

На правах рукописи



Овчаренко Евгений Андреевич

БИОТЕХНИЧЕСКАЯ СИСТЕМА БЕСШОВНОЙ ИМПЛАНТАЦИИ
АОРТАЛЬНОГО КЛАПАНА СЕРДЦА

Специальности 05.11.17 – Приборы, системы и изделия медицинского назначения
01.02.08 – Биомеханика

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата технических наук

Москва – 2016

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (НИИ КПССЗ).

Научный руководитель: **Саврасов Геннадий Викторович**,
доктор технических наук, профессор

Официальные оппоненты: **Селищев Сергей Васильевич**,
доктор физико-математических наук,
профессор, Московский государственный
институт электронной техники (технический
университет) (МИЭТ), заведующий кафедрой
биомедицинских систем;

Жданов Алексей Валерьевич,
кандидат технических наук, доцент,
Владимирский государственный университет
имени Александра Григорьевича и Николая
Григорьевича Столетовых, доцент кафедры
«Технология машиностроения».

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное
учреждение «Федеральный научный центр
трансплантологии и искусственных органов
имени академика В.И. Шумакова» Минздрава
России, г. Москва.

Защита состоится «29» июня 2016 г. в 13:30 часов на заседании
диссертационного совета Д 212.141.14 при Московском государственном
техническом университете имени Н.Э. Баумана в зале Ученого Совета по
адресу 105005, г. Москва, 2-я Бауманская ул., д.5, стр.1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке МГТУ им. Н.Э. Баумана
и на сайте www.bmstu.ru

Автореферат разослан « ____ » _____ 2016 г.

Ваш отзыв в двух экземплярах, заверенных гербовой печатью, просьба
направлять по адресу: 105005, г. Москва, 2-я Бауманская ул., д. 5, стр.1,
МГТУ им. Н.Э. Баумана, ученому секретарю диссертационного совета
Д 212.141.14.

Ученый секретарь
диссертационного совета



Самородов Андрей
Владимирович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Аортальный стеноз составляет 54% относительно всех клапанных патологий (Jung В., 2003), и 2,5% в структуре общей заболеваемости населения (d'Arcy J.L., 2011). С момента обнаружения первых симптомов приблизительно 50% больных с тяжелым аортальным стенозом без оперативного вмешательства погибают в течение двух лет (Otto С.М., 2000). Хирургическая коррекция, в частности протезирование клапана, демонстрирует удовлетворительные отдаленные результаты, однако в среднем около 33% пациентов не подвергаются оперативному вмешательству ввиду тяжести исходного состояния и высокого риска периоперационной летальности (Jung В., 2005). В качестве альтернативы для пациентов с аортальным стенозом высокого риска возник новый метод малоинвазивной бесшовной имплантации протеза клапана аорты (Cribier А., 2002). Впоследствии появилось множество подобных устройств, предназначенных для имплантации: как транскатетерным, так и прямым хирургическим способом. Несмотря на преимущества данного подхода, он сопряжен с риском возникновения опасных осложнений, обусловленным особенностями конструкции каркаса протеза: гемодинамически значимая регургитация (Stahli В.Е., 2013), атриовентрикулярная блокада (Piazza N., 2008), а также осложнения, требующие экстренного хирургического вмешательства – дислокация протеза, перекрытие устьев коронарных артерий, расслоение и разрыв аорты (Eggebrecht Н., 2013). Существующие клинические результаты обуславливают дальнейшее совершенствование и создание новых биопротезов с бесшовным способом фиксации, однако описание системного подхода в разработке подобных устройств не представлено в литературных данных.

Степень разработанности темы. Общие подходы к выбору топологии стентов, а также анализ влияния параметров балки ячейки на биомеханическое поведение конечной конструкции представлены в современной литературе (Augicchio F., 1996; Takashima K., 2007). Кроме того, существуют отдельные работы, посвященные изучению функциональных свойств стентоподобных каркасов биопротезов с бесшовным способом фиксации: радиальных сил (Tzamtzis S., 2013) и сил трения (Mummert J., 2013), тем не менее, вопрос о выборе конкретной конечной геометрии протеза остается открытым ввиду неограниченного количества сочетаний конструктивных элементов и их размеров.

Другим важным конструктивным компонентом протеза является створчатый аппарат, геометрия которого оказывает существенное влияние, как на срок работы изделия, так и на его функцию, определяющую ближайшую и долгосрочную выживаемость реципиентов (Cox J.L., 2005). В этой связи, в процессе разработке подобных медицинских устройств большое внимание уделяют дизайну створчатого аппарата, однако в различных исследованиях данные об оптимальной геометрии существенно расходятся. В частности, в современных работах, основанных на методе конечных элементов (МКЭ), приведены различные соотношения для оптимального створчатого аппарата, в связи с чем, нельзя полагаться на какое-то определенное соотношение базовых параметров (Smuts A.N., 2011; Rahmani В., 2012; Syedain Z.H., 2013). Помимо

геометрии, на гидродинамические характеристики согласно клиническим данным существенное влияние оказывает деформация створчатого аппарата при имплантации, однако исследования степени данного влияния в изолированной оценке слабо представлены в литературе (Schultz C.J., 2009; Li K., 2010).

Не менее важной является и проблема выбора самого биоматериала для створок. Свиной перикард за счет существенно меньшей толщины используют в большинстве конструкций транскатетерных биопротезов, поскольку способность створчатого аппарата к сжатию является одним из лимитирующих факторов диаметра доставочной системы. Тем не менее, согласно современным исследованиям перикард крупного рогатого скота также подходит для малоинвазивных клапанов с позиции морфологии, тромбогенности и физико-механических характеристик (Gauvin R., 2013). Таким образом, вопрос выбора типа перикарда остается открытым ввиду отсутствия исследований в сравнительном аспекте способности биоматериала к сжатию в доставочную систему (Gauvin R., 2013).

Для анализа работы разрабатываемого устройства недостаточно изолированной оценки функционирования створчатого аппарата и каркаса биопротеза с бесшовным способом фиксации, ввиду их взаимного влияния. Жесткая зависимость силы трения, радиальной силы каркаса и гидродинамических показателей биопротеза от балансного диаметра требует комплексного анализа работы устройства как части биотехнической системы (БТС) «биопротез – корень аорты». Данный подход подчеркивает необходимость тщательного изучения биологического объекта и его моделирования. В этой связи нельзя не отметить ограниченность представления моделей корня аорты на основе статистического анализа свойств материала и геометрических параметров для МКЭ в литературе, ввиду преобладания «пациент-специфического» подхода в моделировании МКЭ (Morganti S, 2014).

Все вышеизложенное, отсутствие в клинической практике биопротеза клапана аорты с бесшовным способом фиксации, не обладающего характерными выраженными осложнениями, а также отсутствие описания системных подходов к проектированию подобных медицинских устройств позволило сформулировать цель диссертационного исследования.

Цель исследования: разработать протез клапана аорты с бесшовным способом фиксации, предназначенный для хирургического и транссосудистого способа имплантации.

