

Экспериментальное определение нормализованного индекса гемолиза для имплантируемого педиатрического роторного насоса крови «Спутник»

Аннотация

В данной статье описывается процедура проведения гемолитических исследований имплантируемого педиатрического роторного насоса крови «Спутник» (ИПРНК «Спутник»). В ходе проведения исследований была выполнена серия из пяти экспериментов с целью оценки нормализованного индекса гемолиза (N.I.H) для ИПРНК «Спутник». Был получен уровень N.I.H ($0,0099 \pm 0,0015$) г/100 л.

Введение

Определение гемолиза необходимо как для оценки работы устройства в клинических условиях в качестве компонента обычного клинического мониторинга, так и для сравнительной оценки различных устройств с целью проверки соответствия медицинского устройства международным стандартам для газообменных медицинских устройств, контактирующих с кровью.

Индекс гемолиза – это оценка количества свободного гемоглобина в плазме, высвобождающегося при прохождении определенного объема крови через экстракорпоральный контур. Считалось, что этот показатель не подходит для оценки гемолиза при использовании небольших насосов с малым первичным объемом, поскольку одинаковый объем крови проходит через каждый компонент контура более часто, чем в случае использования больших насосов. Для решения этой проблемы был введен индекс травмы. Он представляет собой отношение концентрации свободного гемоглобина к числу прохождений отдельно взятой клетки крови через экстракорпоральный контур. Позже стали отдавать предпочтение нормализованному индексу образования свободного гемоглобина в плазме.

Необходимость проведения гемолитических исследований обусловлена тем, что при использовании насоса вспомогательного кровообращения для левого желудочка сердца происходит процесс разрушения эритроцитов (гемолиз) крови. Понимание этого процесса позволит установить степень воздействия насоса на кровь, а также определить степень травмы крови.

Основными параметрами, которые характеризуют степень гемолиза крови, являются относительный гемолиз крови (δ) и нормализованный индекс гемолиза [1]. Относительный гемолиз характеризует степень разрушения эритроцитов, в результате чего гемоглобин попадает в плазму крови.

Нормализованный индекс гемолиза характеризует степень свободного гемоглобина в плазме (на 100 л перекаченной крови) с учетом гематокрита крови, скорости потока крови и времени циркуляции.

В статье описан процесс проведения гемолитических испытаний и анализ полученных значений для относительного гемолиза и нормализованного индекса гемолиза.

Материалы и методы

Основываясь на работах [2]–[5], был разработан ИПРНК «Спутник».

Принципиальная конструктивная схема состоит из следующих элементов: неподвижная проточная трубка, в которой размещаются основные узлы ИПРНК «Спутник»; неподвижный спрямляющий аппарат на входе; импеллер с расположенным внутри магнитом, вращающийся со скоростью несколько тысяч оборотов в минуту; неподвижный диффузор на выходе. Спрямляющий аппарат имеет три лопатки, расположенные под углом 120° относительно друг друга. Основное предназначение спрямляющего аппарата заключается в направлении по-

тока на лопатки импеллера с целью минимизации его завихрений до входа на импеллер. Импеллер с тремя лопатками направляет поток на три стационарные лопатки диффузора, закрученные в противоположную сторону. Спрямляющий аппарат и диффузор также являются подшипниками, между которыми крепится единственная вращающаяся часть насоса – импеллер [5].

Для проведения гемолитических испытаний был собран испытательный стенд согласно стандартам [1]. Стенд состоял из лабораторного стола с ванной объемом 50 л (АВАТ ТС-100; ОАО «Чувашторгтехника», Чебоксары, Россия), термостата TW 2.02 («ELMI Ltd.», Рига, Латвия), закрытого венозного резервуара объемом 400 мл («Terumo Corporation», Токио, Япония), гибких трубок из поливинилхлорида (OD 3/4" ID 1/2"; OD 11/16" ID 1/2"; OD 1/2" ID 3/8" производства «TYGON» E-3603; Иль-де-Франс, Франция), переходников 3/8"-1/2"-LL (luer lock) в количестве 4 шт. («Terumo Corporation», Токио, Япония), трехходовых кранов в количестве 4 шт. («Terumo Corporation», Токио, Япония), регулируемых винтовых дросселей в количестве 2 шт., ИПРНК «Спутник», модуля измерения давления «Ангиотон-4К» с блоком питания («БИОСОФТ-М», Москва, Россия), датчиков измерения давления «TruWave Edwards Lifesciences» с кабелями подключения (2 шт.), ультразвукового датчика расхода (ME11PXL349 Clamp-on Tubing Flowsensors; «Transonic Systems Inc.», Итака, Нью-Йорк, США), многоканального терминала T402 (Multi-Channel Research Console; «Transonic Systems Inc.», Итака, Нью-Йорк, США). На рис. 1 представлена схема стенда.

