

ВЫСОКОМОЛЕКУЛЯРНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ

Том (A) XIX

СОЕДИНЕНИЯ

№ 6

1977

УДК 541.64:612.12

ИССЛЕДОВАНИЕ ИЗМЕНЕНИЙ ПОЛИМЕРНЫХ ПОДВИЖНЫХ ЭЛЕМЕНТОВ ИСКУССТВЕННЫХ КЛАПАНОВ СЕРДЦА ПОД ДЕЙСТВИЕМ КРОВИ И ЕЕ КОМПОНЕНТОВ

*Семененко Э. И., Иванов А. И., Маркелов М. А.,
Доброва Н. Б., Смуррова Е. В., Ильина М. Б.,
Перимов Ю. А.*

Проведено исследование подвижных элементов искусственных клапанов сердца, изготовленных из диметилвинилметилсилоксанового каучука, как исходных, так и находившихся в контакте с кровью при эксплуатации в организме человека сроком до 5 лет. Изучение процессов сорбции материалов подвижных элементов дистиллированной воды и сыворотки крови, а также ИК-спектроскопические и электроно-микроскопические исследования поверхности подвижных элементов позволили сделать вывод о том, что основным процессом, изменяющим структуру материала, является диффузия основного по содержанию компонента крови — воды. Адсорбция органической (белковой) части незначительна и ограничивается лишь поверхностью материала. Показано возникновение гетерофазности системы при диффузии воды внутрь материала подвижного элемента с образованием глубокой диффузанта в матрице полимера. Установлен факт вымывания в жидкую контактную среду низкомолекулярных соединений из материала подвижного элемента искусственного клапана сердца.

Применение искусственных клапанов сердца в организме человека в течение длительного (многие годы) промежутка времени предъявляет к полимерному материалу, из которого изготавляются подвижные элементы клапанов, весьма жесткие требования биологической инертности, стабильности формы, соответствующих физико-химических свойств и др. Накопленный опыт использования подвижных элементов в конструкции искусственных клапанов сердца как в отечественной, так и в зарубежной клинической практике подтверждает перспективность применения для этих целей силиконового каучука, отвечающего большинству необходимых требований.

Тем не менее, известны отдельные случаи разрушения или заклинивания подвижных элементов искусственных клапанов сердца [1, 2]. Однако публикаций, посвященных исследованию изменений свойств подвижных элементов в условиях, близких к эксплуатации их в организме, в литературе очень мало [2, 3].

Целью настоящей работы являлось исследование процессов сорбции компонентов крови подвижными элементами искусственных клапанов сердца, процессов экстракции низкомолекулярных соединений из материала клапанов, а также изменений, которые претерпевают клапаны после длительного пребывания в организме человека.

Объектами исследования в данной работе служили шарообразные подвижные элементы митральных и аортальных искусственных клапанов сердца, изготовленные из вулканизированного диметилвинилметилсилоксанового каучука СКТВ-1 методом прессования. В качестве вулканизующего агента использовали перекись бензоила, стабилизатора — тетраметилэтilenдиоксидиметилсиликан (ПС-4), наполнителя — двукись кремния (аэросил А-300). Исследовали как не бывшие в эксплуатации подвиж-

ные элементы (ПЭЛ), так и проработавшие в человеческом организме в контакте с кровью в течение разных периодов времени, вплоть до 5 лет. Кроме того, в ряде экспериментов были использованы пластины из того же материала (толщиной до 2 мм), изготовленные в условиях, аналогичных условиям изготовления шарообразных элементов клапанов.

В качестве контактной среды в экспериментах с ПЭЛ, не бывшими в эксплуатации, применяли свежеприготовленную сыворотку крови, а также дистиллированную воду.