Для достижения поставленной цели исследования решались следующие задачи:

1. Построить компьютерные модели, состоящие из конечных элементов, на основании исследования анатомии и физико-механических свойств корня аорты человека.
2. Определить зависимость функциональных характеристик каркаса протеза клапана аорты с бесшовным способом имплантации от пространственной конфигурации и основных геометрических параметров стеновой конструкции.
3. Обосновать оптимальные параметры и предельно-допустимые геометрические условия функционирования тубулярного створчатого аппарата

биопротеза на основе консервированного ксеноперикардального лоскута.

4. Реконструировать и верифицировать биотехническую систему «биопротез с бесшовным способом фиксации – корень аорты».

5. Обосновать выбор конечной конструкции биопротеза с бесшовным способом фиксации.

Научная новизна диссертационной работы определяется следующими результатами:

1. Впервые с позиции системного подхода и на основании теории биотехнических систем представлен метод моделирования протеза клапана аорты с бесшовным способом фиксации.

2. Предложены обобщенные модели корня аорты человека, основанные на статистическом анализе его геометрических параметров и физико-механических свойств, позволяющие моделировать методом конечных элементов контактное взаимодействие биопротеза с бесшовным способом фиксации.

3. Получены основные зависимости функциональных характеристик протеза клапана аорты с бесшовным способом имплантации от параметров базовых элементов каркаса.

4. Экспериментально установлена зависимость гидродинамических характеристик и напряженно-деформируемое состояние створчатого аппарата от несоответствия корня аорты.

Теоретическая и практическая значимость работы

Получены биомеханические модели корня аорты на основе конечных элементов, которые могут быть использованы при разработке бесшовно-имплантируемых протезов клапана аорты нового поколения.

Разработан принципиальный подход к моделированию бесшовной имплантации протезов клапана аорты, предназначенный для оценки качества имплантации различных устройств и техник.

Разработана конструкция биопротеза клапана аорты с бесшовным способом имплантации.

Разработанные технологии внедрены в экспериментальную производственную практику ЗАО «НеоКор» (Россия).

Методология и методы исследования. Проведенное экспериментальное исследование включало в себя комплексную оценку разработанной биотехнической системы «биопротез – корень аорты» *in silico* и *in vitro* способами с использованием численных и физических методов. Эксперименты *in silico* были выполнены на основе твердотельного моделирования МКЭ с использованием нелинейных и специализированных моделей материалов. Эксперименты *in vitro* проводили в установке пульсирующего потока.

Основные научные положения, выносимые на защиту:

1. Метод моделирования бесшовной имплантации аортального клапана на основе обобщенных конечно-элементных моделей корня аорты человека, позволяющий моделировать контактное взаимодействие компонентов биотехнической системы.

2. Параметры стеновой ячейки и пространственной конфигурации каркаса протеза, обеспечивающие минимально необходимые условия бесшовной фиксации с учетом состояния и особенностей тканей корня аорты человека.

3. Зависимость функционирования тубулярного створчатого аппарата биопротеза, предназначенного для бесшовной имплантации, от параметров исходной геометрии, свойств биоматериала и деформации каркаса протеза.

4. Конструкция протеза клапана аорты с бесшовным способом фиксации, состоящая из каркаса на основе сверхэластичного никелида титана и ксеноперикардального тубулярного створчатого аппарата, обеспечивающая сжатие в катетер до 6 мм.

Степень достоверности результатов проведенных исследований
Достоверность полученных в работе результатов и выводов обеспечена использованием статистических методов исследования, апробированного способа численного моделирования МКЭ с верификацией постановочных задач, а также сравнением результатов с экспериментальными и литературными данными.

Апробация материалов диссертации и публикации

Материалы диссертации доложены на:

1. 4-ом Съезде кардиологов Сибирского федерального округа «Сердечно-сосудистые заболевания: от первичной профилактики до высоких технологий в повседневной практике». Кемерово, 2011;

2. Конференции «Актуальные проблемы лабораторной диагностики и биотехнологии». Кемерово, 2012;

3. «3-ей Ежегодной научной сессии молодых ученых Кузбасса Наука-Практике». Кемерово, 2013;

4. Международной конференции «Теории оболочек и мембран в механике и биологии: от макро- до наноразмерных структур». Минск (Беларусь), 2013;

5. Международном форуме «Инженерные системы-2014». Москва, 2014;

6. Конференции «XIX Ежегодная сессия ФГБНУ НЦССХ им. А.Н. Бакулева». Москва, 2015;

7. «17-ой научно-технической конференции «МЕДТЕХ-2015» Медико-технические технологии на страже здоровья». пос. Партенит (Крым), 2015.

Апробация работы проведена на научном семинаре факультета «Биомедицинская техника» МГТУ им Н. Э. Баумана, на заседании Ученого Совета ФГБНУ «НИИ КПССЗ».

Результаты диссертационного исследования отражены в 26 научных работах, в том числе 11 статей в журналах, рекомендованных ВАК РФ для публикации материалов диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук, общим объемом 6,65 п.л.

Объем и структура диссертации

Диссертация состоит из введения, четырех глав и общих выводов. Работа изложена на 182 страницах текста, содержит 9 таблиц, 10 формул и 106 рисунков. Указатель используемой литературы содержит 158 источников.

Личный вклад автора

Автор принимал непосредственное участие в планировании и проведении исследования, определении цели и задач, выборе необходимых методов для их решения. Анализ данных литературы по теме диссертации, проведение исследований, обработка и интерпретация полученных данных, написание диссертации выполнены лично автором.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

В первой главе приведен обзор литературы, посвященной проблеме аортального стеноза. В частности, рассмотрен вопрос эпидемиологии аортального стеноза, кратко описаны консервативные, радикальные и малоинвазивные подходы к лечению данного заболевания. Отдельное внимание уделено используемым в клинической практике способам имплантации малоинвазивных протезов клапана аорты, и присущим им типовым осложнениям: атриовентрикулярная блокада, требующая имплантации электрокардиостимулятора, протезная регургитация, сосудистые поражения, инсульт в постоперационном периоде. Обозначена проблема потенциальной дислокации протеза, и возможного перекрытия устьев коронарных артерий.

В данной главе рассмотрены основные принципиальные подходы к проектированию биопротезов клапана аорты с бесшовным способом фиксации. Показано, что несмотря на многообразие существующих конструкций, большинство из них изготовлено на основе каркаса из сплава сверхэластичного никелида-титана и имеет единый принцип бесшовной фиксации в аорте, а также схожий принцип построения. Приведена общая топология каркаса с бесшовным способом фиксации, показано, что каждая из зон связана с соответствующей функцией каркаса и биомеханикой корня аорты. В частности, проксимальная область каркаса соответствующая фиброзному кольцу (ФК) корня аорты реализовывает основное крепление протеза за счет радиальной силы, создаваемой напряженным состоянием сверхэластичного сплава, модуль которой определен конструктивными параметрами ячейки. Последняя, в свою очередь, для большинства стентовых конструкций имеет ромбовидную форму, которую можно условно разделить на балки с заземленными концами, в окружном направлении соединенные коннекторами.

