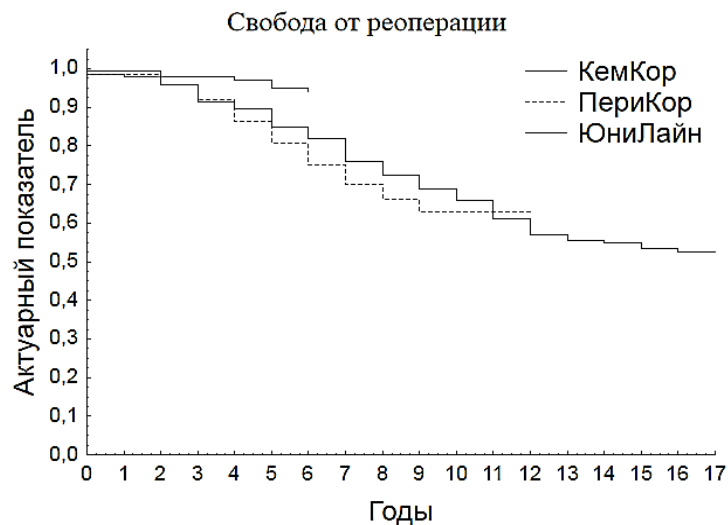
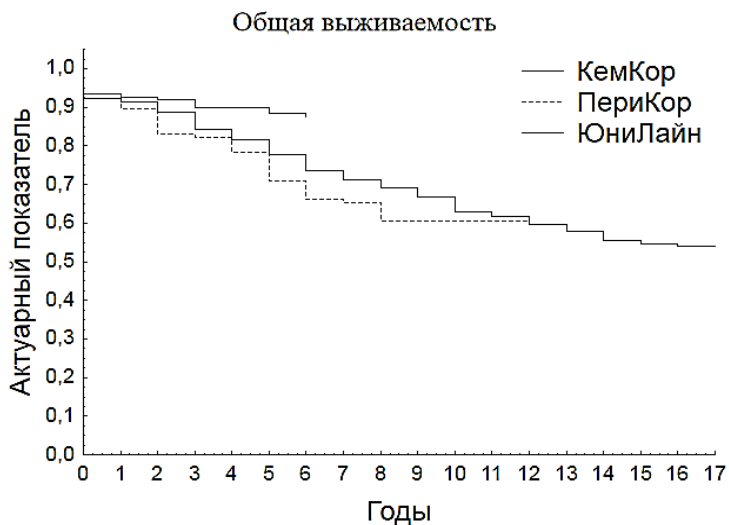
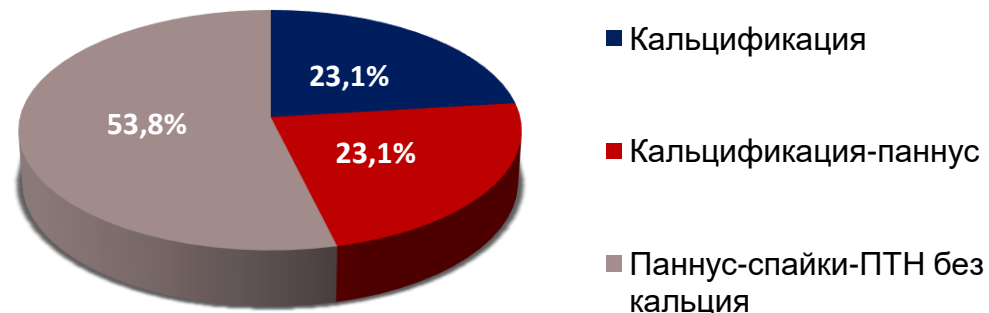


# КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ

Эпоксидобработанные ксеноперикардальные биопротезы «ЮниЛайн» к 6 году наблюдения демонстрируют достоверно большую:

- выживаемость **87,6%** vs **73,5; 66,1%** ( $p < 0,05$ )
- свободу от реопераций **94,2%** vs **81,9; 75,0%** ( $p < 0,05$ )
- и дисфункций **94,2%** vs **79,6; 75,0%** ( $p < 0,05$ )

относительно ксеноаортальных аналогов «КемКор» и «ПериКор».





