УДК 616.126.77

ИССЛЕДОВАНИЕ ГИДРОДИНАМИЧЕСКОЙ ФУНКЦИИ МАЛОИНВАЗИВНОГО БИОПРОТЕЗА КЛАПАНА АОРТЫ

Е. А. ОВЧАРЕНКО¹, К. Ю. КЛЫШНИКОВ¹, Г. В. САВРАСОВ², Т. В. ГЛУШКОВА¹, Л. С. БАРБАРАШ¹¹ *Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний». Кемерово, Россия*² *Московский государственный технический университет имени Н. Э. Баумана. Москва, Россия*

Исследование демонстрирует возможность изготовления транскатетерного протеза клапана аорты с последующей оценкой гидродинамической функции в условиях имитации физиологического потока.

Материалы и методы. В настоящей работе использовали модель самораскрывающегося транскатетерного клапана, полученного на основании предыдущих исследований. Физическую модель протеза изготавливали методом высокоточной лазерной резки трубки из никелида титана сплава SE508 с дальнейшим приданием конечной формы изделия и контролем температуры фазовых превращений с использованием дифференциального сканирующего калориметра (DSC). На изготовленный опорный каркас были монтированы створки и обшивки, выполненные из ксеноперикардимального лоскута, стабилизированного диглицидиловым эфиром этиленгликоля. Исследование в пульс-дупликаторе Vivitro-Systems (Vivitro Labs inc., Канада) было выполнено в условиях имитации физиологического режима работы сердца: минутный объем – 5 л/мин, частота сердечных сокращений – 70 уд/мин, среднее давление в аорте – 100 мм рт. ст., относительная длительность систолического сокращения – 35 %.

Результаты. Оценка эффективной площади отверстия, являющейся интегральным показателем функции протеза, продемонстрировала преимущество разработанного прототипа: $1,43 \pm 0,02$ см² против $1,32 \pm 0,01$ см² контрольного образца (больше на 8 %, $p=0,21$). Показатели фракции регургитации, представляющие собой совокупные данные трансальвюлярной и паравальвюлярной утечек, для прототипа составили $5,08 \pm 1,06$ %, объем утечки составил $2,40 \pm 0,78$ мл, а запирающий объем $1,67 \pm 0,15$ мл. Аналогичные показатели для контрольного образца существенно не различались: $3,66 \pm 0,81$ %, $1,28 \pm 0,51$ мл и $1,57 \pm 0,12$ мл соответственно ($p=0,19$; $p<0,1$; $p=0,56$).

Заключение. Настоящая работа демонстрирует практическую возможность изготовления прототипа транскатетерного биопротеза клапана аорты на основе каркаса из никелида титана, имеющего гидродинамические показатели, сопоставимые с используемыми в клинике биопротезами с бесшовным способом фиксации. Тем не менее оценка возможности прикладного клинического применения выбранной конструкции требует дальнейших исследований в области циклостойкости, биологической совместимости и углубленного изучения in vivo экспериментах, полученные результаты и использованные методы оценки могут быть полезны в создании новых транскатетерных биопротезов клапанов сердца.

Ключевые слова: транскатетерный протез, гидродинамика, физико-механические характеристики, кримпирование, поток.

INVESTIGATION OF THE HYDRODYNAMIC PERFORMANCE OF THE MINIMALLY INVASIVE AORTIC VALVE PROSTHESIS

Е. А. OVCHARENKO¹, K. U. KLYSHNIKOV¹, G. V. SAVRASOV², T. V. GLUSHKOVA¹, L. S. BARBARASH¹¹ *Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases. Kemerovo, Russia*² *Bauman Moscow State Technical University. Moscow, Russia*

Purpose. The article is to demonstrate the possibility of manufacturing a prototype of transcatheter aortic valve prosthesis, followed by evaluation of its hydrodynamic performance under conditions simulating physiological blood flow.

