

Клышников Кирилл Юрьевич

**РАЗРАБОТКА БИОПРОТЕЗА КЛАПАНА СЕРДЦА,
ПРЕДНАЗНАЧЕННОГО ДЛЯ УСТАНОВКИ ПО ТИПУ
«ПРОТЕЗ-В-ПРОТЕЗ»**

3.1.14 – Трансплантология и искусственные органы

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Кемерово – 2021

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

Научный руководитель

доктор биологических наук

Кудрявцева Юлия Александровна

Официальные оппоненты:

Городков Александр Юрьевич – доктор биологических наук, заведующий лабораторией моделирования и изучения патологии сердца и сосудов с оперблоком и вивариумом Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр Сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Богачев-Прокофьев Александр Владимирович – доктор медицинских наук, директор института патологии кровообращения Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Ведущая организация: Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Защита диссертации состоится «19» октября 2021 года в 14.00 часов на заседании диссертационного совета ДСТИО 001.21 на базе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России по адресу: 123182, г. Москва, ул. Щукинская, дом 1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России, а также на сайте <https://www.transpl.ru>.

Автореферат разослан «__» _____ 2021 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета ДСТИО 001.21

кандидат ветеринарных наук

Волкова Е.А.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Хирургическое протезирование является на сегодняшний день рутинной процедурой лечения приобретенных клапанных пороков сердца, которому ежегодно подвергаются 280 тыс. пациентов по всему миру [Kiyose A. T. et al., 2019]. Среди двух принципиальных типов конструкций [Diaz R. et al., 2019], применяемых для данного вмешательства в России, преобладающее большинство занимают механические протезы клапанов, в то время как применение биопротезов составляет лишь 20-25% [Бокерия Л. А. и др., 2019]. По-видимому, риск структурного разрушения биологических протезов [Борисов И. А. и др., 2012; Костюнин, А.Е. Резвова М. А., 2019] в отдаленном периоде по-прежнему представляет серьезный негативный фактор для хирурга, определяющего тактику лечения, и нежелающего подвергать пациента риску повторного вмешательства. Особенно актуально данная тенденция прослеживается для «серых» зон клинических рекомендаций – возраста 60-65 для аортальной и 65-75 лет для митральной позиции, которые позволяют имплантировать оба типа протезов [Рабочая группа по ведению пациентов с клапанной болезнью сердца европейского общества кардиологов (ЕОК, ESC) и европейской ассоциации кардио-торакальной хирургии (ЕАСТS) рабочая группа по ведению пациентов с клапанной болезнью сердца европейского общества, 2018]. Крупные исследования и мета-анализы применения биологических и механических протезов, показывают, что, несмотря на отсутствие различий в летальности [Hammermeister et al., 2000; Stassano et al., 2009; Рабочая группа по ведению пациентов с клапанной болезнью сердца европейского общества кардиологов (ЕОК, ESC) и европейской ассоциации кардио-торакальной хирургии (ЕАСТS) рабочая группа по ведению пациентов с клапанной болезнью сердца европейского общества, 2018], существует статистически значимое увеличение риска реоперации по замене клапана при выборе биологических протезов [Diaz et al., 2019; Head et al., 2017; Kiyose et al., 2019]. При этом, состояние возрастных пациентов отягощено сопутствующими патологиями, которые, в целом, ухудшают прогноз открытых вмешательств [Зыбин & Шумаков, 2013; Семеновский et al., 2014]. По данным литературы (12 исследований с общим числом пациентов $n = 7603$), к 10 годам у 6,0% биопротезов выявляют гемодинамически значимую дисфункцию, требующую повторного вмешательства, к 15 годам – у 19,3% и у 48,0% – к 20 годам [Aupart M. R et al., 2006; Auriemma S. et al., 2006; Eichinger W. B. et al., 2008; Benhameid O. et al., 2008; Milano A. D et al., 2012; Joshi V. et al., 2014; Sénage T. et al., 2014; Anselmi A. et al., 2014; Amabile N. et al., 2014; Matsumoto Y. et al., 2015; Bourguignon T. et al., 2015; Bourguignon T. et al., 2016]. Лидирующими причинами дисфункций являются дегенерация створчатого аппарата и кальцификация, которые дополнительно усугубляются сопутствующими заболеваниями [Maganti M. et al., 2009; Kostyunin A. E. et al., 2019]. Основным методом коррекции возникающей недостаточности клапана является повторная имплантация протеза [Стасев А. Н. и др., 2015; Леонтьев С. А. и др., 2017], которая ассоциирована с достоверно большим риском интраоперационной летальности: для позиции клапана аорты 4,6% против 2,2% – для первичного протезирования, риском возникновения инсультов 1,9%

против 1,4% [Kaneko T. et al., 2015]. Аналогичное вмешательство в случае репротезирования митрального клапана сопряжено с еще большим риском летальности – до 15% и возвратом значимой регургитации на клапане в 30% случаев в срок до 6 месяцев [Balsam L. V. et al., 2010].

Потенциальным решением прикладной проблемы высокой травматичности и длительности реопераций клапанов сердца является малоинвазивная техника использования TAVR [Nuis R.-J. et al., 2013; Имаев Т. Э. и др., 2016; Имаев Т. Э. и др., 2019; Ganyukov V. I. et al., 2020] и бесшовных конструкций [Dohmen P. M. et al., 2016; Соколов В. В. и др., 2019], а также некоторых «классических» каркасных протезов [Барбараш Л. С. и др., 2015], имплантируемых по типу «протез-в-протез» (также описанном как «valve-in-valve» и «valve-on-valve» [Рогулина, Н. В. Халивопуло И. К., 2019]). Благодаря меньшей летальности (<1,0% против 5,2%, $p=0,06$), периоду реабилитации (в среднем, 6,6 против 9,7 дней; $p < 0,01$) и частоте внутригоспитальных осложнений (14,1% против 25,4%, $p = 0,018$) [Malik A. H. et al., 2020], данные технологии стали альтернативой для повторной операции в случае дисфункции биопротеза. Особенностью таких вмешательств является малоинвазивная имплантация нового протеза в каркас несостоятельного протеза с дисфункцией – методом «протез-в-протез», которая обеспечена за счет стентоподобной конструкции [Клышников К.Ю. и др., 2017]. По-видимому, концепция стента является наиболее перспективной с позиции минимизации операционной травмы и возможности быть установленной внутрь опорного каркаса предыдущего дисфункционального протеза.

Важной характеристикой всех малоинвазивных имплантаций в РФ, прежде всего транскатетерных, является низкая частота их клинического применения – много ниже потребности в подобных вмешательствах [Алесян Б. Г. и др., 2018], в особенности для процедуры «протез-в-протез» вследствие существенной стоимости и высоких требований к квалификации хирурга. Кроме того, использование транскатетерного подхода имеет серьезные недостатки, связанные с отсутствием прямого доступа хирурга к месту имплантации – невозможности иссечь створчатый аппарат, удалить конгломераты кальция. Решением подобной проблемы может стать обоснование и разработка протеза, предназначенного для открытой хирургической имплантации с бесшовным способом фиксации, для установки по типу «протез-в-протез» [Клышников К.Ю. и др., 2017]. Использование такого подхода позволяет объединить преимущества открытых операций – удаление крупных элементов кальция и использование надежных конструктивных решений и материалов, применяемых в «классических» каркасных биопротезах, с преимуществами TAVR – меньшей травматичностью и отсутствием необходимости шовной фиксации протеза.

В связи с этим, разработка и обоснование конструкции нового протеза клапана сердца для открытой процедуры «протез-в-протез» с бесшовным способом имплантации является актуальной задачей современной кардиохирургии.

Степень разработанности темы исследования

Задача обоснования новой конструкции протеза клапана сердца является комплексной и требует системного анализа безопасности и функциональности как отдельных его компонентов, так и медицинского устройства в целом. В современной литературе описаны отдельные работы, посвященные исследованию стентов и стентоподобных каркасов: их конструкции [Noad R. L. et al., 2014; Rotman O. M. et al., 2018; Schmidt T. et al., 2018], анализу функциональных свойств [Mummert J. et al., 2013; Tzamtzis S., 2013], особенностей имплантации [Auricchio F. et al., 2014; Bailey J. et al., 2016; Bianchi M. et al., 2016; Gunning P. S. et al., 2014], циклостойкости [Martin C. et al., 2017]. Однако данные работы основаны на той или иной определенной геометрии стенового протеза, зачастую уже применяемого клинически, и не описывают системных подходов к их проектированию. При этом, показано, что именно конструктивные особенности при клиническом применении подобных стеновых протезов ассоциированы с рядом осложнений [Sharifulin R. M. et al., 2018; Овчаренко Е. А., 2014].

Немаловажным элементом конструкции протеза является створчатый аппарат и дополнительные компоненты – облицовка, манжета, напрямую влияющие на эффективность запирающей функции клапана (его гидродинамическую производительность) и безопасность – наличие транс- или парапротезной утечки. Ассоциация безопасной работы данных элементов с ближайшей и долгосрочной выживаемостью реципиентов протезов клапанов сердца отражена в литературе [Arnold S. V. et al., 2019; Nagar A. et al., 2020; Mahidhar R. et al., 2016]. Кроме того, показано, что области разрыва в биопротезах клапанов сердца коррелируют с областями высоких напряжений растяжения и изгиба створок [Hilbert S. L. et al., 1986; Sacks M. S. et al., 2002]. Концентрация высоких напряжений в створке может непосредственно ускорять структурное усталостное повреждение ткани, либо инициировать кальцификацию биоматериала, т.е. приводить к несостоятельности протеза [Sharifulin R. M. et al., 2018; Барбараш Л. С., 2018]. Предположительно, конструкции протезов клапанов, обладающие более низкими напряжениями в створках, продемонстрируют более высокую циклостойкость – свободу от структурной дисфункции [Travaglino S., 2019]. Тем не менее, подходы к проектированию, в особенности, для биологического створчатого аппарата описаны слабо [Abbasi M. et al., 2020; Rankin J. S. et al., 2016; Travaglino S. et al., 2019] и мало применимы для прикладной реализации.