На основании анализа литературных данных были выделены основные требования, предъявляемые к современным протезам клапана аорты с бесшовным способом фиксации, которые легли в основу исследований, представленных в настоящей работе.

Вторая глава содержит результаты настоящей работы. Приведено общее описание биотехнической системы (БТС) и углубленное - ее биологического компонента. Показана принципиальная схема БТС (Рис. 1), демонстрирующая

взаимное влияние основных компонентов на уровне гидродинамического взаимодействия с потоком крови и контактного взаимодействия твердых тел.

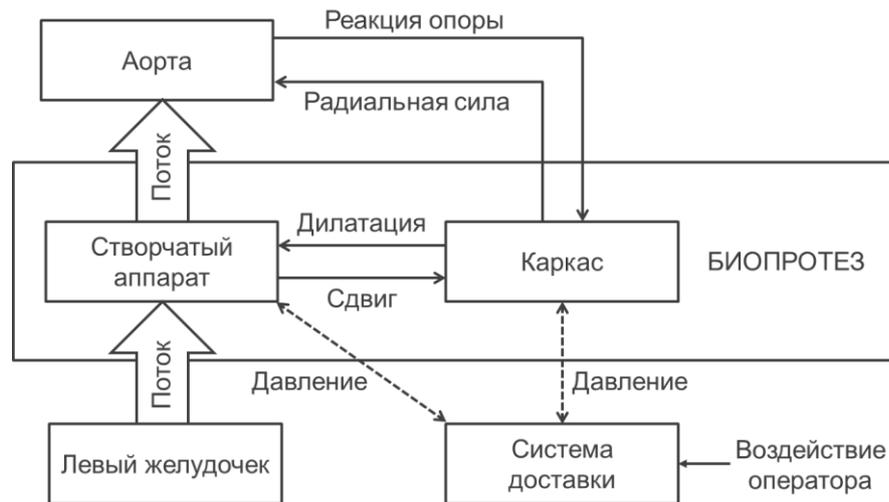


Рис. 1. Принципиальная схема БТС

Состояние БТС принципиально разделено на две фазы: имплантация и циклическая работа в организме. В первой фазе происходит взаимодействие трех основных компонентов «система доставки – каркас протеза – корень аорты», причем основная работа в данной фазе совершается за счет сил сжатия протеза в систему доставки, осуществляемой воздействием оператора (хирурга). По завершению имплантации протеза, происходит его полная экстракция из катетера, и удаление системы доставки, в результате чего БТС переходит в перманентную фазу. В первом приближении функционирующую модель БТС можно представить в виде комплекса «биопротез – корень аорты», в котором поток крови аорты формируется протезом клапана на основе биологического материала – ксеноперикарда. Геометрия клапанного аппарата в любой из фаз сердечного сокращения зависит от балансного состояния каркаса биопротеза и корня аорты и определяет гидродинамическую эффективность БТС. В свою очередь балансное состояние определено свойствами тканей аорты, ее геометрией, а также радиальными силами каркаса, необходимыми для создания достаточной силы трения, препятствующей сдвигу протеза под действием давления крови на створчатый аппарат искусственного клапана. Нарушения данного баланса сил со стороны клапанного аппарата ведет к ухудшению гидродинамической эффективности БТС за счет искусственного стеноза, либо возрастания регургитации вследствие дилатации ФК, а также деформации створчатого аппарата, приводящей к повышенному износу биологического материала. Со стороны каркаса недостаток радиальной силы может обуславливать дислокацию протеза, переизбыток – приводить к разрыву, расслоению аорты, атриовентрикулярной блокаде. Из этого следует, что ключевым звеном проектирования сбалансированной БТС является адекватная модель корня аорты, учитывающая как ее геометрию, так и свойства ее тканей на основе статистического анализа.

Исследование анатомии корня аорты человека выполнено методами трансторакальной эхокардиографии (117 человек) и мультиспиральной компьютерной томографии (20 человек). На основании статистической обработки результатов исследования выполнена группировка основных показателей относительно диаметра ФК и выделены четыре типовые модели корня аорты (Таблица 1). На основе полученных данных с использованием средств автоматизированного проектирования были созданы трехмерные модели корня аорты.

Таблица 1.

Обобщенные показатели, используемые в моделях корня аорты человека

	№19 (N=32)	№21 (N=43)	№23 (N=18)	№25 (N=24)
Диаметр фиброзного кольца (мм)	18,5	20,5	22,6	25,2
Диаметр синотубулярного сочленения (мм)	29,1	31,1	32,2	36,9
Высота Синусов Вальсальвы (мм)	23,6			
Глубина Синусов Вальсальвы (мм)	10,5			
Расстояние от фиброзного кольца до нижнего края коронарной артерии (мм)	15,9			
Угол раструба аорты (°)	6,5			

По результатам исследования показано динамическое изменение геометрии корня аорты в соответствующую фазу сердечного сокращения: изменение диаметра ФК в систолу по данным эхокардиографии – 4,6% ($p < 0,05$), по данным компьютерной томографии – 6,4% ($p = 0,057$).

По результатам измерения толщины сегментов аортального комплекса 15 человек было показано статистически значимое различие данного параметра между образцами, забранных из зон ФК и синотубулярного сочленения: 3,63 (квартили: 0,61–0,94; min: 0,53; max: 1,16) мм, против 1,83 (квартили: 1,7–2,18; min: 0,9; max: 2,75) мм ($p < 0,05$). Аналогичные различия были получены согласно экспериментальным данным физико-механического исследования: медиана предела прочности σ_{\max} образцов составила 3,7 (квартили: 3,2–4,4; min: 1,9; max: 5,9) МПа против 1,4 (квартили: 1,1–1,8; min: 0,8; max: 2,0) МПа ($p < 0,05$); соответствующий показатель деформации ε_{\max} – 0,44 (квартили: 0,39–0,65; min: 0,33; max: 0,72) м/м против 0,51 (квартили: 0,37–0,62; min: 0,34; max: 0,68) м/м ($p = 0,67$).

На основании регрессионного анализа исходных данных исследования физико-механических свойств корня аорты были получены полиномиальные зависимости первого, второго и третьего порядка, а также коэффициенты феноменологической полиномиальной изотропной модели гиперэластичного материала второго порядка.

С целью верификации полученных моделей, было выполнено моделирование систолической нагрузки давления крови на корень аорты МКЭ, продемонстрировавшее существенно лучшее соответствие показателя изменения диаметра ФК данным анализа биомеханического поведения аорты в случае использования зонированного описания материала. Аналогичным образом было показано преимущество полиномиальной модели материала относительно линейной аппроксимации.

В третьей главе рассмотрены вопросы, связанные с проектированием искусственных компонентов БТС и их структурных элементов: каркаса протеза и створчатого аппарата.