Materials and methods. In this paper we used the model of self-expanding transcatheter valve obtained on the basis of previous studies. The physical model of the prosthesis are made by high-precision laser cutting of tubes SE508 nickel-titanium alloy (Nitinol) with a further shape training under the control of differential scanning calorimeter (DSC). On the support frame were mounted xenopericardial leaflets stabilized with ethylene glycol diglycidyl ether (EGDE). Thus it was produced a working prototype of self-expanding aortic valve prosthesis. Research was performed in the pulse duplicator Vivitro-Systems (Vivitro Labs inc, Canada) while simulating the physiological mode of heart function: cardiac output of 5 L/min, the frequency of 70 beats/min, the average pressure heart rate in the aorta 100 mmHg, systolic contraction relative duration of 35 %.

Results. The prototype of the transcatheter bioprosthesis showed the average value of the transprosthesis pressure gradient 18.01 ± 0.55 mmHg, vs. 19.72 ± 0.16 mmHg – for control (3F Enable, Medtronic Inc, USA) ($p=0.37$). Also, the prototype demonstrated lower transvalvular flow: the average value 253.62 ± 3.88 ml/s vs. 272.3 ± 1.18 ml/s (control, $p=0.29$). The regurgitation fraction, calculated as paravalvular and transvalvular leaks for the prototype was 5.08 ± 1.06 %, the amount of leakage was 2.40 ± 0.78 ml, and the closing volume was 1.67 ± 0.15 ml. Similar rates were not significantly different to the control sample: 3.66 ± 0.81 %, 1.28 ± 0.51 ml and 1.57 ± 0.12 ml, respectively ($p=0.19$; $p<0.1$; $p=0.56$).

Conclusion. This work demonstrates the feasibility of manufacturing the prototype of transcatheter aortic valve prosthesis with Nitinol frame, having hydrodynamic performance, comparable to those used in clinical bioprostheses with seamless method of fixation. However, the evaluation of the possibility of clinical application of applied chosen design requires further research in durability, biocompatibility, and its in-depth study in vivo experiments, but the results and evaluation methods used may be useful in creating new transcatheter heart valve bioprosthesis.

Key words: TAVI, hydrodynamics, mechanical properties, crimp, flow.

Введение

Транскатетерное протезирование клапана аорты на сегодняшний день является стандартом лечения аортального стеноза в группе пациентов высокого риска [1–5] и, более того, в ряде случаев выступает в качестве более выгодной альтернативы хирургической операции. Однако стоит отметить, что, несмотря на наличие определенного опыта [6, 7], данная технология не вошла в рутинную практику отечественных клиник. Основной причиной малой доступности транскатетерных биопротезов является их высокая стоимость, обусловленная тем, что на рынке РФ в настоящее время медицинские изделия представлены исключительно зарубежными производителями.

Ранее авторами настоящей статьи был проведен ряд исследований, посвященных вопросам разработки транскатетерных биопротезов клапана аорты: в частности, были проведены исследования способности сжатия биоматериала [8], подходов к проектированию створчатого аппарата [9] и его каркаса на основе сплава сверхэластичного никелида титана [10]. Целью настоящей статьи является демонстрация возможности изготовления прототипа транскатетерного биопротеза клапана аорты с последующей оценкой его гидродинамических показателей в условиях имитации физиологического потока крови.

Материалы и методы

В настоящей работе использовали модель самораскрывающегося транскатетерного клапана, полученного на основании предыдущих исследований [10]. Физическую модель протеза изготавливали методом высокоточной лазерной резки трубки из никелида титана сплава SE508 с дальнейшим приданием конечной формы изделия и контролем температуры фазовых превращений с использованием дифференциального сканирующего калориметра Q2000 DSC (TA Instruments, США).

Физико-механическое исследование окружающей силы было проведено в универсальной испытательной машине Zwick/Roel (Германия) при температуре окружающей среды 28 °С. Также с использованием изготовленного устройства радиального сжатия была проведена оценка способности к сжатию до 18 Fg полученного прототипа.