Конструкция протеза представляет собой единую комплексную систему стенового каркаса, биологических створок, облицовки, манжеты, поэтому оценивать его безопасность и функционирование необходимо разносторонне и системно [Фадеев А. А., 2013]. Методы оценки и требования по безопасности протезов клапанов сердца в достаточной мере описаны и структурированы [Bozkurt S., 2017; Rotman O. M., 2018; Susin F. M., 2017; Богачев-Прокофьев А. В., 2018; Кудрявцева Ю. А., 2015; Фадеев А. А., 2013], а, кроме того, регламентированы государственными стандартами – CE-Mark для Европы, ISO и требованиями FDA для США и ГОСТ – для РФ [ГОСТ ISO 13485-2017.]. Однако важная особенность разрабатываемой конструкции – необходимость функционирования в составе комплекса «протез+протез» требует отдельных, специфических тестов, которые

должны оценивать нестандартные для типовых протезов характеристики [Богачев-Прокофьев А. В., 2018]. К ним можно отнести – надежность фиксации в просвете протеза с дисфункцией [Hensey M., 2020], изменение гидродинамических показателей в результате стенозирующего эффекта [Evin M., 2016; Sathananthan J., 2019], разработка системы подбора типоразмера для обеспечения работы створчатого аппарата. Подобные требования описаны в литературе в единичных работах – как экспериментальных [Богачев-Прокофьев А. В. и др., 2018], так и численного моделирования [Yaakovovich N., 2020], без системного подхода к проблеме. В связи с чем, создание и апробирование достаточного комплекса испытаний медицинского изделия для повторного протезирования клапанов сердца представляется важным этапом разработки.

Среди всех предварительных доклинических *in vitro* и *in silico* тестов наиболее ценный – валидирующий всю разработку, является испытание на живом организме экспериментального животного [Kheradvar A., 2017; Meuris B., 2002]. В целом, существующие работы коллективов авторов описывают примеры и методики вмешательств на сердце и его клапанах в моделях животных – овцах [Grehan J. F., 2001; Wang Q., 2010; Zafar F., 2015], свиньях [Grehan J. F., 2000; Li D., 2007; Wendt D., 2013], в условиях открытых и малоинвазивных TAVR. Настоящая работа предполагает двухэтапное воспроизведение процедуры протезирования – первичного и повторного, отдаленного по времени, формируя таким образом, полную модель репротезирования на модели овцы с использованием искусственного кровообращения. Такой подход впервые применяется в мировой практике и требует отдельной проработки протокола вмешательства, ведения и оценки результативности эксперимента.

Таким образом, все вышеизложенное – отсутствие в клинической практике специфического биопротеза для открытого повторного протезирования клапанов сердца, отсутствие системного подхода к проектированию, испытанию и валидации такого изделия позволило сформулировать цель диссертационного исследования.

Цель исследования

Обосновать геометрию и функциональные характеристики биопротеза клапана сердца, предназначенного для имплантации по типу «протез-в-протез», а также систему его доставки.

Задачи исследования

1. Разработать и экспериментально обосновать пространственную геометрию опорного каркаса протеза клапана сердца по типу «протез-в-протез».
2. Разработать и обосновать пространственные модели створчатого аппарата и обшивки предполагаемого протеза клапана сердца.
3. Разработать технологию имплантации, оценить в эксперименте потенциальные риски предлагаемого подхода.
4. Оценить *in vivo* функциональные характеристики и эффективность имплантации разрабатываемого клапана сердца по типу «протез-в-протез».

Научная новизна исследования

1. Впервые разработана конструкция медицинского устройства, предназначенная для коррекции дисфункции биопротезов клапанов сердца при повторном оперативном вмешательстве по типу «протез-в-протез».
2. Разработана система доставки для имплантации биопротезов по типу «протез-в-протез».
3. Впервые проведена экспериментальная оценка инвазивности процедуры имплантации «протез-в-протез» в сравнении со стандартным хирургическим вмешательством при ре-операции.

Практическая значимость работы

Разработана принципиальная конструкция медицинского устройства, предназначенного для проведения репротезирования несостоятельных протезов клапанов сердца по методике «протез-в-протез», обоснованы ее конструктивные и функциональные характеристики. Кроме того, разработана конструкция системы доставки биопротеза клапана для реализации бесшовной имплантации баллонным способом, проведена ее валидация в серии натуральных испытаний и на модели крупного животного.

Методология и методы исследования

Методологической основой диссертационного исследования явились труды отечественных и зарубежных авторов в области испытаний и проектирования медицинских изделий, а также отдельных материалов для их реализации. В рамках решения задач настоящей работы использовали комплекс *in silico*, *in vitro*, *in vivo* методов, включающих:

1. Твердотельное конечно-элементное численное моделирование, реализованное в среде инженерного анализа Abaqus/CAE;
2. Проведение постановочных натуральных экспериментов с опытными образцами на универсальной испытательной машине Zwick/Roell – анализ прочности и жесткости компонентов системы;
3. Гидродинамическое исследование функции опытных вариантов створчатого аппарата в установке пульсирующего потока – модели левых отделов сердца Vivitro Labs, в условиях имитации нормы и патологии;
4. Постановочный натуральный эксперимент имплантации предполагаемого протеза с использованием различных вариантов инструмента для имплантации и технологий в сравнительном аспекте на модели бычьего сердца;
5. Постановочный *in vivo* эксперимент оценки инвазивности процедуры имплантации «протез-в-протез» в сравнении со стандартным хирургическим вмешательством при ре-операции на модели крупного животного (овцы) с оценкой постоперационной эффективности в отдаленном периоде.

Положения, выносимые на защиту

1. Баллоннорасширяемая конструкция опорного каркаса по типу стента, сочетающая вертикальные стойки с ячейками закрытого типа в приточной зоне и открытого типа – в выводной, итоговой высотой 20 мм, позволяет неравномерно распределять напряженно-деформированное состояние в зависимости от функционального назначения зон и обеспечивает ресурс усталостной прочности не менее 10^9 циклов.

2. Тубулярный створчатый аппарат с отношением высоты к диаметру в пропорции 7:10 из биологического материала – перикарда крупного рогатого скота, обеспечивает оптимальное функционирование в составе стентоподобной конструкции протеза клапана сердца с возможностью кримпирования до малого диаметра и достижения высоких гидродинамических показателей.

3. Технология бесшовной имплантации по типу «протез-в-протез» в условиях открытого кардиохирургического доступа, включающая кримпирование, введение устройства в каркас несостоятельного протеза и последующую индифляцию давлением не менее 4 атмосфер обеспечивают надежную фиксацию без риска дислокации и низкий профиль итогового комплекса, не вызывающего обструкцию выводного отдела желудочка, что актуально для атриовентрикулярных позиций.

4. Использование технологии «протез-в-протез» в хроническом эксперименте на крупных животных демонстрирует гемодинамическое снижение геометрической площади отверстия и нарастание среднего транспротезного градиента с сохранением пропускной и запирающей функции в течение не менее шести месяцев без признаков дислокации и дисфункции, при существенном сокращении до двух раз времени ишемии миокарда во время процедуры.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Достоверность полученных в работе результатов и выводов обеспечена достаточным количеством экспериментальных наблюдений, дизайном исследования, использованием высокоинформативных и современных методик, комплексным подходом к научному анализу с применением современных методов статистической обработки и программного компьютерного обеспечения, валидированного способа численного моделирования методом конечных элементов с верифицированными типовыми задачами, а также сравнением экспериментальных данных с литературными. Выводы, представленные в настоящей работе, не получили критических замечаний и были опубликованы в рецензируемых изданиях.

Апробация работы состоялась 28 апреля 2021 года на заседании проблемной комиссии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» в присутствии сотрудников клинических, экспериментальных отделов и лабораторий института.

Основные положения работы доложены и обсуждены на следующих конференциях: Конференции «XX Всероссийской конференции молодых учёных по математическому моделированию и информационным технологиям», (Новосибирск, 2019); Конференции «XXV Всероссийский съезд сердечно-сосудистых хирургов», (Москва, 2019); Девятой

научно-практической сессии молодых ученых «Наука-практике», (Кемерово, 2019); I Всероссийском Конгрессе с международным участием «Физиология и тканевая инженерия сердца и сосудов: от клеточной биологии до протезирования», (Кемерово, 2019).

Внедрение результатов исследования в практику

Основные результаты работы внедрены в исследовательскую деятельность отдела экспериментальной медицины Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», а также в производственную практику ЗАО «НеоКор» (Россия) в качестве материалов для регистрации и производства медицинского изделия.

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. Данные исследования эхокардиографии в экспериментах на крупных животных были получены – Ивановой А.В. и научным сотрудником «Отдела клинической кардиологии», к.м.н. Сергеевой Т.Ю.; обеспечение хирургической имплантации и анестезиологического пособия в рамках *in vivo* тестированию на животных было осуществлено Заведующим кардио-хирургическим отделением И.К. Халивопуло и сотрудниками «Отдела хирургии сердца и сосудов»: старшим научным сотрудником, к.м.н. А.Н. Стасевым, врачом-анестезиологом С.С. Крутицким и Заведующим лабораторией пороков сердца, д.м.н. А.В. Евтушенко. Тестирование физико-механических характеристик протеза клапана сердца и его компонентов – старшим научным сотрудником «Отдела экспериментальной медицины», к.б.н. Т.В. Глушковой.

Публикации по теме диссертации

По результатам исследования автором опубликовано 18 печатных работ, в том числе 8 статей в журналах, рекомендованных ВАК РФ для публикации основных результатов диссертационного исследования, а также входящих в Перечень рецензируемых научных изданий ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова», в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, 3 статьи в зарубежных научных изданиях, 4 публикации в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций. Получено 3 патента на полезную модель РФ.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 121 странице машинописного текста состоит из введения, 4 глав, в частности, литературного обзора и 3 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка условных сокращений и списка используемой литературы. Указатель литературы содержит 44 отечественных и 122 зарубежных источников. В работе представлено 8 таблиц, 4 формулы и 42 рисунка.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В рамках проектирования и обоснования конструкции медицинского изделия – протеза клапана сердца, предназначенного для имплантации по типу «протез-в-протез» (рисунок 1), а также системы его доставки, в настоящей работе использовали комплекс *in silico*, *in vitro*, *in vivo* методов.