# ЮниЛайн (мультицентровые исследования)

## иПМК ЮниЛайн



**Актурный показатель выживаемости:  
96% к 6-му году наблюдения**

## иПАК ЮниЛайн



**Актурный показатель выживаемости:  
96% к 8-му году наблюдения**



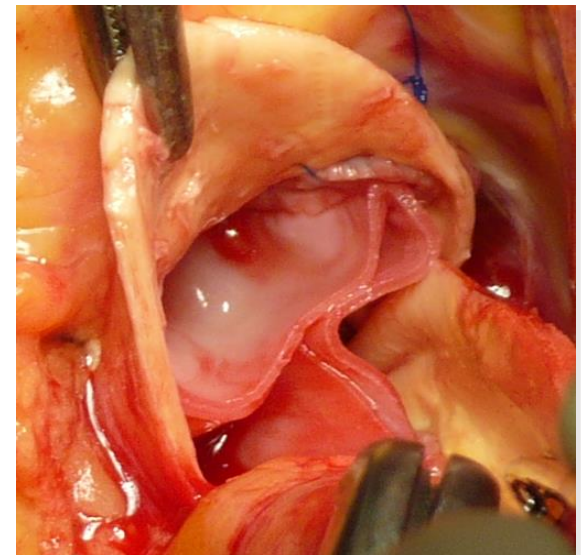
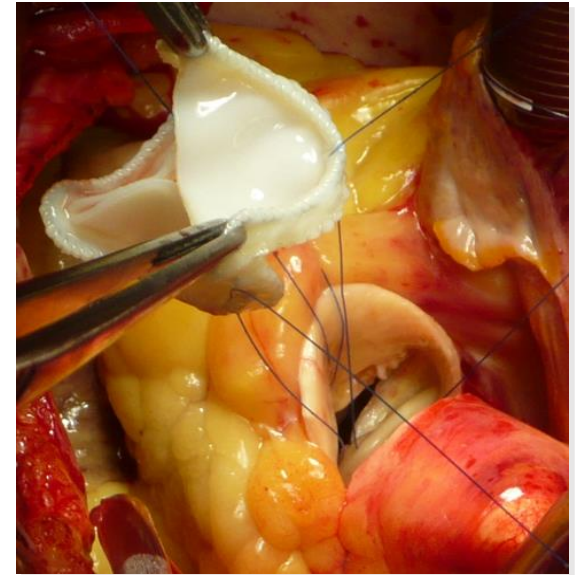
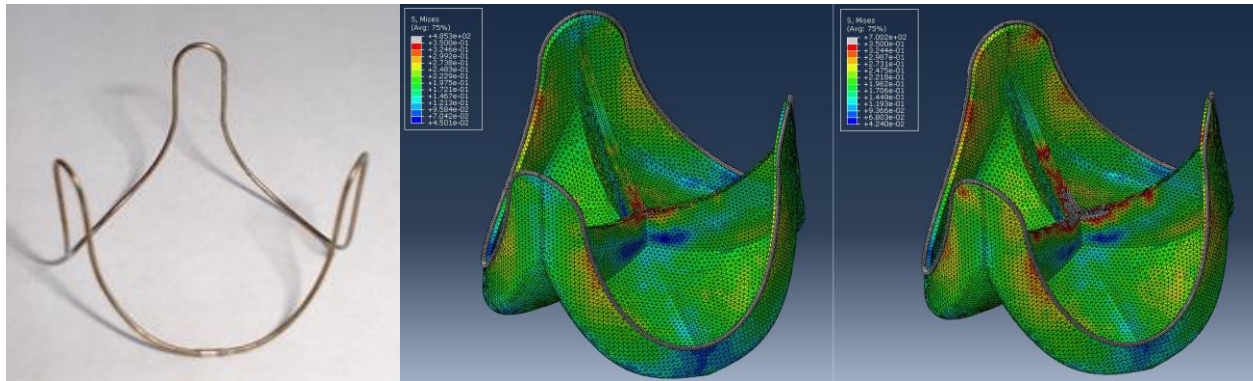
# ТИАРА

2018

**Ксеноперикардальный биологический протез  
с каркасом переменной жесткости  
(тонкая проволока из никлида титана)**



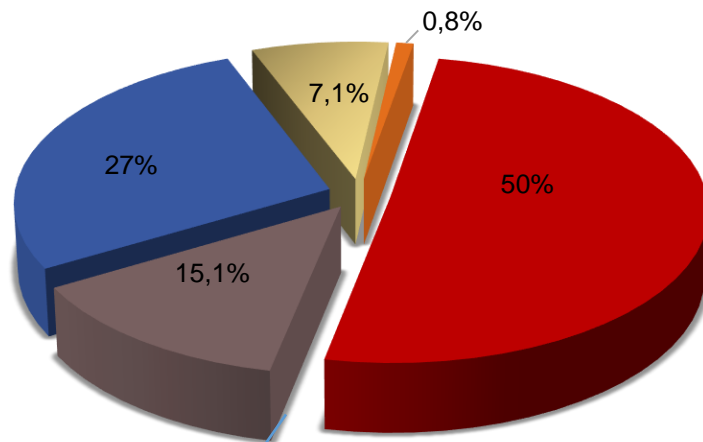
Супрааннулярная, субкоронарная позиция  
с однорядной методикой фиксации:  
- оптимальная гидродинамика  
- максимальное приближение к биомеханики  
нативного корня аорты