Гравиметрические эксперименты по исследованию процессов сорбции проводили с использованием аналитических весов, позволявших фиксировать изменения веса

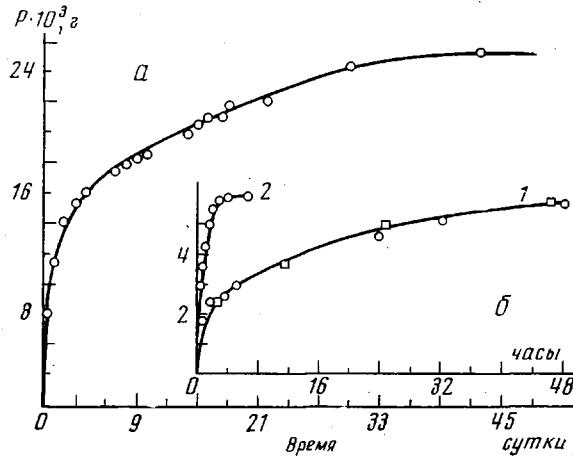


Рис. 1. Кинетические кривые сорбции воды и сыворотки крови шарообразным подвижным элементом искусственного клапана сердца (а) и пластиной (б), изготовленными из диметилвинилметилсиликсажевого каучука аналогичным способом:

1 — кривая сорбции; 2 — кривая десорбции; привес образца при контакте с сывороткой крови обозначен на кривой 1 квадратиками

образцов с точностью до 10^{-5} г . Спектры мутности образцов полимера записывали на спектрофотометре Specord UV-Vis, УФ-спектры экстрактов — на приборе Perkin — Elmer-402. Исследование поверхности ПЭЛ и полимерных пластин проводили на растровом электронном микроскопе JSM-50A при напылении поверхности вначале слоем углерода, а затем алюминием. Ускоряющее напряжение 15 кВ*. ИК-спектры записывали на спектрофотометре ИКС-22. Для снятия спектров отражения поверхностей образцов, а также при послойном исследования срезов образцов применяли методику нарушенного полного внутреннего отражения (НПВО).

На рис. 1, а представлена кинетическая кривая сорбции воды (по привесу) ПЭЛ митрального клапана при 37° . Видно, что «насыщение» сорбционной кривой наступает после 45 суток сорбции, коэффициент диффузии сорбции D_c составил $2,5 \cdot 10^{-7} \text{ см}^2/\text{сек}$ и был рассчитан по формуле [4]

$$\frac{M_t}{M_\infty} = \frac{6}{R} \sqrt{\frac{Dt}{\pi}}, \quad (1)$$

где M_t — текущий вес образца; M_∞ — вес образца после установления сорбционного равновесия; R — радиус шарообразного образца; t — время сорбции.

На рис. 1, б показаны кинетические кривые сорбции (1) и десорбции (2) воды пластиной из силиконового каучука. (Здесь и далее ошибка в определении коэффициента диффузии не превышает 20%).) Из этого рисунка видно, что скорость десорбции жидкости значительно превышает

* Электронно-микроскопические снимки сделаны Н. К. Кузнецовой.

скорость сорбции. Действительно для сорбции $D_c = 3,6 \cdot 10^{-7} \text{ см}^2/\text{сек}$, а для десорбции $D_d = 2,25 \cdot 10^{-6} \text{ см}^2/\text{сек}$.

Расчет коэффициентов диффузии в этом случае проводили с использованием формулы [5]

$$\frac{M_t}{M_\infty} = \frac{4}{l} \sqrt{\frac{Dt}{\pi}}, \quad (2)$$

где l — толщина исследуемого образца.

Следует отметить, что после полной десорбции воды вес как пластины, так и ПЭЛ становится несколько ниже исходного, что может свидетельствовать об экстракции контактной средой низкомолекулярной части материала.

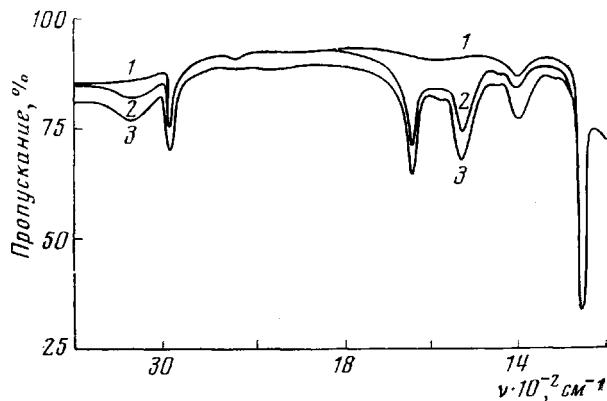


Рис. 2. ИК-спектры МНПВО подвижных элементов искусственных клапанов сердца:

1 — исходного, не бывшего в контакте с биологически активной средой, 2 — после 15 суток контакта с сывороткой крови и 3 — после 5 лет контакта с кровью в организме человека

Обращает на себя внимание тот факт, что кинетические кривые сорбции сыворотки крови практически совпадают с аналогичными кривыми, полученными для воды. С целью иллюстрации этого на кривую 1 (рис. 1, б) нанесены экспериментальные точки привеса пластины при ее контакте с сывороткой крови (отмечены квадратиками). Эти данные позволяют сделать предположение о том, что органическая (белковая) часть сыворотки крови адсорбируется лишь на поверхности материала, внутрь же диффундирует только растворитель — вода.