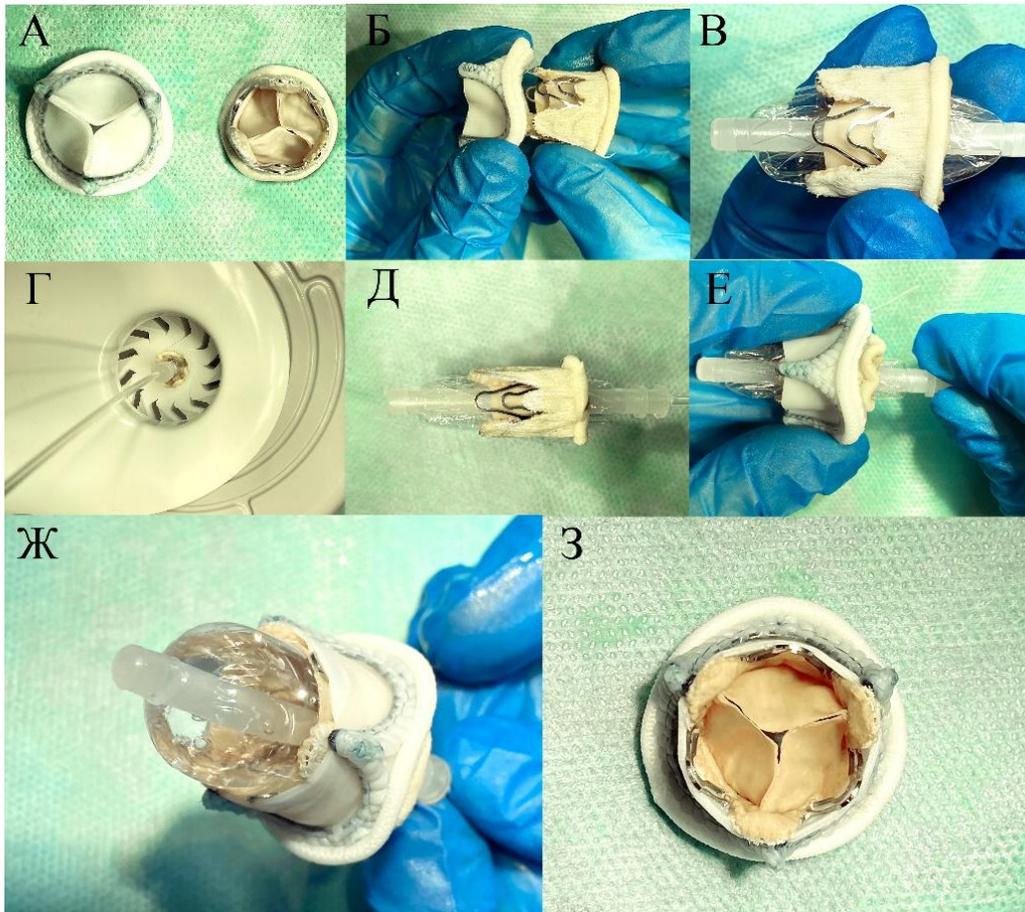


Рисунок 1 – Схема-пример выполнения методики «протез-в-протез», реализованная в настоящей работе: А – исходное состояние двух медицинских изделий: «классического» каркасного биопротеза «ЮниЛайн»-23 и прототипа разрабатываемого устройства; Б – совмещение обоих биопротезов в исходном состоянии, для примера; В – разрабатываемый биопротез, внутрь которого помещен баллонный катетер; Г – сжатие комплекса «протез-баллон» до малого диаметра с помощью радиальной кримпирующей установки; Д – сжатый комплекс «протез-баллон» наружного диаметра 15 мм; Е – помещение сжатого экспериментального протеза внутрь каркасного биопротеза «ЮниЛайн»-23; Ж – наполнение баллонного катетера физиологическим раствором под давлением 4 атм. и придание конечной формы экспериментальному устройству; З – комплекс «протез-в-протез» в финальном состоянии

Твердотельное численное моделирование in silico

Основой всего процесса разработки и обоснования конструкции протеза стал набор численных методов. Моделирование проводили методом конечных элементов, анализируя механическое и биомеханическое поведение отдельных компонентов разрабатываемой конструкции, а также протеза клапана сердца в сборе. Прежде всего, данный подход использовали для разработки и обоснования двух базовых компонентов стентоподобного протеза клапана сердца: конструкции опорного каркаса и его створчатого аппарата. Ведущей концепцией при проектировании в обоих случаях стал поэтапный анализ – первичное тестирование серии концептов, отбор только наиболее перспективных вариантов и последующее их детальное исследование. Так, при разработке опорного каркаса исходному анализу подвергали три трехмерные компьютерные модели, сконструированные на основе анализа литературы и аналогичных изделий (рисунок 2). Данные модели исследовали в численном эксперименте придания конечной формы – перехода из исходного 15 мм к финальному диаметру 28 мм.

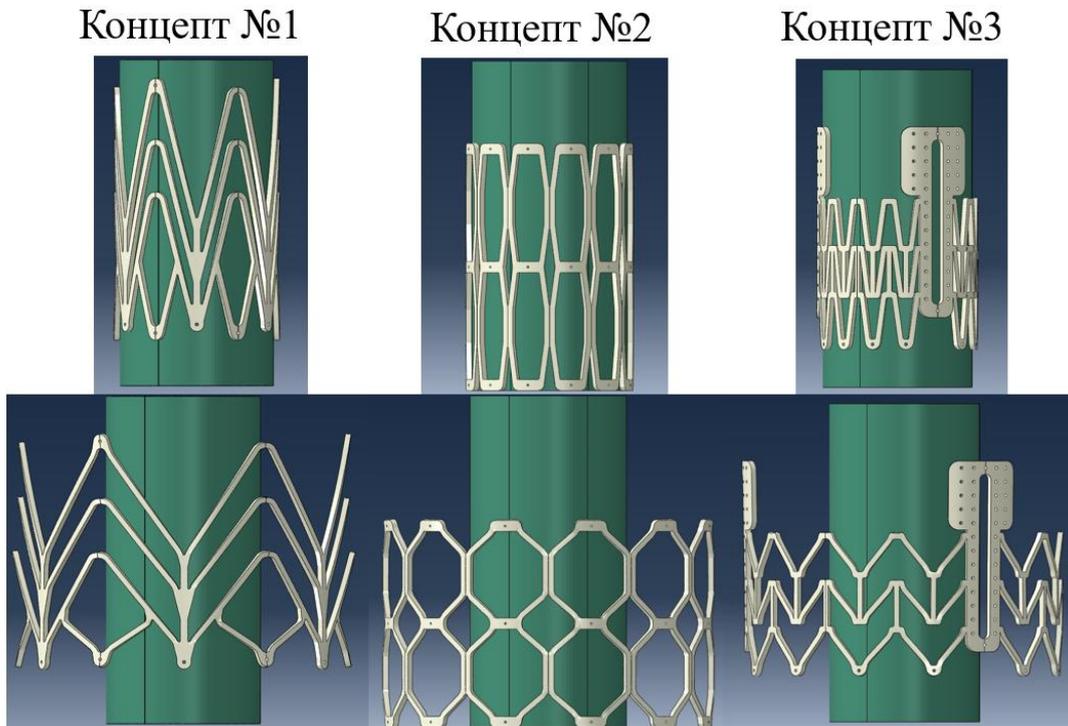


Рисунок 2 – Три потенциальных концепта стентоподобного опорного каркаса, среди которых выбирали оптимальные на основе критерия обеспечения придания имплантационного состояния, все концепты представлены в исходном (15 мм) и одном из вариантов финального состояния (28 мм)

После чего, наиболее перспективный концепт исследовали *in silico* с позиции усталостной прочности на основе диаграмм Гудмана при имитации циклической нагрузки воздействия пульсового аортального давления, характерного при приложении 200 млн. циклов переменной нагрузки, аналогичной 5 годам функционирования в организме пациента.

Геометрия второго важного компонента разрабатываемого протеза – створчатого аппарата, была спроектирована и исследована аналогичным образом: проведены первичные численные тесты перечня потенциальных материалов и форм, с последующим, более детальным анализом наиболее перспективных вариантов. Основой для моделирования стал тубулярный дизайн, широко применяемый в практике конструирования протезов клапанов сердца [Gauvin R. et al., 2013; Rotman O. M. et al., 2018]. Первичным этапом имплантации всего разрабатываемого протеза стало его сжатие до предимплантационного состояния (15 мм в диаметре) для введения в целевую область и последующее расширение до рабочего диаметра. Исходя из этого, было проведено численное моделирование сжатого состояния трех моделей коммерчески доступных биологических материалов, представляющих собой ксеноперикард крупного рогатого скота, стабилизированный глутаровым альдегидом или диглицидиловым эфиром этиленгликоля. Моделями материалов для тестирования стали: лоскут «БиоЛаб-ПП» (НЦССХ им. Н.А. Бакулева, г. Москва); «Кардиоплант КП/Т», (ООО «Кардиоплант», г. Пенза); «КемПериплас-Нео» (ЗАО «НеоКор», г. Кемерово). Исследование проводили методом конечных элементов, имитируя двумерное сжатие моделей. В последующей расширенной серии численного анализа оценивали особенности функционирования отобранных материалов в составе трехлепестковой модели створчатого аппарата. В эксперименте определяли оптимальные пропорции «высота:диаметр» для начальных моделей с соотношением 5:10 – 10:10 в двух тестах: приложении гипотензивного (50 мм рт.ст.) и нормотензивного (120 мм рт.ст.) давления при запирации.

Стендовые испытания in vitro

Исходя из результатов проведенных численных экспериментов были прототипированы отдельные компоненты разрабатываемого биопротеза – опорный каркас, изготовленный методом лазерной резки из медицинской нержавеющей стали AISI316L (N=10), а также створчатый аппарат из ксеноперикардального лоскута. После чего, описанные компоненты и прототипы протезов клапана на их основе подвергали серии стендовых натуральных испытаний для оценки безопасности и эффективности применения.

1. Анализ физико-механических характеристик. В процессе производственной подготовки опорный каркас протеза могут подвергать дополнительной термической обработке, релаксирующей напряжения в материале, однако такое воздействие потенциально снижает жесткость каркаса, что сказывается на его устойчивости к деформациям в процессе имплантации. Для оценки вклада данного этапа в надежность функционирования конструкции проводили *in vitro* исследование осевой жесткости прототипов опорного каркаса, для которых этап термообработки был включен и для контрольных – немодифицированных образцов. Исследование осуществляли на универсальной испытательной машине Zwick Z50, сжимая образцы в осевом направлении на 50% от исходного диаметра (на 13,5 мм).

2. Исследование гидродинамических характеристик. В работе представлены результаты оценки функциональных характеристик созданных прототипов протеза с позиции основного назначения медицинского устройства – обеспечения удовлетворительных гемодинамических показателей. В ходе исследований на установке пульсирующего потока Vivitro Labs были оценены основные количественные характеристики производительности: эффективная площадь отверстия, транспротезный градиент, фракция регургитации, а также определены условия оптимального сайзинга.

3. Оценка способа баллонной бесшовной имплантации. Подтвержденные функциональные характеристики прототипов конструкции в сборе позволили перейти к отработке потенциального способа баллонной бесшовной имплантации *in vitro*. Тестирование проводили на двух экземплярах бычьего сердца с полным воспроизведением процедуры повторного протезирования по типу «протез-в-протез» для позиции клапана аорты и митральной позиции. Для этого в соответствующую область имплантировали «классический» каркасный биопротез «ЮниЛайн-21» или «ЮниЛайн-30» по стандартной технологии с использованием П-образных швов. Затем, воспроизводя последовательность предоперационной подготовки и саму процедуру по типу «протез-в-протез», имплантировали экспериментальную конструкцию.