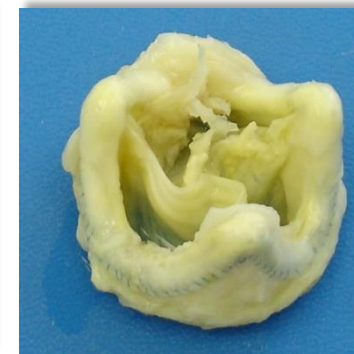
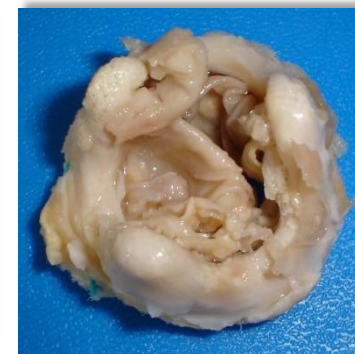
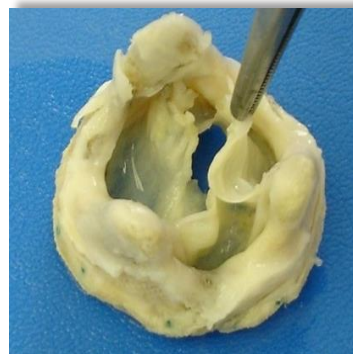


# ПРИЧИНЫ ДИСФУНКЦИЙ БИОЛОГИЧЕСКИХ ПРОТЕЗОВ КЛАПАНОВ СЕРДЦА

Барбараш Л.С., Рутковская Н.В., 2016



-  - ПТН с кальцификацией I группа
-  - ПТН без отложения кальция II группа
-  - протезный эндокардит III группа
-  - ПТН с кальцификацией + инфекция
-  - тромбоз протеза





# ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РАЗВИТИЯ И МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ВИДЫ ДИСФУНКЦИИ БИОЛОГИЧЕСКИХ ПРОТЕЗОВ КЛАПАНОВ СЕРДЦА (БАРБАРАШ Л.С., 2018г.)

Этиопатогенетические факторы / Etiopathogenetic factors		Морфологические виды / Morphological patterns
I. ПРОТЕЗ-ОБС. СРОКОВЫЕ / 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. Имунные факторы / Immune factors	Тромбоз протеза / Prosthesis thrombosis (1.1- 4.0)**
	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	Паннус / Pannus (3.1)**	
3.4. Гиперпролиферативные / Hyperproliferative		
IV. PVE	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.

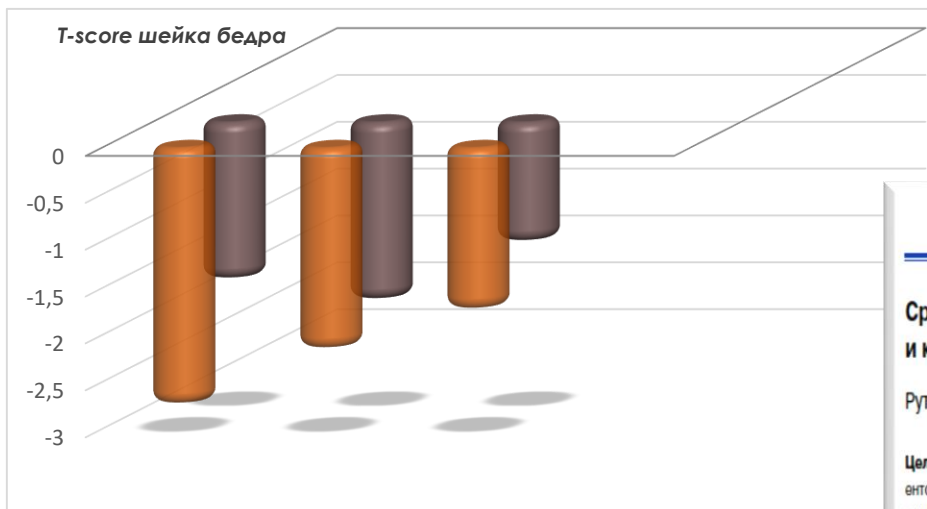
Пациент-ассоциированные факторы риска развития дисфункции биологических протезов клапанов сердца

- Иммунные факторы
- Дисметаболические
- Гиперкальциемические
- Дислипидемические
- Гипергликемические
- Нарушения системы гемостаза
- Гиперпролиферативные



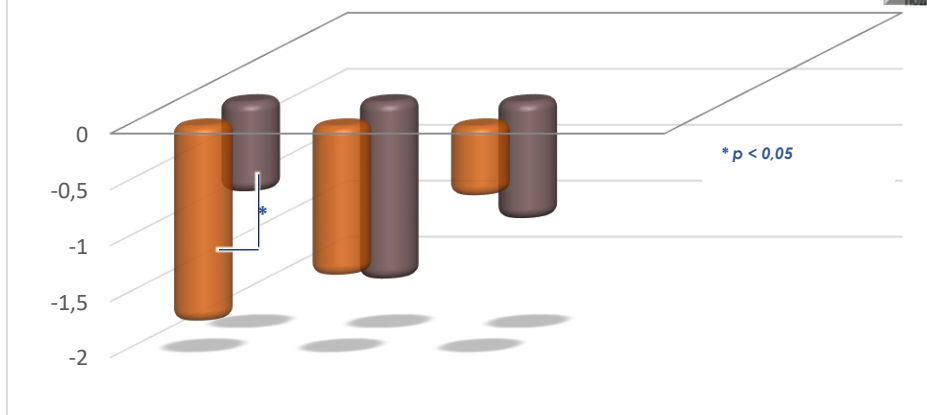
# ЗНАЧЕНИЯ Т-КРИТЕРИЯ ПРИ КАЛЬЦИФИКАЦИИ И НОРМАЛЬНОМ МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОМ СОСТОЯНИИ БП В РАЗЛИЧНЫЕ ПЕРИОДЫ ПОСЛЕ ИМПЛАНТАЦИИ