В соответствии со стандартами [6] в эксперименте использовалась донорская кровь человека с уровнем гематокрита 30 %; данный параметр измеряли сразу после забора крови. Если уровень гематокрита донорской крови не соответствовал требованиям стандартов [6], то в кровь добавляли 0,9%-ный физраствор NaCl и уровень гематокрита доводили до требуемого (30 %). Время между забором крови и гемолитическими испытаниями составляло не более 1 ч.

Во время эксперимента забор крови осуществлялся в 7 этапов. Интервалы между этапами забора крови составляли 60 мин. Первый этап забора крови начинался через 5 мин после выхода стенда на рабочий режим. Таким образом, было взято 14 образцов для исследований (7 образцов из контура и 7 образцов из контрольного резервуара). Во время первого забора крови дополнительный образец крови из контрольного резервуара подвергали заморозке в холодильнике при температуре 0°C .

При каждом заборе крови из контура незначительный объем крови (0,5 мл) сливали. Данная операция проводилась для того, чтобы избежать застоявшейся в трехходовом кране крови. После этого осуществляли забор крови непосредственно для исследования в объеме 2 мл. Кровь из шприца переливали в пробирку. Каждую пробирку закрывали и подписывали с указанием времени и места забора крови (контур или контрольный резервуар). Пробирки с образцами крови уста-

навливали на подставку и помещали в холодильник при температуре +4 °С.

Для формирования устойчивого слоя плазмы крови пробирки выдерживали в холодильнике не менее 6 ч.

Измерение уровня свободного гемоглобина осуществляли посредством спектрофотометра (Thermo Scientific «GENESYS 10S UV-Vis» Spectrophotometer; «Thermo Fisher Scientific», Уолтем, Массачусетс, США). Исследованию на спектрофотометре подвергались 15 образцов крови: 7 образцов, взятых из контура; 7 образцов, взятых из контрольного резервуара и 1 образец, который был подвергнут полной заморозке и разморозке.

Результаты и выводы

В ходе проведенных исследований были получены данные об оптической плотности образцов плазмы, изменяющейся с течением времени (рис. 2). Измерение спектров проводилось в диапазоне 300...700 нм с шагом 0,2 нм.

Основываясь на полученных данных об оптической плотности плазмы крови на длине волны $\lambda = 540$ нм, был определен уровень гемолиза крови для каждого из 7 этапов забора крови из контура. В проведенных расчетах учитывался самогемолиз – процесс естественного непрерывно происходящего