Для подтверждения поверхностного характера сорбции белков материалом подвижного элемента искусственного клапана сердца были проведены ИК-спектроскопические исследования шарообразных ПЭЛ методом МНПВО. На рис. 2 приведены ИК-спектры НПВО поверхности исходного ПЭЛ, находившегося в течение 15 суток в контакте с сывороткой крови и пробывшего в организме человека в течение 5 лет. В спектрах 2 и 3 видны характерные полосы поглощения белков, соответствующие деформационному валентному колебанию NH-группы (амид II) — 1530 см^{-1} , валентному колебанию C=O-группы (амид I) — 1620 см^{-1} и валентному колебанию связанный NH-группы — 3300 см^{-1} [6].

Послойное исследование срезов образцов показало, что ИК-спектры уже на глубине 1 мм аналогичны спектрам исходного материала. Это подтверждает поверхностный характер сорбции белков диметилвинилметилсиликсановым каучуком.

Было также замечено, что сорбция воды диметилвинилметилсиликсановым каучуком сопровождается помутнением материала, обусловленным

увеличением оптической гетерогенности полимерной матрицы в процессе диффузии в нее воды.

На рис. 3, б показаны кинетические кривые относительного изменения прозрачности P' ($\lambda=550 \text{ нм}$) образца материала при сорбции и десорбции воды. Видно, что они имеют характер, аналогичный кинетическим кривым сорбция — десорбция, полученным по привесу.

Рассматривая относительно прозрачную полимерную матрицу в качестве дисперсионной среды, а диффундирующую в нее воду в качестве дисперсной фазы, можно по спектрам мутности (зависимость $\lg D$ от $\lg \lambda$)

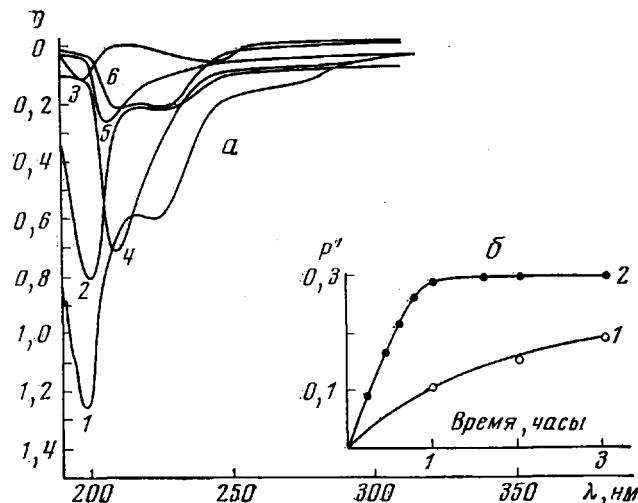


Рис. 3. а — Типичные УФ-спектры водной вытяжки из подвижного элемента искусственного клапана сердца (1); тетраметилэтиленидиоксидиметилсилоксана (ПС-4) в воде (2); перекиси бензоила в воде (3); спиртовой вытяжки из подвижного элемента (4); октаметилциклотетрасилоксана в спирте (5); ПС-4 в спирте (6); б — кинетические кривые сорбции (1) и десорбции (2) воды диметилвинилсилоксановым каучуком, построенные по изменению прозрачности образца материала

оценить среднее значение размеров рассеивающих элементов воды [7, 8]. Экспериментально показано, что средний радиус r_{cp} агрегатов воды в первые 2 часа сорбции достигает 1200 \AA . Рассчитанный из кривых помутнения коэффициент диффузии десорбции воды D_d составил $2,25 \cdot 10^{-6} \text{ см}^2/\text{сек}$, что совпадает с соответствующим значением, полученным из гравиметрических данных. Это свидетельствует о диффузионном характере помутнения при сорбции воды и может указывать на то, что вся вода по мере продвижения диффузионного фронта жидкости внутрь материала образует изолированные друг от друга глобулы, размер которых возрастает, преодолевая упругое сопротивление полимерной матрицы.