На изготовленный опорный каркас были монтированы створки и обшивка, выполненные из ксеноперикардального лоскута, стабилизированного диглицидиловым эфиром этиленгликоля. Таким образом, был получен действующий прототип самораскрывающегося протеза клапана аорты (рис. 1 А). Дополнительно, из прозрачного силикона [11] была изготовлена модель аорты 19-го типоразмера с заданными физико-механическими свойствами, с соответствующими элементами подкрепление в пульс-дубликаторе Vivitro-Systems

Рис. 1. Гидродинамическое моделирование работы биотехнической системы:
 А – прототип биопротеза; Б – прототип, имплантированный в силиконовую модель аорты;
 В – имплант в модели аорты, помещенный в пульс-дубликатор

(Vivitro Labs inc., Канада) (рис. 1 Б). Данная модель аорты была получена на основании геометрии, описанной в литературе [12].

Поскольку в эксперименте моделирование работы биологической системы на основе нативного клапана аорты человека представляет собой трудновыполнимую с практической точки зрения задачу, в качестве контрольного образца был использован клапан аорты бесшовным способом фиксации, предназначенный для клинического применения 3F Enable model 6000 (Medtronic, США), соответствующего типоразмера [13]. Несмотря на то что изделие не предназначено для транскатетерной имплантации, данный биопротез был использован в качестве контроля на основании единого способа фиксации – за счет радиальных сил, вследствие чего работа его створчатого аппарата зависит как от геометрии, так и упругости окружающих тканей (в эксперименте силиконовой аорты) [13].

Исследование в пульс-дупликаторе Vivitro-Systems (Vivitro Labs inc., Канада) (рис. 1 Б) было выполнено в условиях имитации физиологического режима работы сердца: минутный объем – 5 л/мин, частота сердечных сокращений – 70 уд/мин, среднее давление в аорте – 100 мм рт. ст., относительная длительность систолического сокращения – 35 %. В эксперименте регистрировали средний транспротезного градиента (P_{mean}), эффективную площадь отверстия (ЕОА), объем регургитации (V_{reg}) и трансклапанный поток (F_v). С целью комплексной оценки функции исследуемой модели осуществляли анализ энергетических потерь на клапане в различных режимах его работы: прямого потока, переходного состояния закрытия и закрытого состояния (рис. 2). Все измерения показателей и расчет дополнительных параметров осуществляли в программном обеспе-

чении на VivitTest v3.5.02 Vivitro-Systems (Vivitro Labs inc., Канада) на основании данных 10 циклов работы стенда в установившемся режиме.

Объем энергии потерь на основе регистрации показателей датчиков давления и потока рассчитывали по формуле:

$$\Delta E_i = \int_{t_i}^{t_{i+1}} \Delta P(t) \cdot Q(t) dt,$$

где $\Delta P(t)$ – мгновенное значение транспротезного градиента, $Q(t)$ – мгновенное значение потока, регистрируемое соответствующим датчиком.

Исходя из суммарного значения энергии потерь за цикл и значения энергии сокращения модели левого желудочка, вычисляли коэффициент полезного действия.

Для качественной оценки максимальной площади отверстия биопротеза каждый эксперимент записывали с использованием высокоскоростной видеокамеры FastVideo-250 на базе 10-битной монохромной КМОП-матрицы формата 1/2" с частотой записи 250 кадров/с при разрешении 640×480 пикселей.

Результаты

По результатам исследования дифференциальной сканирующей калориметрии было отмечено смещение фазовых переходов нитинолового каркаса прототипа транскатетерного биопротеза в результате процесса термического формообразования – температура окончания фазового перехода в аустенит Af, определяющая функциональные характеристики изделия, составила 21,54 °C (рис. 3).

По результатам исследования физическо-механических свойств была получена петля Гистерезиса прототипа каркаса, отвечающая необходимым критериям радиальных сил, с учетом поправки на температуру испытаний (рис. 4).

Рис. 2. Данные потока исследуемого образца:
 t_1-t_2 – запирающий объем, t_2-t_3 – объем утечки, t_3-t_4 – объем прямого потока

Рис. 3. Данные дифференциальной сканирующей калориметрии материала опорного каркаса: 1 – до термообработки, 2 – после

Рис. 4. Результаты исследования жесткости опорного каркаса: F – сила на трассе, Δx – изменение диаметра от исходного

В ходе десятикратного сжатия протеза до 18 Fr была отмечена способность к полному восстановлению его исходной геометрии – наружный диаметр каркаса по приточной части составил в раскрытом состоянии $23,1 \pm 0,4$ мм (рис. 5).