Исследование на модели крупного животного in vivo

Серия *in silico* и *in vitro* работ продемонстрировала успешные результаты с позиции безопасности бесшовной фиксации, долговечности и гидродинамической эффективности разрабатываемого протеза. В связи с чем проект перешел на стадию доклинического исследования на крупных животных, как на наиболее важный аспект оценки нового клапанного протеза, наглядно валидирующий все предыдущие этапы проектирования и разработки. В качестве модельного животного для проведения вмешательства были использованы беспородные здоровые овцы весом 44-48 кг (N=3). Животным проводили двухэтапную отсроченную имплантацию исследуемого устройства: (1) Первичное протезирование митрального клапана с использованием клинических атриовентрикулярных биопротезов «ЮниЛайн» и (2) повторное протезирование по типу «протез-в-протез» через четыре недели после первого вмешательства. В ходе данного этапа оценивали особенности процедуры с позиции обеспечения бесшовной имплантации протеза, скорости, травматичности вмешательства. А также постимплантационные количественные результаты гемодинамики методом трансторакальной эхокардиографии – эффективную площадь отверстия, максимальный и средний транспротезный градиенты, среднюю линейную скорость кровотока.

Опорный каркас

В ходе первичного этапа *in silico* оценки функционала концептов стентоподобного опорного каркаса протеза клапана показано, что амплитуды напряжения по Мизесу в узлах Концепта № 3 составили 560,6 МПа, приближающиеся к пределу прочности материала (670 МПа), что можно считать высокими значениями, т.к. несет риск разрушения узлов конструкции при изменении диаметра, особенно более 28 мм. Для сравнения, Концепты № 1 и 2 продемонстрировали умеренный рост напряжения до максимума 406,6 и 367,3 МПа, соответственно. При этом радиальная сила, необходимая для придания финальной формы каркасам составила для Концепта № 2 – 5,78 Н, что значительно усложняет требования для проектирования других компонентов системы репротезирования – прежде всего, баллонного катетера. Для Концептов №1 и 3 данный показатель составил умеренные значения – 4,05 и 2,97 Н.

Такая первичная оценка позволила перейти к детальному комплексному анализу наиболее перспективного Концепта – №1 (рисунок 3), для которого численно исследовали два основных напряженно-деформированных состояния каркаса, возникающих в процессе его жизненного цикла: однократную деформацию во время процедуры имплантации и последующее длительное воздействие давления в цикле «систола-диастола». Для I состояния опорному каркасу придавали рабочую – имплантированную геометрию с помощью имитации баллонной технологии, изменяя его исходный диаметр 15 мм до конечного в широком диапазоне 19-33 мм. Для II состояния – циклической нагрузки, имитировали воздействие пульсового аортального давления, характерного при приложении 200 млн. циклов переменной нагрузки, аналогичной 5 годам функционирования в организме пациента.

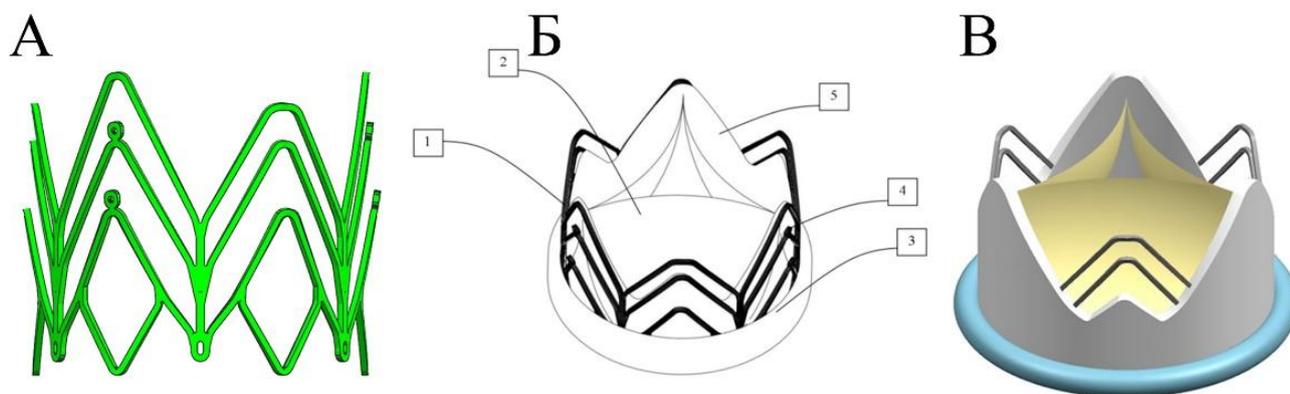


Рисунок 3 – Трехмерные модели системы репротезирования: А – трехмерная модель опорного каркаса; Б – схематичное представление компонентов разрабатываемого протеза (для наглядности убрана наружная обшивка): 1 – опорный каркас протеза, 2 – створчатый аппарат, 3 – герметизирующая манжета, 4 – отверстия опорного каркаса, предназначенные для крепления биологической части клапана, 5 – внутренняя облицовка; В – трехмерная модель протеза в сборе

В ходе моделирования процесса имплантации (I состояние) опорного каркаса выявлен существенный рост механических напряжений в вершинах ячеек с образованием упругопластических шарниров. Максимальные значения напряжения были зафиксированы для конструкции наибольшего типоразмера – 33 мм, минимальные – для 19 мм (419,8 МПа и 307,3 МПа, соответственно) с переходом в зону пластической деформации, т.е. значительным превышением предела упругости (330 МПа). Данный эффект является ожидаемым, т.к. описанный рост напряжения выше предела упругости позволяет баллонорасширяемым конструкция сохранять и поддерживать свою геометрию после снятия нагрузки – действия баллона. С другой стороны, полученные значения напряжения Мизеса, даже в наиболее критическом случае, равные 419,8 МПа (для 33 мм), не превышали предел прочности материала $\sigma_{UTS} = 670$ МПа, т.е. не вызывали необратимых разрушений и/или возникновения трещин или микротрещин.

Анализ усталостной прочности (II состояния), т.е. устойчивости к длительному знакопеременному воздействию давления на опорный каркас, продемонстрировал незначительные величины переменного напряжения в цикле «нагрузка-разгрузка» (σ_a): максимум показателя наблюдали для типоразмера 19 мм – 17,2 МПа (рисунок 4). Минимальное значение σ_a составило 6,3 МПа. Среднее напряжение цикла, включающее напряжение, полученное при имплантации, и отклик на циклическое нагружение, составило 314,6 – 425,0 МПа. Данные показатели значительно ниже предела усталости материала $\sigma_N = 278$ МПа и предела прочности материала $\sigma_{UTS} = 670$ МПа, соответственно, т.е. не способны вызвать повреждения в конструкции на протяжении 10^9 циклов.

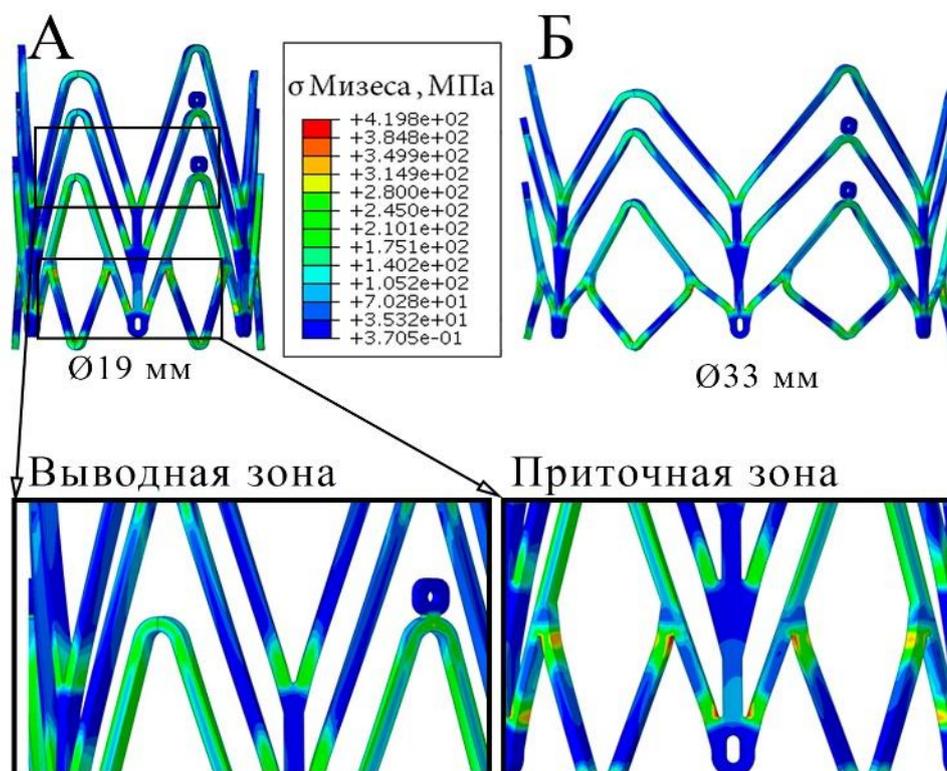


Рисунок 4 – Результаты моделирования двух состояний наиболее перспективного концепта опорного каркаса №1: А – пример распределения и эпюр напряжения по Мизесу в узлах модели типоразмера 19 мм; Б – то же, для типоразмера 33 мм

Створчатый аппарат

Показано, что сжатие выбранных трехмерных моделей коммерческих перикардиальных лоскутов сопровождается ростом напряжения по Мизесу в местах формирования перегибов. При этом для образца «Кардиоплант КП/Т» амплитуда напряжения составила 40,9 МПа, превышая предел прочности материала в 1,6 раза, что свидетельствует о потенциальном его разрушении (рисунок 5). Для моделей материала «БиоЛаб-ПП» и «КемПериплас-Нео» напряжения составили 8,40 (предел прочности 12,45) и 5,35 (предел прочности 11,4) МПа, соответственно, что является безопасными значениями при сжатии.