а – для шейки бедренной кости



б – для тел поясничных позвонков

■ - нормальная функция БП  
■ - кальцификация БП



до 4-х лет    4-8 лет    более 8 лет

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

### Сравнительная оценка минеральной плотности костной ткани реципиентов с сохранной функцией и кальциевой дегенерацией биопротезов клапанов сердца

Рутковская Н. В.<sup>1</sup>, Стасев А. Н.<sup>1</sup>, Кондюкова Н. В.<sup>1</sup>, Кузьмина О. К.<sup>1</sup>, Фанасков В. Б.<sup>2</sup>, Барбараш Л. С.<sup>1</sup>

**Цель.** Исследование минеральной плотности костной ткани (МПКТ) реципиентов с кальциевой дегенерацией и сохранным морфофункциональным состоянием биопротезов (БП) клапанов сердца.

эффективные стратегии управления риском кальций-ассоциированных дисфункций БП.

**Материал и методы.** Группы сравнения составили больные со структурными дисфункциями БП, ассоциированными с кальцификацией ксеноматериала, подтверждённой данными световой и электронной микроскопии (I группа).

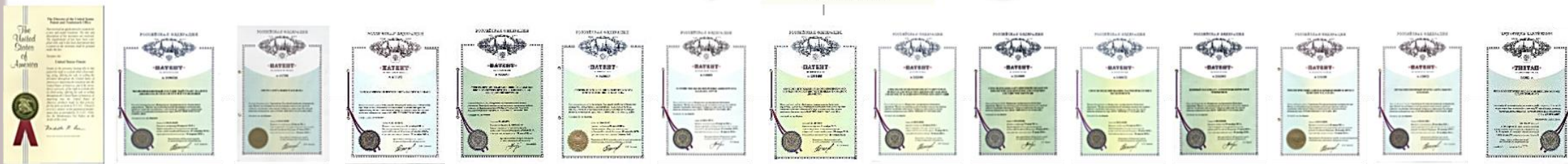
**Российский кардиологический журнал.** 2018;23(11):83-88  
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-11-83-88>





# НИИ КПССЗ: 40-ЛЕТНИЙ ОПЫТ РАЗРАБОТКИ ИЗДЕЛИЙ МЕДИЦИНСКОГО НАЗНАЧЕНИЯ ДЛЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ХИРУРГИИ