Рис. 5. Циклическое сжатие опорного каркаса до 18 Fr

Исследование прототипа транскатетерного биопротеза с ксеноперикардальным створчатым аппаратом в пульс-дупликаторе продемонстрировало среднее значение транспротезного градиента давления $P_{\text{mean}} - 18,01 \pm 0,55$ мм рт. ст. против $19,72 \pm 0,16$ мм рт. ст. – значения контрольного образца ($p=0,37$). Таким образом, исследуемый показатель различался на 9 % в сопоставимых условиях функционирования, однако статистически не достоверно.

Также различия в пользу исследуемого прототипа продемонстрировал анализ трансклапанного потока (F_v): среднее значение данного показателя $253,62 \pm 3,88$ мл/с против $272,32 \pm 1,18$ мл/с – для контрольного образца (меньше на 7 %, $p=0,29$).

В целом различия в работе створчатого аппарата подтверждает и визуальная оценка геометрии открытия, по результатам высокоскоростной съемки (рис. 6). В частности, открытие контрольного образца представляло собой более сглаженный тубулярный контур.

Рис. 6. Качественная оценка открытого створчатого аппарата

Оценка эффективной площади отверстия (ЕОА), являющейся интегральным показателем функции протеза, продемонстрировала преимущество разработанного прототипа: $1,43\pm0,02\text{ см}^2$ против $1,32\pm0,01\text{ см}^2$ контрольного образца (больше на 8 %, $p=0,21$). В целом различия можно считать несущественными с учетом вариативности свойств биоматериала и отклонения геометрии створчатого аппарата при производстве.

Показатели фракции регургитации, представляющие собой совокупные данные трансвальвулярной и паравальвулярной утечек, для прототипа составили $5,08\pm1,06\%$, объем утечки – $2,40\pm0,78\text{ мл}$, а запирающий объем – $1,67\pm0,15\text{ мл}$. Аналогичные показатели для контрольного образца существенно не различались: $3,66\pm0,81\%$, $1,28\pm0,51\text{ мл}$ и $1,57\pm0,12\text{ мл}$ соответственно ($p=0,19$; $p<0,1$; $p=0,56$). Низкие значения фракции регургитации в целом характерны для биопротезов, однако

в клинической практике большинство имплантаций сопряжено с утечками [14–16]. В данном случае высокая степень соответствия типоразмера протеза и модели корня аорты обусловила балансное состояние в пределах оптимальных функциональных границ, что также может быть подтверждено анализом изображения створчатого аппарата в закрытом состоянии (рис. 7).

Рис. 7. Качественная оценка закрытого створчатого аппарата

С точки зрения комплексного анализа всей взаимодействующей системы наиболее информативным является анализ данных энергетических составляющих потока, поскольку позволяет привести набор клинических показателей к единому знаменателю. В эксперименте были рассчитаны основные энергии потерь потока при различных режимах работы. В качестве референсного значения была использована энергия, формируемая приводом пульс-дубликатора, имитирующим сокращение левого желудочка. Графическое представление распределения с использованием логарифмической шкалы позволило наглядно отобразить вклад энергии каждого типа: наибольшие потери происходили в систолическую фазу, при этом диастолические потери на один и два порядка ниже (рис. 8). Примечательно, что аналогичное

Рис. 8. Энергетическое описание гидродинамической функции прототипа в сравнении с контролем

распределение наблюдали и для контрольного образца. Исходя из этого можно предположить, что основным фактором, обуславливающим данный эффект, является конструктивная особенность стента, в частности искусственный конструктивный «стеноз» на выходе камеры левого желудочка.

На основании полученных данных, исходя из энергии сокращения желудочка и полезной энергии, коэффициент полезного действия прототипа составил 0,810 (против 0,807 в контроле). Стоит отметить, что если рассматривать полученные показатели в качестве истинных значений, потери энергии на аортальном клапане в 20 % не сопоставимы с гидравлическим сопротивлением в случае тяжелого аортального стеноза [17]. С учетом того, что гемодинамическая эффективность референсного биопротеза подтверждена клиническими данными, полученные результаты подтверждают состоятельность разработанного протеза.