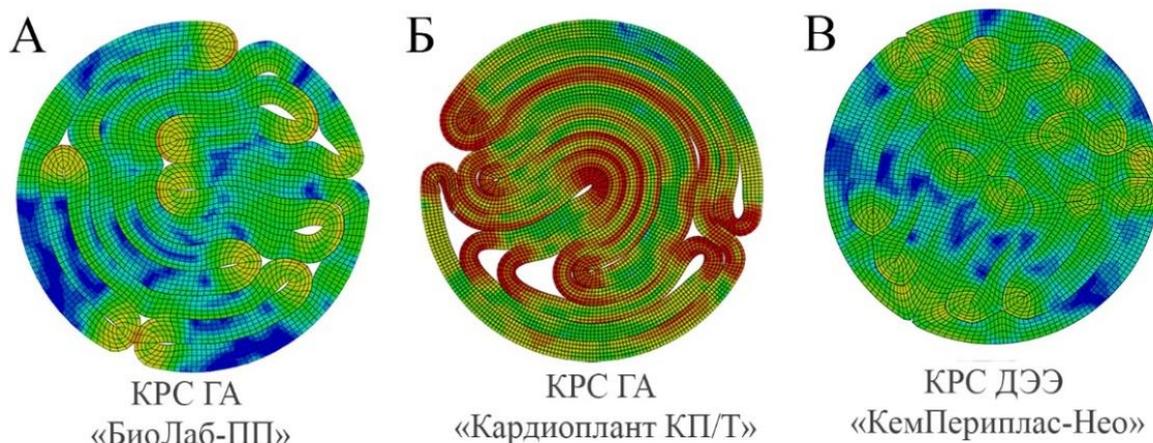


Рисунок 5 – Напряжение по Мизесу в эксперименте компьютерного моделирования радиального сжатия исследованных ксеноперикардиальных лоскутов: А – «БиоЛаб-ПП», Б – «Кардиоплант КП/Т», В – «КемПериплас-Нео»

Стоит предполагать, что материал, демонстрирующий области разрушения, является неподходящим для применения в качестве створчатого материала, т.к. не сможет обеспечить безопасное сжатие протеза до предимплантационного состояния (рисунок 1Г,Д). Таким образом, на следующий этап – детального исследования, перешли только две модели материала, продемонстрировавшие удовлетворительные результаты моделирования: «БиоЛаб-ПП» и «КемПериплас-Нео».

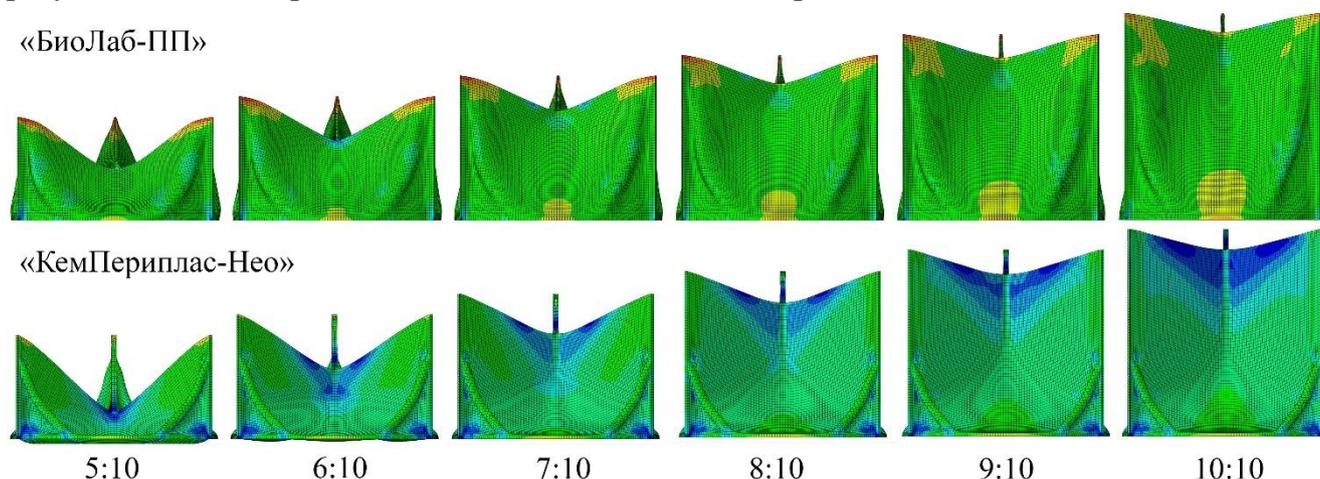
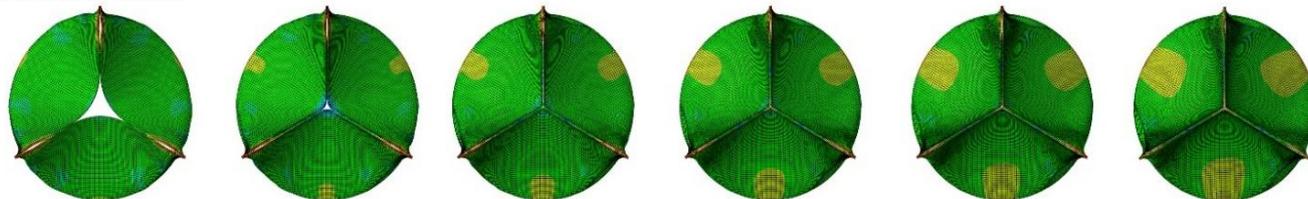


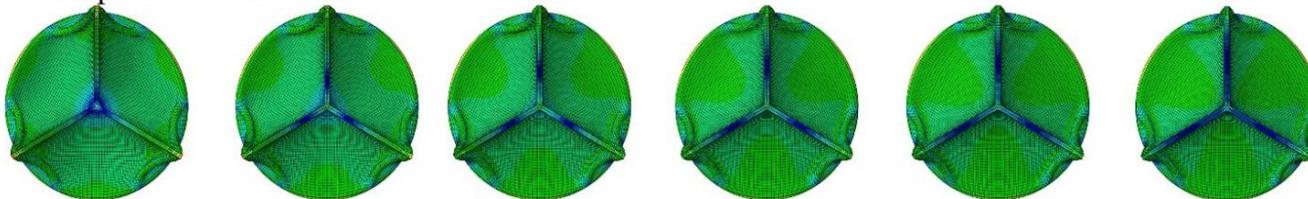
Рисунок 6 – Визуализация запираания моделей створчатого аппарата при различных соотношениях «высота:диаметр» – от 5:10 к 10:10 для моделей материалов «БиоЛаб-ПП» и «КемПериплас-Нео» для гипертензивного давления

Качественно, показано, что не все варианты запирания створчатого аппарата могут обеспечивать удовлетворительную функцию – начальные модели 5:10 и 6:10 соотношения «высота:диаметр» (H/D) искажают форму створок за счет низкого расположения зоны коаптации (рисунок 6). Пропорции 7:10 – 10:10 продемонстрировали более приемлемую форму с формированием достаточного контакта створок друг с другом. Количественно данная характеристика представлена площадью смыкания створок, определяемой как суммарная площадь вступивших в контакт конечных элементов в пересчете на одну створку. Для пропорции 6:10 с использованием материалов «БиоЛаб-ПП» и «КемПериплас-Нео» данный показатель составил 1,6 и 36,1 мм², соответственно, а для пропорции 7:10 – более значительные 6,3 мм² и 54,3 мм² даже в случае гипотензивного давления. Кроме того, на рисунке 7 видно, что материалы качественно неодинаково отреагировали на прилагаемое давление. Для малых пропорций 5:10 и 6:10 створчатый аппарат из «БиоЛаб-ПП» не формировал полноценного замыкания, сохраняя центральное отверстие, что является неприемлемым с позиции формирования транспротезной регургитации, для материала «КемПериплас-Нео» подобных эффектов не наблюдали для всего исследованного диапазона «высота:диаметр».

«БиоЛаб-ПП»



«КемПериплас-Нео»



5:10

6:10

7:10

8:10

9:10

10:10

Рисунок 7 – эпюры напряжения по Мизесу створчатого аппарата в соотношениях «высота:диаметр» – от 5:10 к 10:10 для моделей материалов «БиоЛаб-ПП» и «КемПериплас-Нео», вид сверху

Основываясь на совокупности результатов проведенного исследования, следует заключить, 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 демонстрирует в качестве более предпочтительного материала в данном случае – ксеноперикардальный лоскут «КемПериплас-Нео», который в эксперименте обеспечил наибольшую площадь контакта и запираение для всех вариантов геометрии.

СТЕНДОВЫЕ ИСПЫТАНИЯ *IN VITRO*

Анализ физико-механических характеристик

Показано, что в зависимости от режимов термической постобработки опорных каркасов, разрабатываемый протез создает разную осевую жесткость. При приложении нагрузки на сжатие, экспериментальные опорные каркасы после термообработки изменили свои упруго-деформативные свойства в области обратимых деформаций до 4 мм – амплитуда силы составила 6,1 Н, для контроля – 6,95 Н. В области более значимых деформаций (свыше 4 мм) падение силы составило 1,4-1,9 Н, что можно считать чрезмерным по сравнению со значением 9,4 Н для контроля – падение на 14,9-20,2%. Таким образом, этап термообработки может оказать существенное негативное влияние на итоговые свойства основного несущего компонента протеза – его опорного каркаса, что может стать критичным для работы всего устройства.

Исследование гидродинамических характеристик

В исследовании показано, что прототипы биопротеза формируют средний транспротезный градиент в диапазоне 9,4-20,6 мм рт.ст. (рисунок 8). Контрольные биопротезы, имитирующие состояние дисфункции – «классические» каркасные протезы «ЮниЛайн»-21, 23, 25, продемонстрировали схожие результаты: 9,5-19,4 мм рт.ст. Эффективная площадь отверстия, как интегральный показатель пропускной способности, составила в случае экспериментального протеза – 0,96-1,7 см² в зависимости от типоразмера, в случае контроля – 0,92-1,44 см². Наиболее показательной характеристикой в данном исследовании стала фракция регургитации – доля обратного заброса крови через закрытый протез. Для некоторых вариантов сайзинга «протез-в-протез» данная характеристика достигала 12,49-20,95% от фракции выброса, что является неудовлетворительным результатом, свидетельствующим о наличии транспротезной регургитации.