Необходимо заметить, что характер кинетических кривых изменения прозрачности диметилвинилметилсилоксанового каучука в процессах сорбции и десорбции одинаков при контакте полимерного материала как с дистиллированной водой, так и с сывороткой крови.

Обращает на себя внимание тот факт, что при полной десорбции воды после длительного (в течение нескольких недель) периода сорбции исходная прозрачность материала не восстанавливается. Рассеивающие элементы (пустоты) матрицы в этом случае относительно велики ($\geq 1600 \text{ \AA}$) и не поддаются точной количественной оценке с помощью использованного в настоящей работе экспериментального приема [7].

Проводилось исследование экстракции низкомолекулярных веществ из образцов ПЭЛ с различной предысторией водой, этиловым спиртом и

хлористым метиленом. На рис. 3, а представлен типичный УФ-спектр водной вытяжки из шарообразного ПЭЛ искусственного клапана сердца после 45 мин. кипячения его в воде, а также УФ-спектры компонентов рецептуры силиконового каучука в воде и спирте. Спектры спиртовых и метиленхлоридных вытяжек аналогичны по виду, но максимумы поглощения смешены в более длинноволновую область.

Принадлежность отдельных полос поглощения УФ-спектров в настоящее время еще нельзя считать установленной. Однако контрольная запись спектров мономера — октаметилциклотетрасилоксана, стабилизатора — тетраметилэтилендиоксидиметилсилиана и инициатора — перекиси бензоила показала, что эти соединения обладают поглощением в области, близкой к поглощению вытяжек из ПЭЛ в соответствующих жидкостях. Характер УФ-спектра метиленхлоридной вытяжки не изменяется от длительности периода экстракции вплоть до начала растворения исследуемого образца. Интенсивность полос поглощения УФ-спектров резко возрастает в ряду вытяжек вода — этиловый спирт — хлористый метилен, полученных в одинаковых условиях. Причем ИК-спектр метиленхлоридной вытяжки идентичен спектру диметилвинилметилсилоксанового каучука.

Приведенные выше экспериментальные данные свидетельствуют о том, что в подвижных элементах искусственных клапанов сердца содержится определенное количество низкомолекулярных фракций, способных вымываться в условиях эксплуатации.

Действительно, с увеличением срока эксплуатации искусственного клапана сердца в организме количество экстрагируемых остаточных низкомолекулярных фракций резко снижается, и УФ-спектры вытяжек из клапана, проработавшего в организме человека в контакте с кровью в течение 5 лет, обладают крайне низкой интенсивностью. Кроме того, послойное исследование экстрагируемости срезов ПЭЛ, пробывших в организме длительные сроки, показало значительное уменьшение интенсивности УФ-поглощения экстрактов по мере удаления от центра шара.

Исходя из изложенных выше экспериментальных данных, можно представить следующую модель взаимодействия подвижного элемента искусственного клапана сердца с кровью.

При контакте поверхности ПЭЛ с кровью происходит адсорбция белков на его поверхности. Причем многослойной адсорбции, вероятно, не происходит, что подтверждают данные по кинетике сорбции, изученной весовым методом (рис. 1, б). Одновременно происходит продвижение диффузионного фронта растворителя (воды) внутрь полимерного материала, сопровождающееся интенсивным образованием агрегатов воды. Набухание материала в сорбente протекает с образованием разрастающихся полостей, заполненных растворителем, своеобразных осмотических ячеек, гидростатическое давление в которых растет под действием упругих сил эластичной полимерной матрицы. Гистерезис сорбционных кривых (различие величин D_c и D_d), обусловленный спецификой процесса сорбции воды, вызван наличием градиента давления, возникающего при образовании и росте глобул фазы сорбата и направленного против движения диффузионного фронта. Действие избыточного давления приводит к «взрывному» характеру десорбции [8].

Предельным случаем процесса сорбции может явиться разрыв попечных связей сетки полимерной матрицы. Если учесть при этом процесс вымывания низкомолекулярных фракций, то становится понятным образование пустот при десорбции воды из материала подвижных элементов искусственных клапанов сердца.