Выбор геометрических параметров ячейки протеза клапана аорты с бесшовным способом фиксации был осуществлен на основе исследования МКЭ с использованием констант модели материала Ауриччио (Auricchio F., 1997). Метод моделирования был верифицирован с помощью натурального экспериментального исследования образцов стеновой ячейки из никелида титана. По результатам исследования МКЭ было показано, что стеновые конструкции, состоящие из меньшего количества ячеек ($N=12$), предпочтительнее с точки зрения диапазона диаметра аорты, подходящей для имплантации, значений радиальной силы и силы поперечного сжатия, однако обладают большей деформацией и создают большую силу извлечения из катетера. При этом, использование в приточной зоне каркаса двух рядов ячеек, предназначенных для фиксации в области ФК, способно обеспечить большую вариативность основных геометрических параметров при сохранении необходимых радиальных сил и поперечной жесткости. Также было показано, что в исследуемом диапазоне оптимальной является максимальная толщина балки (0,4–0,5 мм), за счет создания максимальных полезных сил без оказания существенного влияния на максимум деформации и напряжения конструкции, однако данный параметр сужает диапазон диаметров аорт, подходящих для имплантации.

В результате экспериментальных и компьютерных исследований с использованием МКЭ были определены оптимальные параметры конструкции опорного каркаса транскатетерного протеза клапана аорты (Рис. 2). В частности, ячейки из заданного сплава с шириной балки 0,3 мм и толщиной 0,4 мм наиболее полно удовлетворяли критерию баланса сил радиального и поперечного сжатия против силы извлечения из катетера, увеличения напряженно-деформированного состояния и сужения рабочего диапазона.

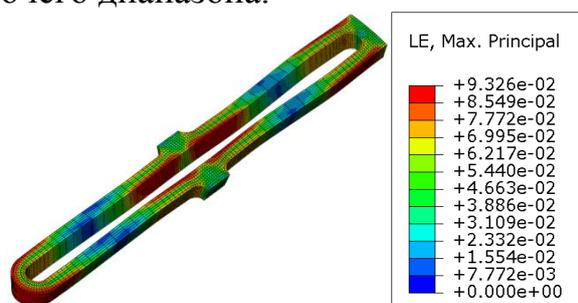


Рис. 2. Распределение показателя главной логарифмической деформации ячейки каркаса протеза выбранной конструкции

По результатам исследования способности различных образцов ксеноперикардальных лоскутов к сжатию было установлено, что консервированный свиной биоматериал обладал достоверно ($p < 0,05$) меньшей толщиной (медиана для разных групп образцов в диапазоне 0,12–0,30 мм) и наименьшей прочностью, оцененной через максимальную силу, необходимую для разрыва образца (2,75–6,01 Н). Также было отмечено, что наибольшую прочность при условии идентичного происхождения продемонстрировали образцы консервированные глутаровым альдегидом (ГА) ($p < 0,05$): медиана 3,39–6,01 Н против 2,75 Н – для лоскутов, консервированных диглицидиловым эфиром этиленгликоля. На основании визуальной оценки гистологических срезов было показано, что различие в физико-механических свойствах перикардальных лоскутов, помимо вышеприведенных свойств, обусловлено извитостью коллагеновых волокон.

Методом моделирования радиального сжатия различных перикардальных лоскутов с использованием 2D МКЭ было установлено, что в условиях низкопрофильной транскатетерной доставочной системы менее 6 мм наилучшие характеристики демонстрирует створчатый аппарат из свиного биоматериала с консервацией ГА (Рис. 3).

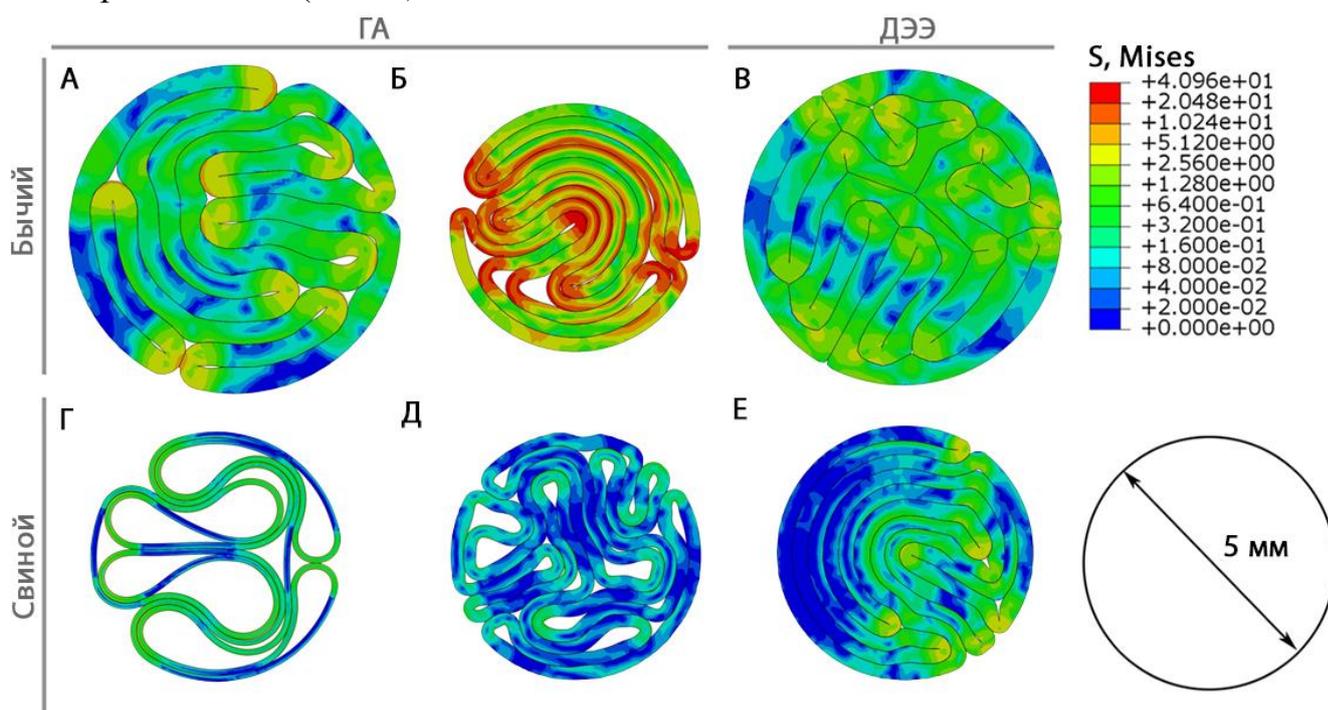


Рис. 3. Напряжение по Мизесу в эксперименте радиального сжатия ксеноперикардального лоскута:

А – «БиоЛаб-ПП» (НЦССХ им. Н.А. Бакулева, г. Москва);

Б – «Кардиоплант КП/Т» (ООО «Кардиоплант», г. Пенза);

В – «КемПериплас-Нео» (ЗАО «НеоКор», г. Кемерово);

Г – «Vascutek» (Vascutek Tegimo, Великобритания);

Д – экспериментальный образец свиного перикардального лоскута, консервированный глутаровым альдегидом;

Е – экспериментальный образец свиного перикардального лоскута, консервированный диглицидиловым эфиром этилен гликоля

В частности, при сжатии двумерной модели створчатого аппарата с внешним диаметром 22 мм до 5 мм, максимальные значения показателя главного напряжения по модулю для различных образцов составило 0,96–5,04 МПа, максимальное значение главной логарифмической деформации – 0,33–0,10 соответственно.