Заключение

Настоящая работа демонстрирует практическую возможность изготовления прототипа транскатетерного биопротеза клапана аорты на основе каркаса из никелида титана, имеющего гидродинамические показатели, сопоставимые с используемыми в клинике биопротезами с бесшовным способом фиксации. Тем не менее оценка возможности прикладного клинического применения выбранной конструкции требует дальнейших исследований в области циклостойкости, ее биологической совместимости и углубленного изучения в *in vivo* экспериментах, однако полученные результаты и использованные методы оценки могут быть полезны в создании новых транскатетерных биопротезов клапанов сердца.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Lefèvre T., Kappetein A. P., Wolner E., Nataf P., Thomas M., Schächinger V. et al. PARTNER EU Investigator Group. One year follow-up of the multi-centre European PARTNER transcatheter heart valve study. *Eur. Heart. J.* 2011; 32 (2): 148–157. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq427.
2. Piazza N., Grube E., Gerckens U., den Heijer P., Linke A., Luha O. et al. Procedural and 30-day outcomes following transcatheter aortic valve implantation using the third generation (18 Fr) corevalve revalving system: results from the multicentre, expanded evaluation registry 1-year following CE mark approval. *EuroIntervention.* 2008; 4 (2): 242–249.
3. Bosmans J. M., Kefer J., De Bruyne B., Herijgers P., Dubois C., Legrand V. et al. Belgian TAVI Registry Participants. Procedural, 30-day and one year outcome following CoreValve or Edwards transcatheter aortic valve implantation: results of the Belgian national registry. *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* 2011; 12 (5): 762–767. DOI: 10.1510/icvts.2010.253773.

4. Grube E., Buellesfeld L., Mueller R., Sauren B., Zickmann B., Nair D. et al. Progress and current status of percutaneous aortic valve replacement: results of three device generations of the CoreValve Revalving system. *Circ. Cardiovasc. Interv.* 2008; 1 (3): 167–175. DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.108.819839.

5. Weber A., Nouredine H., Englberger L., Dick F., Gahl B., Aymard T. et al. Ten-year comparison of pericardial tissue valves versus mechanical prostheses for aortic valve replacement in patients younger than 60 years of age. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2012; 144 (5): 1075–1083. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2012.01.024.

6. Исаева И. В., Ковалёва Е. Е., Савелов Е. А., Арабаджян И. С., Крюков В. А., Иоселиани Д. Г. Оригинальный минимально инвазивный ретроперитонеальный доступ к подвздошной артерии для транскатетерной имплантации аортального клапана. *Международный журнал интервенционной кардиоангиологии.* 2015; 40: 14–20.

- Isaev I. V., Kovalev E. E., Savelov E. A., Arabajyan I. S., Kryukov V. A., Ioseliani D. G. The original minimally invasive retroperitoneal approach to the iliac artery for transcatheter aortic valve implantation. *International Journal of interventional cardiology.* 2015; 40: 14–20. [In Russ.].

7. Имаев Т. Э., Комлев А. Е., Акчурун Р. С. Транскатетерная имплантация аортального клапана. Состояние проблемы, перспективы в России. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2015; 1 (11): 53–59.

- Imaev T. E., Komlev A. E., Akchurin R. S. Transcatheter aortic valve implantation. Status Problems and Prospects in Russia. *Rational pharmacotherapy in cardiology.* 2015; 1 (11): 53–59. DOI: 10.20996/1819-6446-2015-11-1-53-59. [In Russ.].

8. Овчаренко Е. А., Клышников К. Ю., Глушкова Т. В., Нуштаев Д. В., Кудрявцева Ю. А., Саврасов Г. В. Выбор ксеноперикардального лоскута для створчатого аппарата транскатетерных биопротезов клапанов сердца. *Медицинская техника.* 2015; 5: 1–4.

- Ovcharenko E. A., Klyshnikov K. Yu., Glushkova T. V., Nushtaev D. V., Kudryavtseva Yu. A., Savrasov G. V. The choosing of the xenopericardial patch for transcatheter heart valve. *Medical equipment.* 2015; 5: 1–4. [In Russ.].