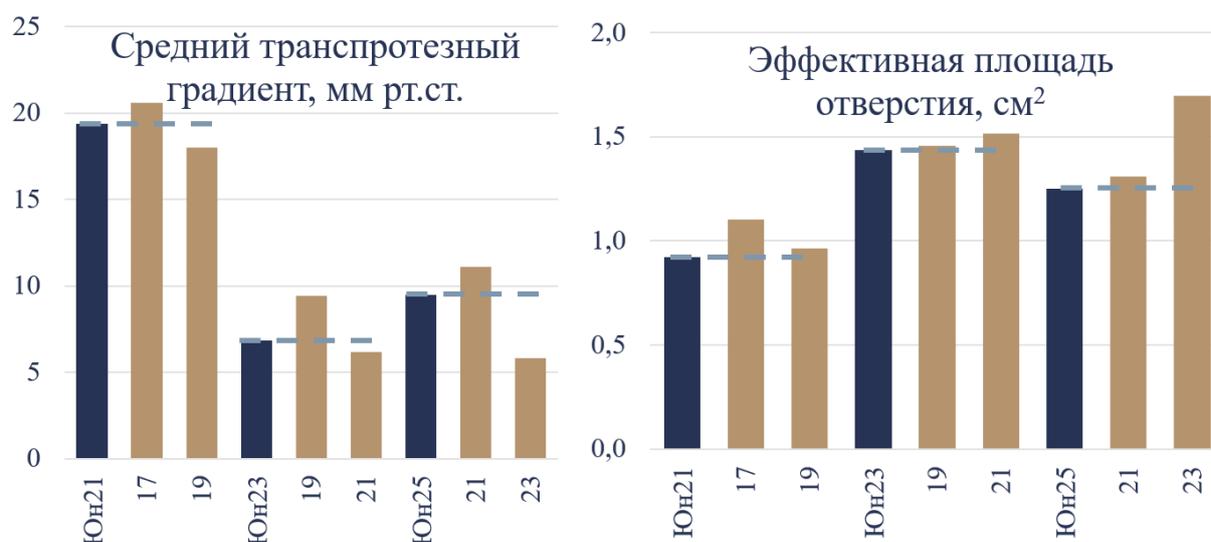


Рисунок 8 – Количественные характеристики работы биопротезов «До и «После» имплантации – средний транспротезный градиент, эффективная площадь отверстия, группированные по исходным типоразмерам «ЮниЛайн»-21, 23, 25 мм

Качественно, данные эффекты подтверждены по фотографиями закрытого состояния протеза, полученными в процессе оценки гидродинамики (рисунок 9). Так, для наиболее сбалансированного сочетания «каркасный протез – стеновый протез» запирание створок происходило плотно, без формирования отверстий, однако при исследовании заведомо неправильного сочетания (большой каркасный протез – малый стеновый протез) в центре створок сохранялось центральное отверстие, которое и обусловило рост объема регургитации. Таким образом, при ошибке или недооценке размеров возможно значительно ухудшение гемодинамики комплекса «протез-в-протез», что необходимо учитывать при планировании и проведении вмешательства. Оптимальными сочетаниями в исследованном случае коммерческого каркасного биопротеза являются: «ЮниЛайн-21» - экспериментальный протез 19 мм, «ЮниЛайн-23» - экспериментальный протез 21 мм, «ЮниЛайн-25» - экспериментальный протез 23 мм, т.е. на один типоразмер меньше. Имплантация на два типоразмера меньше приведет к значительному ухудшению гемодинамических характеристик с высоким риском формирования транспротезной регургитации.

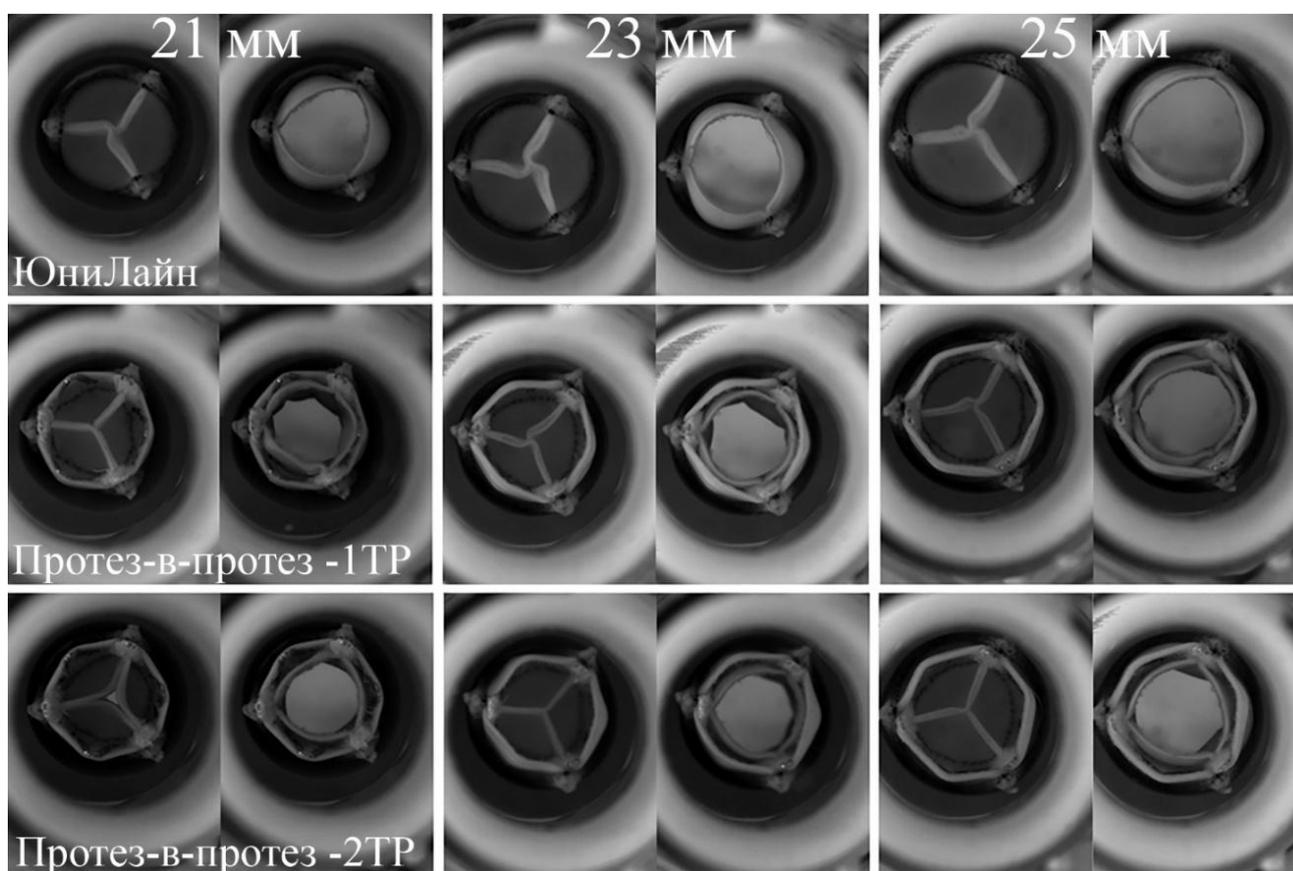
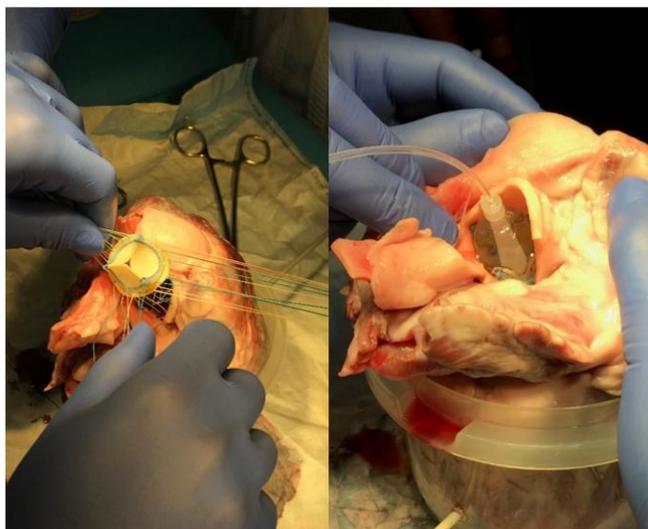


Рисунок 9 – Сравнение качественной работы створчатого аппарата «До» и «После» установки протеза для закрытого и открытого состояний, полученное методом высокоскоростной видеосъемки в процессе гидродинамического тестирования

Оценка способа баллонной бесшовной имплантации

В ходе воспроизведения всей последовательности процедуры повторного вмешательства, реализованной на модели трупного бычьего сердца показано, что время первичной шовной имплантации биопротеза «ЮниЛайн» составило 9,5-11 минут, имплантации по типу «протез-в-протез» – 4 минуты, что можно считать значительным сокращением. Необходимо отметить, что в настоящем исследовании были искусственно созданы идеальные условия имплантации: подробная визуализация клапана аорты и особенно митрального клапана, которых в реальной практике достичь нельзя. Поэтому время имплантации каркасного протеза в операционной может быть значительно больше. В ходе исследования было отмечено полное раскрытие разрабатываемого протеза до расчетного значения с плотным прилеганием опорного каркаса к внутреннему просвету первично имплантированных биопротезов «ЮниЛайн» (рисунок 10).

Клапан аорты



Митральный клапан

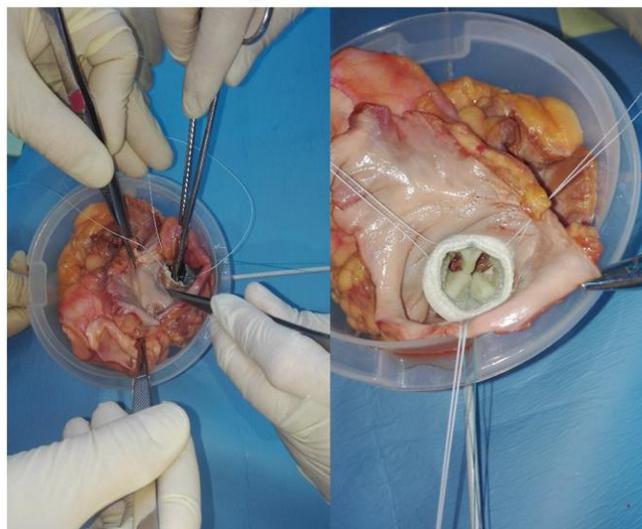


Рисунок 10 – Фотографии in vitro эксперимента на модели трупного сердца быка при имитации процедуры «протез-в-протез» для позиции клапана аорты и митральной позиции

Стойки сетчатого каркаса соответствовали по расположению стойкам «первичного» биопротеза (рисунок 11А,Б). Итоговая высота комплекса «протез-в-протез» составила 20 мм, незначительно на 1,3 мм выступая за нижний край «ЮниЛайн» (рисунок 11В). Такие габариты итогового комплекса «протез-в-протез» несут малый риск обструкции выводного отдела левого желудочка – основного осложнения применения «высоких» протезов для митральной позиции. При соблюдении рекомендованного сайзинга и достаточного давления в баллоне протез обеспечивает симметричное цилиндрическое раскрытие без формирования парапротезной фистулы по итогам гидравлической пробы.