Внедрение 1 нового МИ каждые 4 года

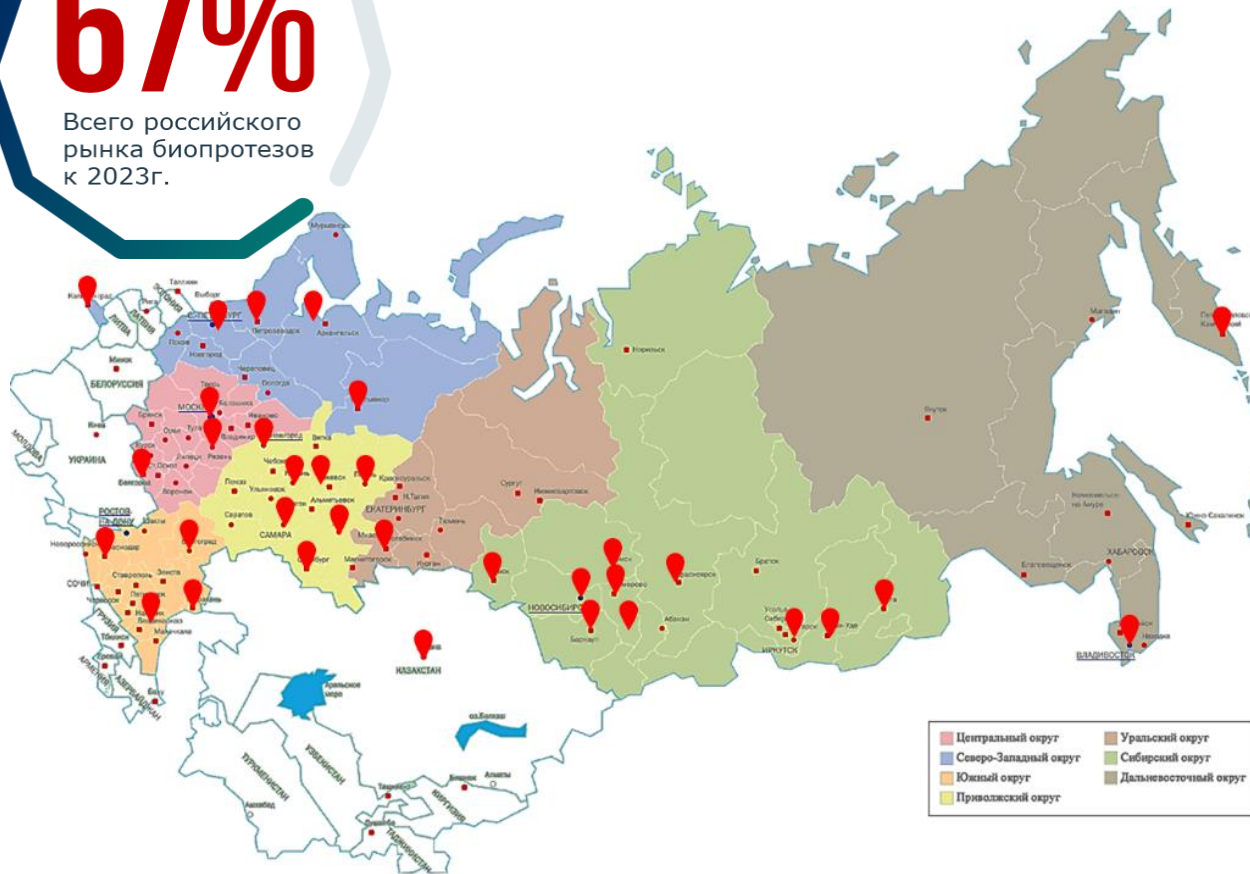




# ГЕОГРАФИЯ ПОТРЕБИТЕЛЕЙ ИЗДЕЛИЙ МЕДИЦИНСКОГО НАЗНАЧЕНИЯ, РАЗРАБОТАННЫХ В НИИ КПССЗ

**67%**

Всего российского рынка биопротезов к 2023г.



**1993-2023 гг.**  
Имплантировано свыше  
**75 000** медицинских изделий

**Потребители**  
**98** клиник сердечно-сосудистой хирургии  
РФ

**География**  
Поставки на внутренний и  
**внешний рынок**





# РЕАЛИЗАЦИЯ КОНЦЕПЦИИ НОЦ



Министерство науки и высшего образования Российской Федерации



**Национальный Проект «Наука»:**

Кемеровская область вошла в первую пятерку регионов, где созданы НОЦ в 2019 г.



# УЧАСТНИКИ КОМПЛЕКСНОЙ НАУЧНО-ТЕХНИЧЕСКОЙ ПРОГРАММЫ (КНТП)



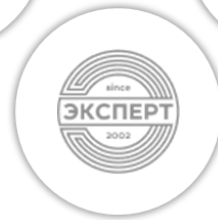
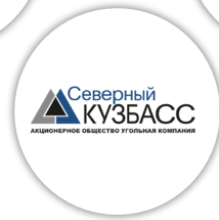
**16** ИСПОЛНИТЕЛЕЙ  
ВУЗОВ И НИИ



и др.



**12** ЗАКАЗЧИКОВ  
ИНДУСТРИАЛЬНЫХ ПАРТНЕРОВ



и др.



# КНТП: РАЗРАБОТКА И ПРОИЗВОДСТВО МЕДИЦИНСКИХ ИЗДЕЛИЙ ДЛЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ХИРУРГИИ



Биодеградируемые сосудистые протезы малого диаметра с атромбогенным лекарственным покрытием



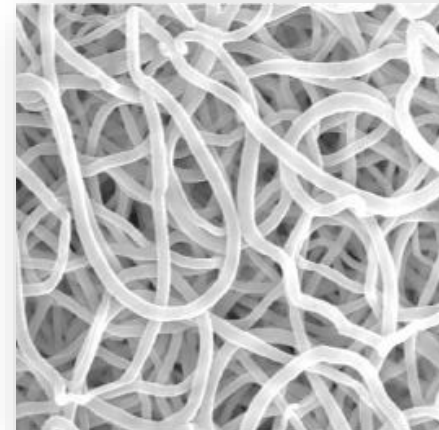
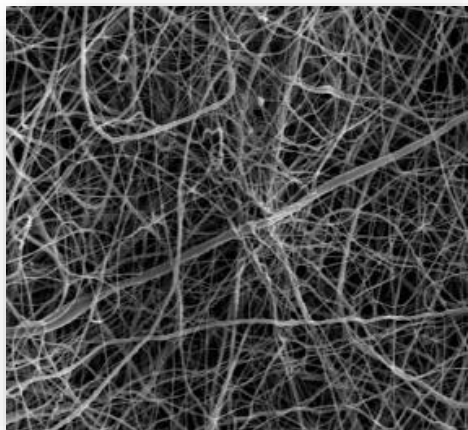
Стент-графт коронарных артерий с наружным мембранным слоем



Система повторного протезирования клапанов сердца по методу «клапан-в-клапан»