В исследование створчатого аппарата методом конечных элементов были включены модели тубулярного (Cox J.L., 2005) створчатого аппарата различным соотношением его высоты к диаметру H/D (5:10–10:10) на основе моделей материала свиного ксеноперикардального лоскута «Vascutek» и экспериментального образца с сохраненной исходной извитостью коллагенового волокна, консервированного глутаровым альдегидом. Исследование запирающей функции створчатого аппарата при гипотензивном гидростатическом давлении МКЭ продемонстрировало большую зону коаптации и меньшее напряжение при использовании более эластичного перикарда экспериментального образца. Минимальное исследуемое соотношение высоты створчатого аппарата к его диаметру в случае использования более жесткого материала не обеспечило должное запираение при гипотензивном давлении (площадь коаптации 11 мм² против 295 мм² в пересчете на одну створку). Также было отмечено превышение максимально допустимой деформации в случае модели материала «Vascutek» в диапазоне исследуемых соотношений H/D 5:10–10:10, в связи с чем для дальнейших исследований был выбран материал экспериментального образца.

По результатам исследования несоответствия (диаметру ФК) диаметра створчатого аппарата МКЭ при моделировании систолической гидростатической нагрузки наблюдали превышение максимума главного напряжения при дилатации на 1 мм относительно предела прочности для соотношения высоты тубулярного створчатого аппарата к его диаметру H/D 6:10. Также было показано, что увеличение соотношения H/D до 7:10 позволило в среднем увеличить площадь коаптации на 56% (в фазу диастолы). Основываясь на совокупности результатов проведенных исследований, было показано, что наиболее подходящее соотношение высоты тубулярного створчатого аппарата бесшовно-имплантируемого биопротеза клапана аорты к его диаметру, исходя из принципа наименьшего профиля, составляет 7:10. Комплексный анализ представленных результатов также продемонстрировал преимущество ксеноперикарда с малым модулем упругости в качестве материала створок – консервированного в свободном состоянии глутаровым альдегидом свиного перикарда.

Исследование гидродинамических показателей бесшовно-фиксируемого биопротеза клапана аорты с тубулярной структурой створчатого аппарата в зависимости от степени радиального сжатия каркаса было выполнено на примере биопротеза «3F Enable» (Medtronic inc., США) с использованием пульс-дубликатора Vivitro-Systems (Vivitro Labs inc., Канада) в условиях имитации физиологического потока. Протез имплантировали в бобышки, полученные методом трехмерной печати, имитирующие полное либо частичное сжатие клапана. Было установлено, что изменение диаметра опорного каркаса более 1 мм относительно целевого оказывает существенное негативное влияние на гидродинамические характеристики (в случае полного сжатия с 21 до 19 мм

возрастание транспротезного градиента с 13,6 до 55,7 мм рт. ст., объема регургитации – с 2,87 до 4,31 мл/цикл, падение эффективной площади отверстия с 1,61 до 0,78 см²), что также подтверждает визуальная оценка кадров высокоскоростной съемки (Рис. 4).

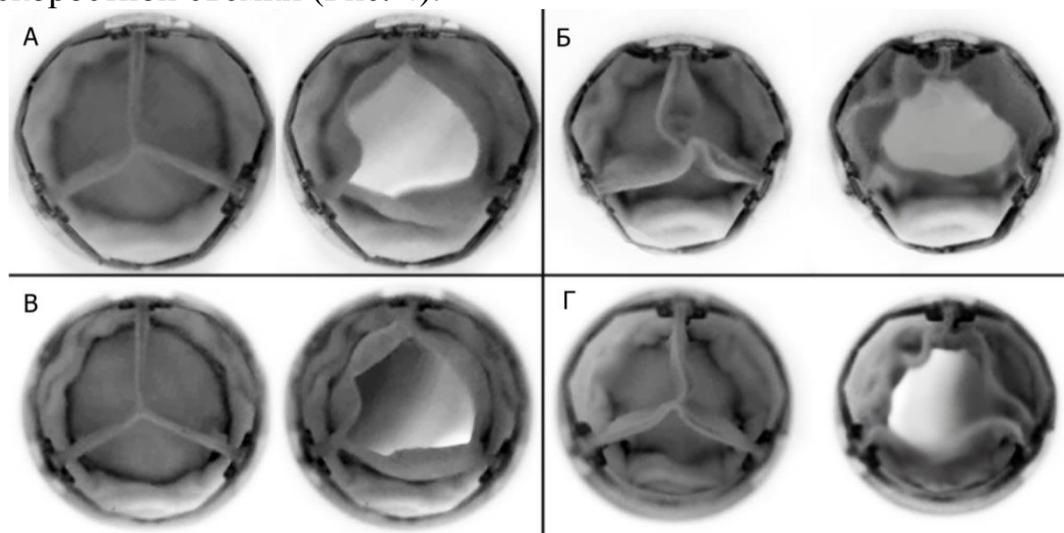


Рис. 4. Биопротез «3F Enable», исследование радиального сжатия:
А – сжатие всего протеза до 22 мм, Б – сжатие всего протеза до 19 мм,
В – сжатие в приточной зоне до 22 мм, Г – сжатие в приточной зоне до 19 мм

Сравнение результатов двух вариантов имплантации показало, что изолированное сжатие приточной зоны приводит к большему нарастанию транспротезного градиента и ухудшению эффективной площади отверстия.

Четвертая глава посвящена проблемам реконструкции модели БТС, содержит описание контактного взаимодействия основных компонентов БТС на основе МКЭ, а также методов верификации предложенных подходов. С использованием представленных методов численного моделирования рассмотрены основные варианты модификации каркасов на основе результатов предыдущих разделов настоящей работы, с последующим построением и тестированием окончательной модели биопротеза клапана аорты с бесшовным способом фиксации.