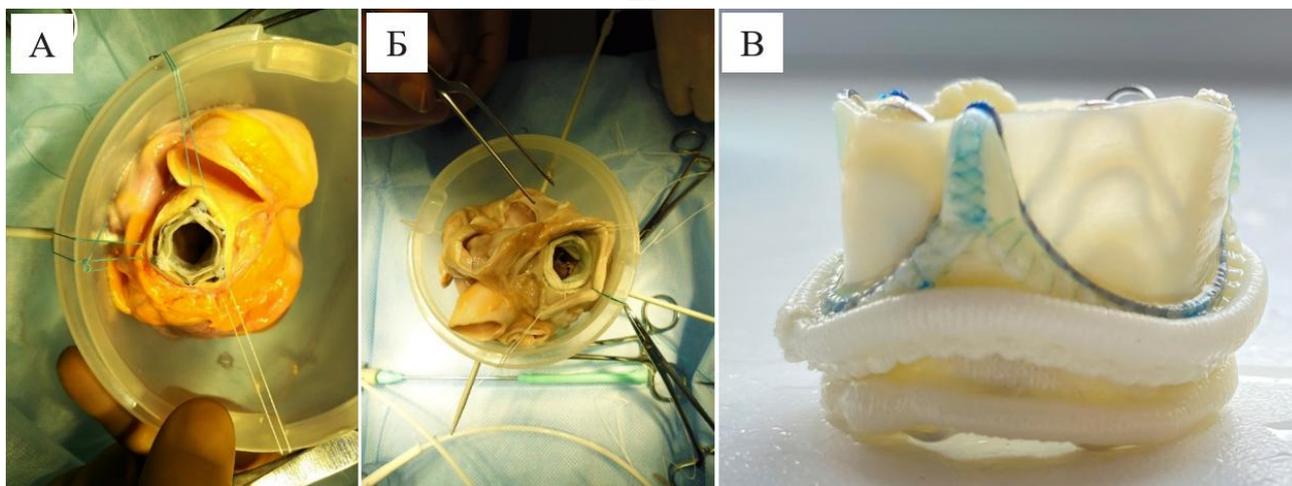


Рисунок 11 – результат тестирования прототипов протеза в эксперименте *in vitro* воспроизведения процедуры «протез-в-протез»: А – итоговый вид комплекса для позиции клапана аорты; Б – то же, для митральной позиции; В – укрупненный вид комплекса на примере биопротеза клапана аорты, видно, что стеновый протез незначительно выдается в приточной зоне за счет собственной манжеты

Учитывая успешные результаты гидродинамического и физико-механического тестирования прототипов протеза в сборе, а также состоятельность малоинвазивного баллонного способа имплантации с использованием всех компонентов системы, следующим этапом исследования стала экспериментальная оценка устройства на модели животного.

Исследование на модели крупного животного *in vivo*

В ходе воспроизведения всей последовательности повторного протезирования клапанов сердца на модели овцы (рисунок 12) согласно интраоперационному протоколу при первичном протезировании клапаном «ЮниЛайн» суммарное время наложения швов, прошивания манжеты и завязывания узлов составило 24-28 минут; общее время от момента левой атриотомии, протезирования митрального клапана и ушивания левого предсердия – 42-51 минута. Для случая повторного бесшовного протезирования время непосредственной имплантации стенового протеза составило 4-6 минут, затраченное на введение системы в область имплантации и дилатацию баллона, а аналогичное общее время доступа к митральному клапану – 24-28 минут. Итоговое сокращение длительности доступа к митральному клапану с работающим искусственным кровообращением составило 18-23 минуты (-57%) за счет исключения необходимости швовой фиксации. Такое сокращение времени соответствует 1-2 эффективным пассажам кардиopleгии, вследствие чего стоит ожидать значительного снижения постоперационных рисков, связанных с негативным воздействием искусственного кровообращения. Исследование методом трансоракальной эхокардиографии показало снижение гемодинамических показателей после повторного протезирования: незначительное изменения площади открытия протезов: 2,35-2,52 см² для «ЮниЛайн» и 2,06-2,60 см² – для экспериментальной системы «протез-в-протез». Максимальные и средние транспротезные градиенты составили 3,4-13,9 мм рт.ст. и 0,2-7,1 мм рт.ст.,

соответственно. Данное изменение гемодинамики вполне ожидаемо и обусловлено, прежде всего, снижением диаметра проходного отверстия, т.к. каркас, стенка и створчатый аппарат экспериментального стенозного протеза имеют суммарную толщину 1,1-1,5 мм, что вызывает геометрическое сужение просвета. Такое искусственное стенозирование составляет до 15% от геометрической площади проходного отверстия протеза «ЮниЛайн-26» и «ЮниЛайн-28», что сходится с количественными гемодинамическими изменениями, описанными по эхокардиографии.



Рисунок 12 – этапы вмешательства по типу «протез-в-протез»: А – система репротезирования в сборе; Б – кримпирование системы до диаметра 15 мм; В – доступ к первичному биопротезу, моделирующему условия повторного протезирования («ЮниЛайн-26»); Г – введение системы репротезирования в область имплантации; Д – системы репротезирования после дилатации баллона, т.е. процесс непосредственно имплантации по типу «протез-в-протез»; Е – удаление отсеченного держателя системы репротезирования

Таким образом, для представленной системы повторного вмешательства по типу «протез-в-протез» ценным является, прежде всего, сочетание удовлетворительной гемодинамики и значительного сокращения времени вмешательства. Использование стентовой технологии «протез-в-протез» демонстрирует снижение (до 21,6%) эффективной площади отверстия протеза и нарастание транспротезного градиента, остающиеся, тем не менее, в пределах допустимых значений. При этом технология обладает значительным преимуществом с позиции длительности операции – двукратного сокращения времени искусственного кровообращения, минимизация которого снижает риск послеоперационных осложнений. Выбор в пользу такого медицинского изделия, безусловно, должен быть оценен индивидуально для каждого пациента и для каждой команды кардиохирургов, исходя из объективных (текущее состояние пациента, риск хирургического вмешательства, коморбидность) и субъективных (опыт команды, ресурсы) факторов, однако использование предложенного подхода и системы репротезирования видится перспективным для решения задачи улучшения исходов повторных вмешательств на клапанах сердца.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предлагаемый в настоящем исследовании биологический стентоподобный протез призван снизить операционные риски повторного вмешательства на биопротезах клапанов сердца с развившейся дисфункцией. Основная концепция заключается в возможности исключить удаление несостоятельного биопротеза и необходимость наложения швов при фиксации нового протеза за счет имплантации по типу «протез-в-протез», обеспечивая при этом сокращение времени процедуры и, прежде всего, длительности искусственного кровообращения. Подход, основанный на применении клапаносодержащего стента и баллонной технологии бесшовной фиксации в просвете, позволяет эффективно репротезировать клапаны сердца – аортальный и митральный, без необходимости удаления несостоятельного первичного протеза. Основой для разработки конструкции такого протеза стала серия численных экспериментов *in silico*, последующие стендовые испытания *in vitro* и оценка его функции на модели крупного животного *in vivo*. Базовая задача такой последовательности – доказать безопасность и эффективность разрабатываемого медицинского изделия с позиции биомеханики метода бесшовной фиксации. На основании анализа литературы и форм схожих медицинских устройств, было проведено проектирование стентоподобного опорного каркаса протеза для последующего *in silico* анализа. При численном моделировании процесса имплантации опорного каркаса выявлен рост механических напряжений в вершинах ячеек с образованием упругопластических шарниров, который тем не менее, не превышал пороговых значений, достигая для наиболее успешного концепта 406,6-419,8 МПа. Проведенное исследование усталостной прочности – долговечности опорного каркаса, с использованием численных методов на основе диаграмм Гудмана, продемонстрировало незначительные величины переменного напряжения в цикле «нагрузка-разгрузка»: максимум показателя наблюдали при гипертензивном давлении для типоразмера 19 мм – 17,2 МПа. Коэффициент Гудмана, характеризующий «запас» усталостной прочности и его распределение на эпюрах, позволил охарактеризовать наличие и расположение наиболее

критических точек опорных каркасов. Значение максимума данного показателя колебались от 0,46 до 0,72. В результате показано, что дизайн исследуемого опорного каркаса экспериментального протеза клапана сердца, предназначенного для репротезирования несостоятельного протеза по типу «протез-в-протез», обеспечивает ресурс усталости не менее 10^9 циклов.

В работе исследованы материалы и геометрические особенности функционирования створчатого аппарата, как компонента протеза, обеспечивающего его основную задачу – формирование однонаправленного тока крови. На основании численного моделирования были выбраны два коммерческих материала-кандидата для последующей реализации в виде створчатого аппарата протеза: ксеноперикардальные лоскуты крупного рогатого скота «БиоЛаб-ПП» и «КемПериплас-Нео», продемонстрировавшие возможность цилиндрического сжатия, с возникновением умеренных напряжений областей перегиба до 8,40 и 5,35 МПа. Подбор оптимальной геометрии створок протеза показал, что наиболее подходящее соотношение «высота:диаметр» тубулярного створчатого аппарата бесшовно-имплантируемого биопротеза клапана, исходя из принципа наименьшего профиля, составляет 7:10. При этом, комплексный анализ, прежде всего, площади возникающей зоны коаптации, демонстрирует преимущество ксеноперикардального лоскута «КемПериплас-Нео» с малым модулем упругости в качестве итогового материала створок протеза.

Компьютерное моделирование, обосновавшее базовые характеристики конструкции протеза и его компонентов, позволило перейти на этап прототипирования – изготовление опорного каркаса протеза клапана и его створчатого аппарата. Оценка гидродинамических характеристик – основных показателей эффективности работы протеза, продемонстрировала незначительное изменение гидродинамических характеристик после процедуры «протез-в-протез» относительно показателей исходного «несостоятельного» протеза клапана. Однако такие результаты могут быть достигнуты только при правильном сайзинге – подборе малоинвазивного протеза относительно репротезируемого. При ошибке или недооценке размеров возможно значительное ухудшение гемодинамики. Так, показано, что средний транспротезный градиент может вырасти на 15,6-27,4% относительно исходного, с возникновением транспротезной регургитации – до 20,95% ударного объема, при выборе меньшего диаметра малоинвазивного протеза. Экспериментальная оценка процедуры имплантации на модели трупного сердца быка продемонстрировала состоятельность бесшовной баллонной технологии с использованием прототипов разрабатываемого протеза при имитации процедуры «протез-в-протез» для позиции клапана аорты и митральной позиции, а также значительное сокращение времени процедуры. В связи с чем проект перешел на стадию доклинического испытания *in vivo*. В исследовании на модели крупного животного (N=3) показано, что технология бесшовного репротезирования может быть ценной альтернативой существующим REDO-операциям с позиции уменьшения времени доступа к митральному клапану, что сказывается на двукратном сокращении времени пережатия аорты и кардиоплегической остановки сердца. Кроме того, показано, что разработанная конструкция стентоподобного биопротеза безопасно работает на модели овцы в условиях имитации всех стадий повторного протезирования, с высокой гемодинамической эффективностью.