Конduit восходящей аорты на основе бескаркасного биологического протеза





# Переход к TAVI

I фаза (2023)  
открытая хирургия

II фаза (2024)  
переходный этап

III фаза (2025-2027)  
транскатетерные технологии

## Текущий КНТП

Повторное протезирование



Первичная имплантация



## Новая заявка КНТП

Транскатетерный протез  
(TAVI)

Современный медицинский  
сплав (кобальт-хром)

Уникальный  
отечественный материал

Синтетическая  
манжета

Собственный дизайн  
опорного каркаса

Транскатетерный протез клапанов сердца  
с баллонным способом фиксации



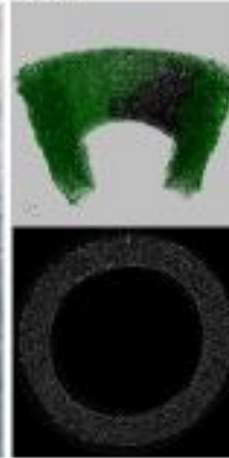
# БИОДЕГРАДИРУЕМЫЙ СОСУДИСТЫЙ ПРОТЕЗ МАЛОГО ДИАМЕТРА

**Биодеградируемые полимеры - (полигидроксibuтират/валерат и поликапралактон + проангиогенные факторы, инкорпорированные в стенку протеза), созданные методом электроспиннинга**

Преclinical испытания функционально активных биодеградируемых сосудистых протезов малого диаметра, дополнительно модифицированных антиагрегантами и антикоагулянтами

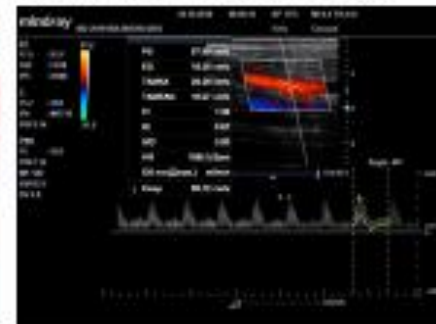


Биодеградируемый сосудистый протез с высокопористой структурой стенки



В октябре 2018 года начаты преclinical испытания биодеградируемых сосудистых протезов малого диаметра с послойно инкорпорированными ростовыми факторами и хемоаттрактантными молекулами и дополнительной модификацией поверхности антиагрегантами и антикоагулянтами. На сегодняшний день констатирована 5-месячная проходимость большинства имплантированных протезов.

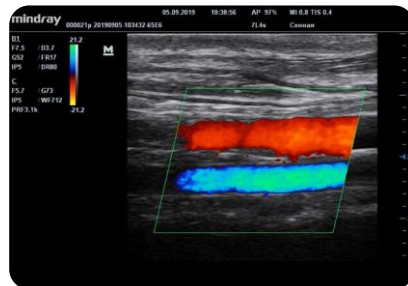
Имплантация сосудистых протезов в сонную артерию овец. УЗИ-мониторинг проходимости



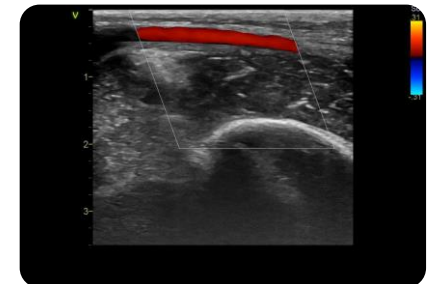
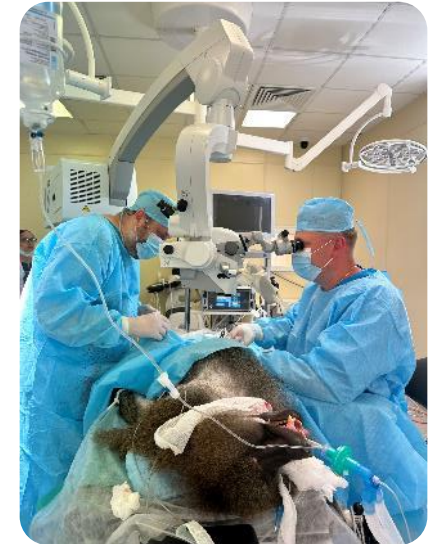
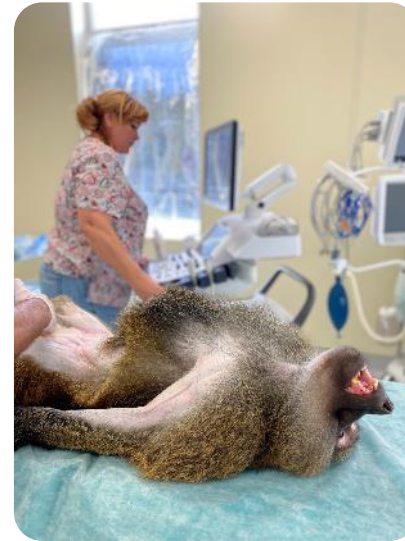