Верификация моделирования БТС МКЭ была проведена на базе клинических данных имплантации биопротеза Corevalve (Medtronic inc., США). Модель каркаса протеза была реконструирована на основе микро-компьютерной томографии, модель аорты конечного пациента с учетом створок и кальцинатов – МСКТ. Для оценки ошибки моделирования относительно МСКТ-данных был реализован алгоритм векторного сравнения. В эксперименте были использованы «пациент-специфические» модели БТС с разной степенью детализации (разные модели материалов, дополнительные модели створок и кальцинатов), а также модель БТС на основе «генерализованного» подхода – с использованием обобщенных моделей аорты, полученных по результатам второй главы. Результаты настоящей работы продемонстрировали сопоставимую с «пациент-специфическим» подходом погрешность моделирования в случае использования «генерализованных моделей» аорты: среднее значение соотношения ошибки к

радиальной координате соответствующей точки МСКТ-срезов для всех экспериментов составило 12%, в абсолютных единицах – 1,6 мм (при разрешающей способности томографа – 0,625 мм на срез). Ошибка моделирования (определенная через площадь аппроксимирующего эллипса МСКТ срезов и соответствующих данных моделирования) также была сопоставима для обоих подходов 7 и 4% – «генерализованный» против «пациент-специфического». На основании полученных данных было заключено, что точность моделирования в сравнении с клиническим случаем главным образом зависела от способа описания материала, и в меньшей степени от детализации кальцинированных патологических структур и нативного створчатого аппарата. Высокая сходимость результатов моделирования с клиническими данными позволила использовать представленный метод моделирования на основе обобщенных моделей корня аорты в задаче разработки конечной модели биопротеза клапана аорты с бесшовным способом фиксации.

Исследование влияния модификации исходной геометрии каркаса протеза клапана аорты с бесшовным способом фиксации было выполнено с использованием 9 моделей модифицированной геометрии (Рис. 5). В эксперименте оценивали пост-имплантационное состояние БТС с учетом различных свойств тканей ФК аорты (нормальное и кальцинированное).

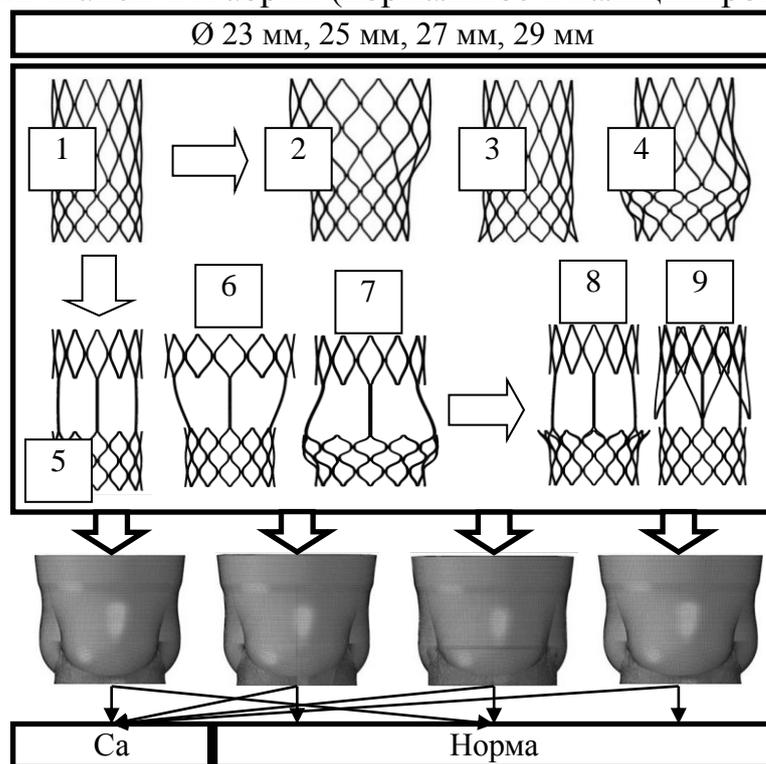


Рис. 5. Исследуемые модифицированные модели каркаса протеза клапана аорты

По результатам эксперимента модели №2 и №4 продемонстрировали силу трения, превышающую показатель исходной геометрии (модель №1) на 50 и 42 % в случае расчета с использованием кальцинированного материала и 74 и 48 % – в «норме» соответственно. Показатель максимального контактного давления находился в диапазоне на один порядок больше относительно нормального систолического давления (120 мм рт. ст.) в случае «нормального» материала и на

два порядка больше – в случае патологического. Согласно распределению пятна контакта, основная локализация напряжения была отмечена в зоне ФК, наличие дополнительной зоны контакта приводило к более равномерному распределению напряжения в аорте. Различия показателя максимума главного напряжения в большей степени были определены жесткостью аорты, нежели ее размером или геометрией имплантированного каркаса. Наибольшие различия были получены для моделей каркасов № 7 и № 9 – увеличение на 82 и 73 % относительно исходной геометрии (№1). На основании совокупности исследуемых параметров модель №2 продемонстрировала наилучшие результаты как относительно тубулярного стента исходной геометрии, так и различных вариантов его модификации.

С целью оценки функционирования БТС была выбрана модель биопротеза 23-го типоразмера, предназначенная для имплантации в модель аорты №19. Подробное моделирование имплантации разработанного биопротеза МКЭ было выполнено на основе сопряжения выбранной конструкции каркаса и створчатого аппарата из консервированного свиного перикарда с соотношением «высота-диаметр» 7:10. Моделирование имплантации исследуемой геометрии протеза осуществляли в четыре последовательных этапа: сжатие конструкции в «катетер» до 6 мм, извлечение из катетера, наложение запирающего гидростатического давления на створчатый аппарат, имитация систолического давления.

По результатам исследования модель конструкции биопротеза в сборе продемонстрировала возможность сжатия в катетер целевого диаметра – 6 мм. Показатель максимальной главной логарифмической деформации узлов каркаса составил 0,096 мм/мм и не превысил предела прочности никелида-титана 0,12 мм/мм (Kleinstreuer С., 2008). Максимум главного напряжения ткани сжатого створчатого аппарата биопротеза составил 0,96 МПа, что существенно ниже медианы предела прочности экспериментального образца ксеноперикарда – 10,62 МПа (Рис. 6).

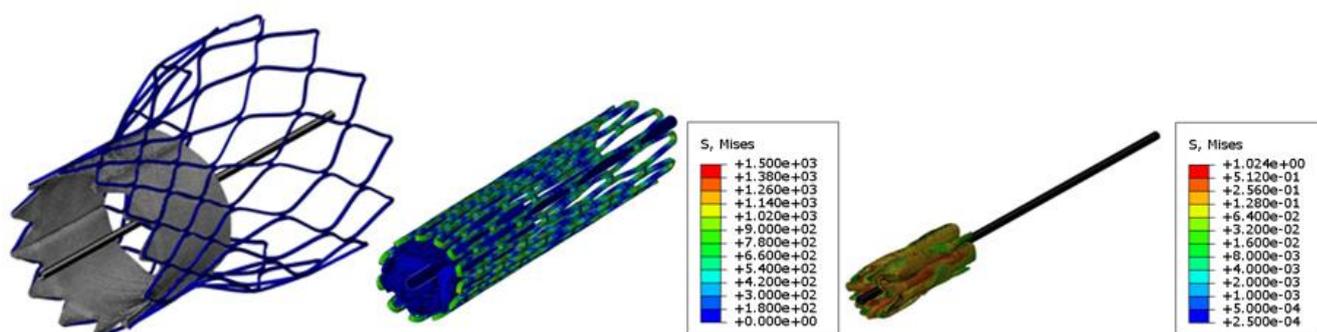


Рис. 6. Моделирование сжатия биопротеза выбранной конструкции в катетер:
 А – исходное состояние подготовленной модели,
 Б – протез в сжатом состоянии,
 В – изолированный створчатый аппарат сжатого протеза

Согласно результатам моделирования имплантации биопротеза в значительной степени зависели от свойств биологической ткани – нормальное состояние, либо кальцинированное (Рис. 7).