ВЫВОДЫ

1. Разработана геометрия опорного каркаса протеза клапана сердца, предназначенного для репротезирования по типу «протез-в-протез», состоящая из шести осесимметрично расположенных открытых и закрытых ячеек, реализующих таким образом функцию поддержания створчатого аппарата и бесшовной фиксации за счет создания пластической деформации в узлах конструкции в момент имплантации. При этом, возникающие в материале силы, с одной стороны, необратимо деформируют опорный каркас, с другой – не достигают критических показателей предела прочности, что обеспечивает ресурс усталостной прочности не менее 10^9 циклов.

2. Геометрия створчатого аппарата на основе тубулярного дизайна с соотношением «высота:диаметр» в пропорции 7:10 обеспечивает эффективную пропускную и запирающую функции. Кроме того, при таком подходе возможно достичь кримпирования протеза до малого диаметра на предимплантационном этапе без значительных эффектов разрушения материала створок.

3. Технология повторного протезирования по типу «протез-в-протез» на основании баллонного принципа обеспечивает надежную фиксацию стентоподобного протеза в просвете дисфункционального протеза клапана при создании давления не менее 4 атмосфер без риска дислокации в условиях бесшовного крепления.

4. Постимплантационные трансторакальное эхокардиографическое доплер-исследование протеза на модели крупного животного – овцы, показало снижение геометрической площади отверстия с 2,35-2,52 см² для «ЮниЛайн» до 2,06-2,60 см² – для экспериментальной системы «протез-в-протез». Средний транспротезный градиент вырос на 2,5-7,7 мм рт.ст. относительно первичного протезирования с ростом средней линейной скорости кровотока на 0,46-1,18 м/с. Нарушений пропускной и запирающей функции в течение не менее шести месяцев, и признаков дислокации не выявлено.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Численное моделирование и современные *in silico* подходы к проектированию и исследованию изделия, а именно: метод конечных элементов и метод погруженной границы, рекомендованы для разработки и первичной оценки конструкции протеза клапана сердца, особенно в рамках сочетания моделирования «жидкость-твердое тело».

2. Для минимизации рисков во время процедуры имплантации по типу «протез-в-протез» и ухудшения гемо- и гидродинамических результатов функционирования его створчатого аппарата, необходимо обеспечить тщательный подбор соответствующего типоразмера – сайзинг протеза. Показано, что в текущем случае каркасного протеза «ЮниЛайн» такой оптимальный сайзинг составляет на 1 типоразмер меньше относительно исходного протеза с дисфункцией.

3. Использование баллонного способа имплантации для устройства по типу «протез-в-протез» обеспечивает малую высоту профиля и надежную фиксацию в просвете дисфункционального протеза, чего нельзя достичь самораскрывающимися технологиями, для которых необходима значительная протяженность опорного каркаса.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

- 1) Усталостная прочность нового биопротеза клапана сердца / К. Ю. Клышников, Е. А. Овчаренко, Д. В. Нуштаев, Л. С. Барбараш // *Современные технологии в медицине.* — 2017. — Т. 9, № 2. — С. 46–52.
- 2) Функциональные характеристики биопротезов «ЮниЛайн» / К. Ю. Клышников, Е. А. Овчаренко, Н. А. Щеглова, Л. С. Барбараш // *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* — 2017. — Т. 6, № 3. — С. 6–12.
- 3) Экспериментальное обоснование конструкции протеза клапана сердца для имплантации по типу «протез-в-протез» / К. Ю. Клышников, Е. А. Овчаренко, А. Н. Стасев, Т. В. Глушкова, Ю. А. Кудрявцева, Л. С. Барбараш // *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* — 2017. — Т. 19, № 2. — С. 69–77.
- 4) Компьютерное моделирование течения жидкости через биопротез клапана сердца / К. Ю. Клышников, Е. А. Овчаренко, А. В. Батрагин, Д. А. Долгов, Ю. Н. Захаров, К. С. Иванов, Ю. А. Кудрявцева, Ю. И. Шокин, Л. С. Барбараш // *Математическая биология и биоинформатика.* — 2018. — Т. 13, № 2. — С. 337–347.
- 5) *In vitro* исследование биологического протеза клапана для бесшовной фиксации / К. Ю. Клышников, Е. А. Овчаренко, А. Н. Стасев, Н. А. Щеглова, Ю. Н. Одаренко, И. К. Халивопуло, Ю. А. Кудрявцева, Л. С. Барбараш // *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* — 2018. — Т. 19, № 4. — С. 334–347.
- 6) Моделирование процедуры транскатетерной имплантации клапана аорты / К. Ю. Клышников, В. И. Ганюков, А. В. Батрагин, Д. В. Нуштаев, Е. А. Овчаренко // *Математическая биология и биоинформатика.* — 2019. — Т. 14, № 1. — С. 204–219
- 7) Первый опыт репротезирования митрального клапана с использованием системы бесшовной имплантации по методу “протез-в-протез”: двухэтапная имплантация на крупном животном / К. Ю. Клышников, Б. Л. Хаес, И. К. Халивопуло, А. Н. Стасев, С. С. Крутицкий, Д. В. Борисенко, М. А. Ситникова, А. В. Иванова, Ю. А. Кудрявцева, С. Г. Кокорин, А. В. Евтушенко, Е. А. Овчаренко // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* — 2019. № 12. — С. 783–787.
- 8) Перспективы применения триблок-сополимера изобутилена и стирола (SIBS) в качестве материала створчатого аппарата клапана сердца лепесткового типа: оценка физико-химических и механических свойств / М. А. Резвова, Е. А. Овчаренко, П. А. Никишев, С. В. Костюк, Т. В. Глушкова, Д. В. Требушат, В. С. Черноносова, Г. Ю. Шевелев, К. Ю. Клышников, Ю. А. Кудрявцева // *Журнал прикладной химии.* — 2019. — Т. 92, № 1. — С. 13–23.
- 9) Численное моделирование гемодинамики при повторном протезировании клапана сердца / Е. А. Овчаренко, П. С. Онищенко, К. Ю. Клышников, В. И. Ганюков, А. А. Шилов, И. Е. Верещагин, А. Н. Коков, Р. С. Тарасов, В. Г. Борисов, Ю. Н. Захаров, Л. С. Барбараш // *Патология кровообращения и кардиохирургия.* — 2019. — Т. 23, № 3. — С. 30–38.
- 10) Polyisobutylene-based thermoplastic elastomers for manufacturing polymeric heart valve leaflets: In vitro and in vivo results / E. Ovcharenko, M. Rezvova, P. Nikishau, S. Kostjuk, T. Glushkova, L. Antonova, D. Trebushat, T. Akentieva, D. Shishkova, E. Krivikina, K. Klyshnikov, Y. Kudryavtseva, L. Barbarash // *Applied Sciences (Switzerland).* — 2019. — Т. 9, № 22. — С. 1–18.
- 11) Гидродинамическая эффективность бесшовного протеза клапана сердца / К. Ю. Клышников, Е. А. Овчаренко, Ю. А. Кудрявцева, Л. С. Барбараш // *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* — 2020. — Т. 22, № 2. — С. 117–124.

12) Перспективы использования трибллок-сополимеров SIBS в кардиохирургии: *in vitro* и *in vivo* исследование в сравнении с ePTFE / М. А. Резвова, Е. А. Овчаренко, П. А. Никишев, С. В. Костюк, Л. В. Антонова, Т. Н. Акентьева, Т. В. Глушкова, Е. Г. Великанова, Д. К. Шишкова, Е. О. Кривкина, К. Ю. Клышников, Ю. А. Кудрявцева, Л. С. Барбараш // Вестник трансплантологии и искусственных органов. — 2020. — Т. 21, № 4. — С. 67–80.

13) A New Nanocomposite Copolymer Based On Functionalised Graphene Oxide for Development of Heart Valves / E. A. Ovcharenko, A. Seifalian, M. A. Rezvova, K. Y. Klyshnikov, T. V. V. Glushkova, T. N. Akenteva, L. V. V. Antonova, E. A. Velikanova, V. S. Chernonosova, G. Y. Shevelev, D. K. Shishkova, E. O. Krivkina, Y. A. Kudryavceva, A. M. Seifalian, L. S. Barbarash // Scientific Reports. — 2020. — Т. 10, № 1. — С. 1–15.

14) Biocompatible Nanocomposites Based on Poly(styrene-block-isobutylene-block-styrene) and Carbon Nanotubes for Biomedical Application / M. A. Rezvova, A. E. Yuzhalin, T. V. Glushkova, M. I. Makarevich, P. A. Nikishau, S. V. Kostjuk, K. Y. Klyshnikov, V. G. Matveeva, M. Y. Khanova, E. A. Ovcharenko // Polymers. — 2020. — Т. 12, № 9. — С. 2158.

Патенты

1) Пат. RU 196245 U1 Баллонный катетер имплантационный / Клышников К.Ю., Овчаренко Е.А., Барбараш Л.С.; заявитель и патентообладатель: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний" (НИИ КПССЗ) (RU). – №2019127149, дата регистрации: 21.02.2020; опубл. 21.02.2020 Бюл. № 6.

2) Пат. RU 169559 U1 Устройство для имплантации биологических расширяемых протезов клапанов сердца / Барбараш Л.С., Клышников К.Ю., Овчаренко Е.А., Стасев А.Н.; заявитель и патентообладатель: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний" (НИИ КПССЗ) (RU). – № 2016118437 дата регистрации: 11.05.2016; опубл. 22.03.2017 Бюл. № 9.

3) Пат. RU 156774 U1 Биологический протез для репротезирования клапанов сердца / Барбараш Л.С., Клышников К.Ю., Овчаренко Е.А., Стасев А.Н., Кокорин С.Г.; заявитель и патентообладатель: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний" (НИИ КПССЗ) (RU). – 2015101534/14, дата регистрации: 19.01.2015; опубл. 20.11.2015 Бюл. № 32.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

CE-Mark – Conformité Européenne Mark

FDA – Food and Drug Administration

ISO – International Organization for Standardization

TAVR – транскатетерное протезирование клапана аорты

ГА – глутаровый альдегид

ГОСТ – государственный стандарт

ДЭЭ – диглицидиловый эфир этиленгликоля

КРС – крупный рогатый скот

МПа – мегапаскаль

НЦССХ – Научный центр сердечно-сосудистой хирургии

ТР – типоразмер