# БИОДЕГРАДИРУЕМЫЕ СОСУДИСТЫЕ ПРОТЕЗЫ МАЛОГО ДИАМЕТРА С АТРОМБОГЕННЫМ ЛЕКАРСТВЕННЫМ ПОКРЫТИЕМ

**ИМПЛАНТАЦИЯ СОСУДИСТЫХ ПРОТЕЗОВ  
ДИАМЕТРОМ 4,0 ММ В СОННУЮ АРТЕРИЮ ОВЕЦ.  
УЗИ-МОНИТОРИНГ ПРОХОДИМОСТИ**



**ИМПЛАНТАЦИЯ СОСУДИСТЫХ ПРОТЕЗОВ  
ДИАМЕТРОМ 3,0 – 3,5 ММ В БЕДРЕННУЮ АРТЕРИЮ ПАВИАНОВ.  
УЗИ-МОНИТОРИНГ ПРОХОДИМОСТИ**







# Макрофото эксплантированных протезов PHBV/PCL-GFmix<sup>Hep/Ilo</sup> и интактной сонной артерии овцы

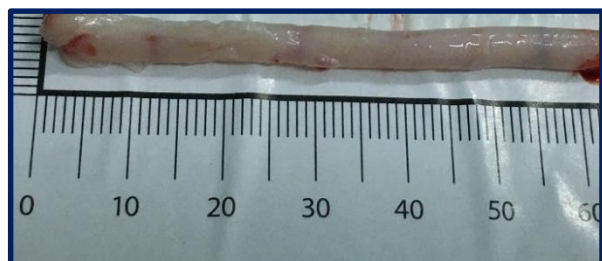
Вид проходимого протеза



Вид тромбированного протеза



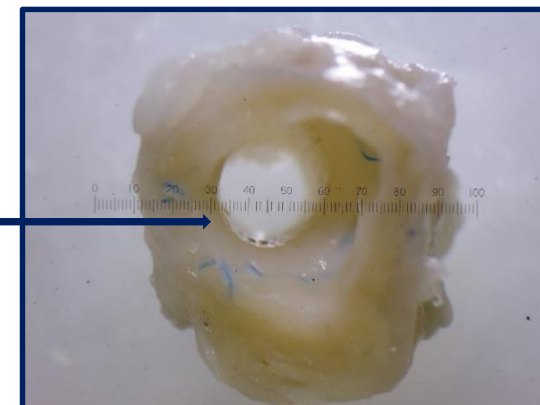
Интактная сонная артерия овцы



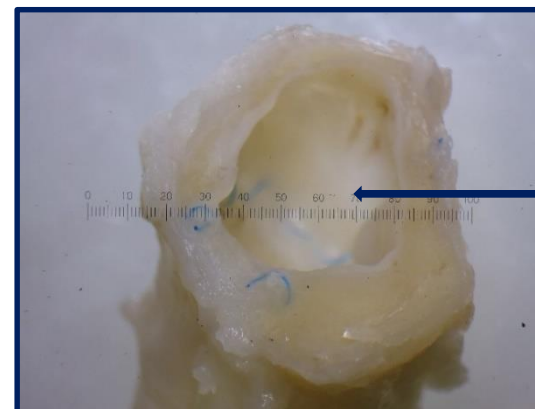
# Стереомикроскопия проходимого эксплантированного протеза PHBV/PCL-GFmix<sup>Hep/Ilo</sup>



Центральная часть



Зона проксимального  
анастомоза



Сонная артерия,  
прилегающая к зоне  
проксимального анастомоза



# НАУКОМЕТРИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ

Получено **12 патентов** на изобретение, опубликована **1 монография**



За период с 2012 по 2022 год опубликовано **180 печатных работ**, из них **13 статей** в журналах **квартеля Q1**.



Получено **3 гранта** Российского научного фонда на общую сумму **96 млн. руб.:**

- **2014 г.** – Грант РНФ «Разработка и изучение свойств 3D-конструкторов, созданных на основе технологии «ниша-рельеф» из биodeградируемых материалов для стимулирования роста и направленной дифференцировки эндогенных прогениторных клеток» - 60 млн. руб.
- **2017 г.** – Грант РНФ «Разработка физиологически обоснованной технологии изготовления персонализированного тканеинженерного сосудистого импланта малого диаметра in vitro в условиях имитации естественного кровотока с использованием клеточных технологий» - 18 млн. руб.
- **2020 г.** – Грант РНФ «Разработка биodeградируемого сосудистого протеза малого диаметра с атромбогенным и противомикробным покрытием» - 18 млн. руб.