9. Овчаренко Е. А., Клышников К. Ю., Нуштаев Д. В., Саврасов Г. В., Кудрявцева Ю. А., Барбараш Л. С. Исследование геометрии тубулярного створчатого аппарата протеза клапана аорты методом конечных элементов. *Биофизика.* 2015; 60 (5): 1000–1009.

- Ovcharenko E. A., Klyshnikov K. Yu., Nushtaev D. V., Savrasov G. V., Kudryavtseva Yu. A., Barbarash L. S. Research of tubular geometry leaflet apparatus of the aortic valve prosthesis via finite element method. *Biophysics.* 2015; 60 (5): 1000–1009. [In Russ.].

10. Овчаренко Е. А., Клышников К. Ю., Саврасов Г. В., Нуштаев Д. В., Кудрявцева Ю. А. Выбор дизайна каркаса транскатетерного протеза клапана аорты на основе метода конечных элементов. *Компьютерные исследования и моделирование.* 2015; 7 (4): 909–922.

- Ovcharenko E. A., Klyshnikov K. Yu., Savrasov G. V., Nushtaev D. V., Kudryavtseva Yu. A. Selecting the design framework of transcatheter aortic valve prosthesis based on the finite element method. *Computer studies and modeling.* 2015; 7 (4): 909–922. [In Russ.].

11. Kalejs M., von Segesser L. K. Rapid prototyping of compliant human aortic roots for assessment of valved stents.

Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg. 2009; 8 (2): 182–186. DOI: 10.1510/icvts.2008.194134.

12. *Ovcharenko E. A., Klyshnikov K. Yu., Vlad A. R., Sizova I. N., Kokov A. N., Nushtaev D. V., Yuzhalin A. E. et al.* Computer-aided design of the human aortic root. *Comput. Biol. Med.* 2014; 54: 109–115. DOI: 10.1016/j.compbiomed.2014.08.023. [In Russ.].

13. *Овчаренко Е. А., Клышников К. Ю., Журавлева И. Ю.* Зависимость гидродинамических показателей биопротеза «3F Enable» от степени деформации каркаса. *Клиническая физиология кровообращения.* 2014; 2: 41–47.

Ovcharenko E. A., Klyshnikov K. Yu., Zhuravleva I. Yu. The dependence of the hydrodynamic performance of the prosthesis «3F Enable» on the degree of deformation of the frame. *Clinical Physiology of blood circulation.* 2014; 2: 41–47. [In Russ.].

14. *Folliguet T. A., Laborde F., Zannis K., Ghorayeb G., Haverich A., Shrestha M.* Sutureless pericardial aortic valve

replacement: results of two European centers. *Ann. Thorac. Surg.* 2012; 93 (5): 1483–1488. DOI: 10.1016/j.athoracsurg.2012.01.071.

15. *Takagi K., Latib A., Al-Lamee R., Mussardo M., Montorfano M., Maisano F. et al.* Predictors of moderate-to-severe paravalvular aortic regurgitation immediately after CoreValve implantation and the impact of postdilatation. *Catheter Cardiovasc. Interv.* 2011; 78 (3): 432–443. DOI: 10.1002/ccd.23003.

16. *Arri S. S., Poliacikova P., Hildick-Smith D.* Percutaneous paravalvular leak closure for symptomatic aortic regurgitation after CoreValve transcatheter aortic valve implantation. *Catheter Cardiovasc. Interv.* 2015; 85 (4): 657–664. DOI: 10.1002/ccd.25730.

17. *Pibarot P., Garcia D., Dumesnil J. G.* Energy loss index in aortic stenosis: from fluid mechanics concept to clinical application. *Circulation.* 2013; 127 (10): 1101–1104. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001130.

Статья поступила 01.04.2016

Для корреспонденции:

Клышников Кирилл Юрьевич

Адрес: 650002, г. Кемерово,

Сосновый бульвар, 6

Тел. 8 (3842) 64-45-27

E-mail: klyshnikovk@gmail.com

For correspondence:

Klyshnikov Kirill

Address: 6, Sosnoviy blvd., Kemerovo,

650002, Russian Federation

Tel. +7 (3842) 64-45-27

E-mail: klyshnikovk@gmail.com