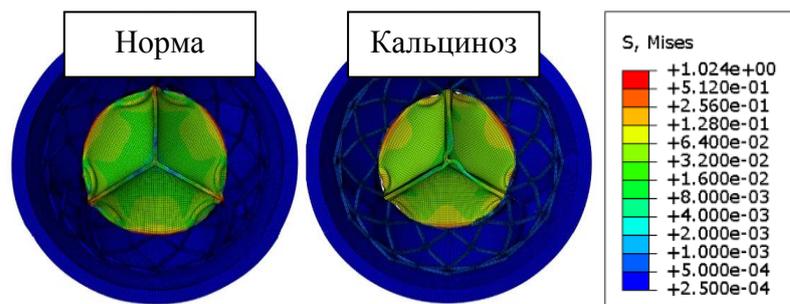


Рис. 7. Моделирование имплантации в модель аорты

Была отмечена разница балансного и исходного диаметров аорты 2,12 против 0,80 мм соответственно, максимума напряжения Мизеса узлов каркаса 397 МПа и 520 МПа. По результатам квази-динамического МКЭ моделирования, дислокация биопротеза отсутствовала. Сила трения каркаса на срыв (при повышении гидростатического давления) составила 6,8 Н в случае использования нормального и 8,4 Н – кальцинированного описания аорты, при этом модуль вектора силы воздействия на каркас протеза, создаваемый за счет гидростатического давления на клапана, составил 5,2 и 5,7 Н соответственно. Соотношение данных сил, определяющее надежность крепления, – 1,31 и 1,47. По результатам эксперимента максимальное напряжение ФК не превышало предела прочности 3,4 МПа для кальцинированного материала и 1,1 МПа – для нормы. По результатам эксперимента поведение створчатого аппарата модели обеспечивало необходимую функцию запирания и отпираания. В тоже время разница конечного диаметра створчатого аппарата между моделями с нормальным и кальцинированным состоянием обусловила соответствующие различия в его напряженно-деформируемом состоянии: максимальная главная логарифмическая деформация наиболее нагруженного узла открытого створчатого аппарата 0,83 и 0,86 мм/мм, закрытого – 0,70 и 0,64 мм/мм. Соответствующие показатели максимального главного напряжения 7,2 и 7,9 МПа; 3,9 и 3,6 МПа. Эксперименты были верифицированы на основе тестов радиального и осевого сжатия изготовленного прототипа каркаса, с последующим сопоставлением с результатами аналогичного моделирования. На основании проведенных экспериментов и их верификации, была продемонстрирована состоятельность разработанной конструкции, в частности ее способность к имплантации и бесшовной фиксации.

Согласно выбранным моделям был изготовлен прототип бесшовно-имплантируемого биопротеза 23-го типоразмера, состоящий из никелид-титанового порного каркаса, створчатого аппарата и обшивки, а также из силикона модель аорты 19-го типоразмера. Исследование гидродинамической функции разработанного биопротеза было выполнено в пульс-дубликаторе Vivitro-Systems (Vivitro Labs inc., Канада) в условиях имитации физиологического потока. В качестве группы сравнения были использованы гидродинамические показатели протеза клапана аорты бесшовным способом фиксации «3F Enable» соответствующего типоразмера (Рис. 8).

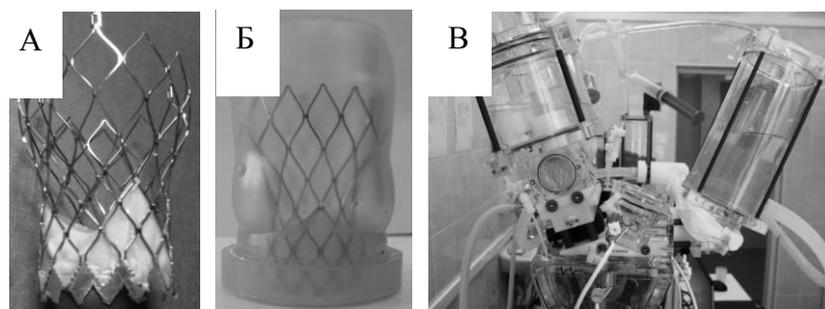


Рис. 8. Гидродинамическое моделирование биотехнической системы: А – прототип биопротеза; Б – прототип, имплантированный в силиконовую модель аорты; В –пульс-дубликатор

По результатам эксперимента среднее значение транспротезного градиента давления, регистрируемое за 10 циклов работы биопротеза, для прототипа составило $18,01 \pm 0,55$ мм рт. ст., против $19,72 \pm 0,16$ мм рт. ст. для клапана «3F Enable». Оценка эффективной площади отверстия продемонстрировала преимущество (8%) разработанного прототипа: $1,43 \pm 0,02$ см² против $1,32 \pm 0,01$ см² контрольного образца. Показатели фракции регургитации, для прототипа составил $5,08 \pm 1,06$ %, объем утечки составил $2,40 \pm 0,78$ мл, запирающий объем $1,67 \pm 0,15$ мл. Аналогичные показатели для контрольного образца существенно не отличались: $3,66 \pm 0,81$ %, $1,28 \pm 0,51$ мл и $1,57 \pm 0,12$ мл, соответственно. Также были отмечены визуальные различия исследуемых образцов по результатам высокоскоростной съемки (Рис. 9).

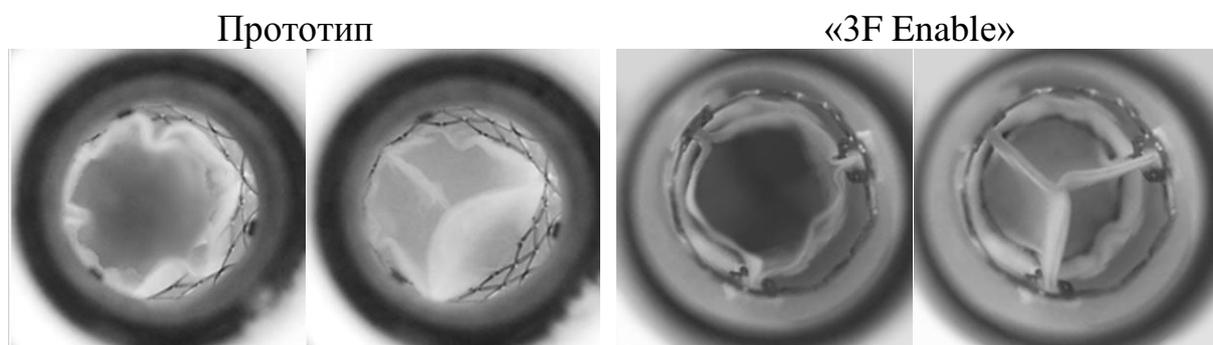


Рис. 9. Работа створчатого аппарата прототипа разрабатываемого биопротеза и контрольного биопротеза «3F Enable» в пульсирующем потоке.