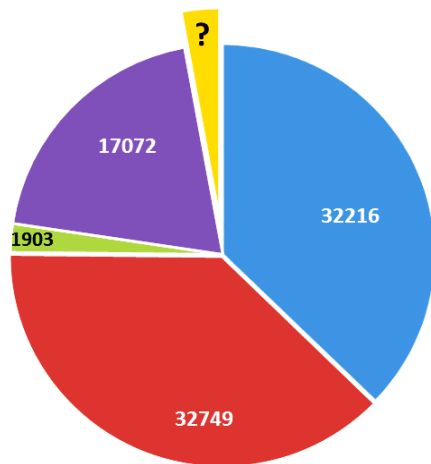
**2018г. Интеграционный проект «Биodeградируемый сосудистый графт малого диаметра, модифицированный функционально активными пептидами» - 2 млн. 700 тыс. руб**



# РЫНОК РФ И ПОТРЕБНОСТЬ ВЫСОКОТЕХНОЛОГИЧНЫХ МЕДИЦИНСКИХ ИЗДЕЛИЙ

## Потребность рынка РФ

### Сосудистые протезы малого диаметра



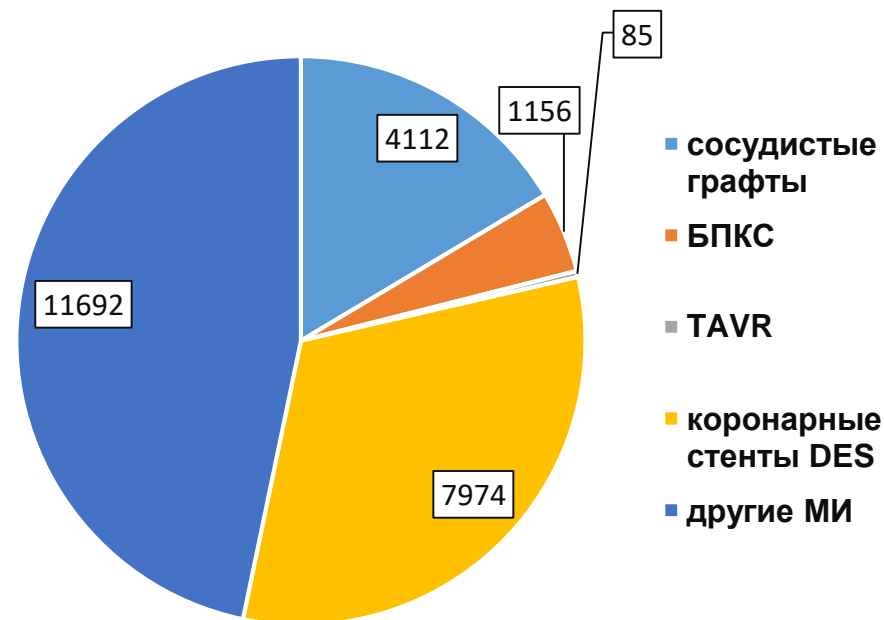
- Коронарное шунтирование в условиях искусственного кровообращения
- Операции на артериях, питающих головной мозг
- Шунтирующие операции при окклюзии периферических артерий ниже щели коленного сустава
- Операции при стенозе периферических артерий нижних конечностей
- Реваскуляризация сложных церебральных аневризм, требующих шунтирования

Коронарные стенты имплантированы **289 693** пациентам, включая **DES** в **146 867** случаях. Транскатетерная имплантация аортального клапана выполнена **920** пациентам.

**10 673** процедур по протезирование клапанов сердца, из них **2 121** с использованием биопротезов. Репротезирование выполнено **373** пациентам.

## Рынок РФ (ССХ – 24 млрд. руб.)

### Объем рынка, млн.руб.



**БПКС** – биологические протезы клапанов сердца

Прогнозируемые объемы продаж: 2022 г. - 8 млн. руб., 2023 - 17 млн. руб., 2024 г. - 32 млн. руб., 2025 г. - 43 млн. руб.



# ПРОБЛЕМЫ

- Длительность циклов разработки медизделий и получения одобрения обращения на рынке. Минимальные сроки разработки от 3 лет, регистрации – от 1 года (в среднем сроки значительно выше)
- Дефицит лицензированных лабораторий, осуществляющих токсикологические и технические испытания, проводимые непосредственно перед регистрацией нового медицинского изделия. Очередность на проведение испытаний достигает 2 лет
- Отсутствие отечественных аналогов уникального оборудования, необходимого при разработке медизделий, сложности с поставкой в Россию (невозможность поставки, длительные сроки, завышенная стоимость ввиду сложной логистики)
- Ограничения механизмов закупки зарубежного оборудования, расходных материалов, программного обеспечения и услуг по проведению НИР и ОКР, не имеющих аналогов в РФ для бюджетных организаций
- Отсутствие в России производства ряда компонентов для тканеинженерных конструкций (синтетические и биodeградируемые полимеры, ростовые факторы, хемокины), а также отсутствие разрешения для использования данных компонентов в медицинских целях в РФ (сложности с последующей регистрацией)
- Дефицит механизмов финансирования крупных прикладных проектов по разработке медицинских изделий с целью импортозамещения (конкурсы, целевые субсидии)



# Спасибо за внимание



## КОНТАКТЫ:

**БАРБАРАШ ОЛЬГА ЛЕОНИДОВНА,**  
д.м.н., профессор, академик РАН  
Директор НИИ КПССЗ

тел.: +7(3842) 64-33-08

e-mail: [reception@kemcardio.ru](mailto:reception@kemcardio.ru)