Образование такой ячеистой структуры полимерного блока при длительном контакте клапанов с кровью в процессе их эксплуатации в организме при условии циклических нагрузок на работающий подвижный элемент может служить предпосылкой анизотропии механических напря-

жений в теле подвижного элемента, способных в предельном случае привести к его разрушению.

В работе проводили также электронно-микроскопические исследования поверхности ПЭЛ клапанов. На рис. 4, а показан участок поверхности исходного, не бывшего в употреблении ПЭЛ. Для сравнения на рис. 4, б показана поверхность пластины из диметилвинилметилсилоxанового каучука, изготовленной в условиях, аналогичных изготовлению ПЭЛ. Вид-

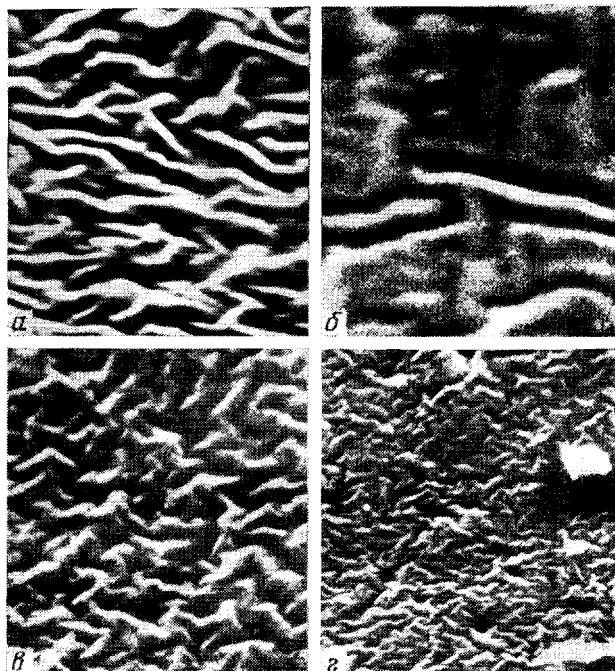


Рис. 4. Электронно-микроскопические снимки поверхности исходного подвижного элемента искусственного клапана сердца (а) и пластины, изготовленной в условиях, аналогичных изготовлению подвижного элемента (б), $\times 10000$, а также поверхности подвижного элемента после 5 лет контакта с кровью при эксплуатации в организме человека (в, г), $\times 10000$ и $\times 5000$ соответственно

но, что в отличие от пластины на поверхности шарообразного ПЭЛ имеются складчатые образования, ориентированные параллельно плоскости экватора.

На рис. 4, в показана поверхность ПЭЛ искусственного клапана сердца, проработавшего в организме в контакте с потоком крови в течение 5 лет. Заметно, что ориентация складчатых образований на поверхности потеряна, рельеф слажен в результате гидродинамического трения потока крови.

На рис. 4, г представлена фотография участка поверхности того же ПЭЛ. Отчетливо видны отверстия в глубь ПЭЛ, причина образования которых, как уже обсуждалось выше, может быть во «взрывном» характере десорбции жидкости после извлечения ПЭЛ из кровяного русла, а также в постепенном вымывании низкомолекулярных соединений (фракций) в течение многолетнего контакта искусственного клапана с кровью.

Всесоюзный научно-исследовательский
инstitut медицинских полимеров
Институт сердечно-сосудистой
хирургии им. А. Н. Бакулева

Поступила в редакцию
1 XI 1976

ЛИТЕРАТУРА

1. D. Raible, D. Keller, W. Pierie, S. Koorajian, E. Partridge, Химия и технол. полимеров, 1967, 98.
 2. K. D. Mayhan, M. E. Biolsi, E. M. Simmons, C. H. Almond, J. Biomed. Mater. Res., 7, 405, 1973.
 3. J. Boone, S. Braley, Химия и технол. полимеров, 1967, 115.
 4. Р. Баррер, Диффузия в твердых телах, Изд-во иностр. лит., 1948.
 5. Y. Crank, G. S. Park, Trans. Faraday Soc., 47, 1072, 1951.
 6. Л. Беллами, Инфракрасные спектры сложных молекул, Изд-во иностр. лит., 1963.
 7. И. Я. Слоним, Оптика и спектроскопия, 8, 98, 1960.
 8. Т. П. Комарова, Э. И. Семененко, М. А. Маркелов, С. А. Ненахов, А. Е. Чалых, Высокомолек. соед., A18, 264, 1976.
-