Основываясь на полученных данных, исходя из энергии сокращения желудочка и полезной энергии были вычислены коэффициенты полезного действия гидродинамических модели БТС – $0,810$ для прототипа, $0,807$ – для контрольного образца. Полученные различия в целом можно считать несущественными, что с учетом положительного клинического опыта использования биопротеза «3F Enable» (Concistre G, 2015), подтверждает состоятельность разработанной БТС, но в тоже следует учитывать, что данный биопротез в отличие от разработанного прототипа предназначен исключительно для прямого хирургического протезирования и не предназначен для транскатетерной имплантации.

ОСНОВНЫЕ РЕУЛЬТАТЫ И ВЫВОДЫ

1. Разработан метод моделирования БТС, основанный на использовании обобщенных моделей корня аорты, полученных методом статистического анализа, позволяющий определить конечную геометрию каркаса биопротеза с бесшовным способом фиксации с точностью, сопоставимой с пациент-специфическим подходом.

2. Определены минимально необходимые значения параметров стеновой ячейки и пространственной конфигурации каркаса протеза на основе сверхэластичного никелида титана, обеспечивающие функцию бесшовной фиксации с учетом вариативности свойств окружающих тканей.

3. Наибольшую силу, противодействующую смещению кровотока, с учетом обеспечения возможности сжатия в катетер, создают конструкции каркаса биопротеза клапана аорты с ромбовидной стеновой ячейкой и увеличенным диаметром выводной зоны, состоящие из 12 ячеек с шириной балки более 0,3 мм, длиной – 5 мм, толщиной более 0,4 мм.

4. Обоснована оптимальная геометрия створчатого аппарата тубулярной конфигурации на основе выбранного биологического материала; определены критические условия ее функционирования.

5. Установлено, что тубулярный створчатый аппарат биопротеза клапана аорты с бесшовным способом фиксации на основе свиного ксеноперикардального лоскута, консервированного глутаровым альдегидом, с соотношением высоты к диаметру 7:10, обеспечивает достаточные функциональные характеристики в пределах несоответствия диаметра приточной зоны не более 1 мм.

6. Разработана конструкция протеза аортального клапана сердца с бесшовным способом фиксации на основе каркаса из сверхэластичного сплава никелида титана, которая позволяет осуществить сжатие в катетер 6 мм с последующим восстановлением исходной геометрии и необходимое закрепление в просвете аорты, обеспечивающая требуемые гидродинамические и механические характеристики БТС.

СПИСОК РАБОТ, ОТРАЖАЮЩИХ ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Публикации в журналах, рекомендованных ВАК РФ:

1. Computer-aided design of the human aortic root / E.A. Ovcharenko [et al.] // Computers in Biology and Medicine. 2014. No 54. P. 109–115 (0,52 п.л./ 0,4 п.л.).

2. Modeling of transcatheter aortic valve replacement: Patient specific vs general approaches based on finite element analysis / E.A. Ovcharenko [et al.] // Computers in Biology and Medicine. 2016. No. 69. P. 29–36 (0,61 п.л./ 0,4 п.л.).

3. Анатомическое обоснование трехмерных моделей корня аорты человека / Е.А. Овчаренко [и др.] // Клиническая физиология кровообращения. 2013. №2. С. 12–20 (0,51 п.л./ 0,4 п.л.).

4. Выбор дизайна каркаса транскатетерного протеза клапана аорты на основе метода конечных элементов / Е.А. Овчаренко [и др.] // Компьютерные исследования и моделирование. 2015. №4, Т.7. С. 909–922 (0,68 п.л./ 0,5 п.л.).
5. Выбор ксеноперикардального лоскута для створчатого аппарата транскатетерных биопротезов клапанов сердца / Е.А. Овчаренко [и др.] // Медицинская техника. 2015. № 5. С. 1–4 (0,25 п.л./ 0,2 п.л.).
6. Выбор оптимальных геометрических параметров ячейки опорного каркаса транскатетерного клапана / Е.А. Овчаренко [и др.] // Компьютерные исследования и моделирование. 2014. №6. С. 943–956 (0,73 п.л./ 0,5 п.л.).
7. Исследование геометрии тубулярного створчатого аппарата протеза клапана аорты методом конечных элементов / Е.А. Овчаренко [и др.] // Биофизика. 2015. №5, Т.60. С. 1000–1009 (0,46 п.л./ 0,3 п.л.).
8. Клышников К.Ю., Овчаренко Е.А., Нуштаев Д.В. Способы оптимизации геометрии ячейки каркаса самораскрывающегося клапана аорты // Технологии живых систем. 2014. №3, Т.11. С. 39–45 (0,33 п.л./ 0,1 п.л.).
9. Нелинейная изотропная модель корня аорты человека / Е.А. Овчаренко [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2014. №6. С. 43–47 (0,25 п.л./ 0,1 п.л.).
10. Овчаренко Е.А. Влияние конструктивных особенностей на клинические результаты имплантации транскатетерных биопротезов клапана аорты. // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. 2014. №5, Т.173. С. 86–90 (0,25 п.л./ 0,25 п.л.).
11. Овчаренко Е.А., Клышников К.Ю., Журавлева И.Ю. Зависимость гидродинамических показателей биопротеза «3F Enable» от степени деформации каркаса // Клиническая физиология кровообращения. 2014. №2. С. 41–47 (0,31 п.л./ 0,2 п.л.).

Патенты:

12. Журавлева И.Ю., Овчаренко Е.А., Клышников К.Ю., Барбараш Л.С. Биологический протез аортального клапана: пат. 122287 Российская Федерация. 2012. Бюл. № 33. 2 с.
13. Журавлева И.Ю., Овчаренко Е.А., Клышников К.Ю., Барбараш Л.С. Протез аортального клапана: пат. 117290 Российская Федерация. 2012. Бюл. № 18. 2 с.
14. Журавлева И.Ю., Овчаренко Е.А., Клышников К.Ю., Барбараш Л.С. Система имплантации протеза аортального клапана: пат. 122876 Российская Федерация. 2012. Бюл. № 35. 2 с.
15. Журавлева И.Ю., Овчаренко Е.А., Клышников К.Ю., Барбараш Л.С. Транскатетерная система имплантации биопротеза аортального клапана: пат. 129387 Российская Федерация. 2013, Бюл. № 18. 1 с.
16. Овчаренко Е.А., Клышников К.Ю., Барбараш Л.С. Устройство бесшовной фиксации протеза клапана аорты: пат. 146662 Российская Федерация. 2014. Бюл. № 29. 2 с.