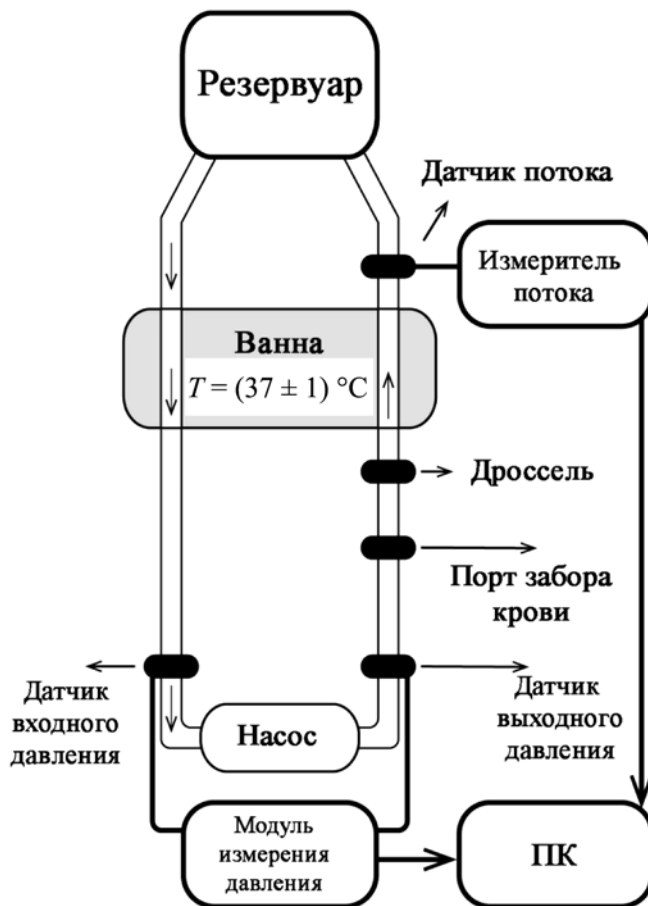


Рис. 1. Схема стенда

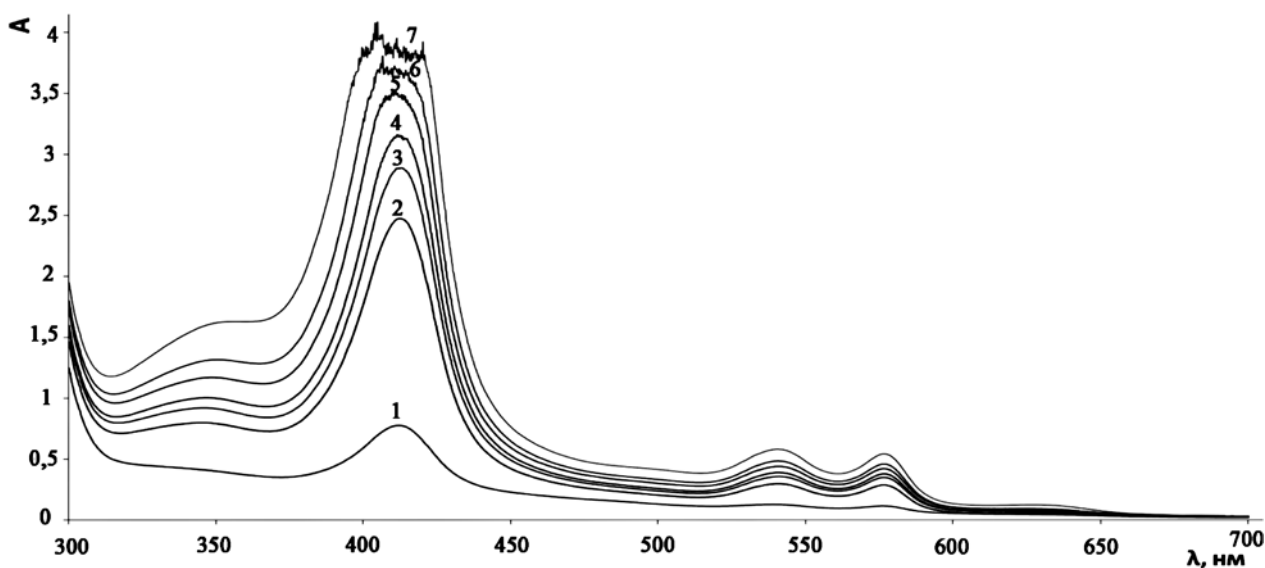


Рис. 2. Оптические плотности образцов плазмы: кривая 1 – оптическая плотность образца плазмы крови со временем забора через 5 мин после начала испытаний; кривая 7 – оптическая плотность образца плазмы крови со временем забора через 360 мин после начала испытаний

гемолиза крови. Для учета самогемолиза использовались данные, полученные по результатам исследований образцов из контрольного резервуара.

Относительная величина гемолиза δ (г-%) рассчитывалась по формуле

$$\delta = \frac{A_o - A_k}{A_{ne} - A_k} \cdot 100 \%, \quad (1)$$

где A_o – оптическая плотность плазмы крови исследуемого образца (забор из контура) на длине волны $\lambda = 540$ нм; A_k – оптическая плотность плазмы крови контрольного образца (забор из контрольного резервуара, учет самогемолиза) на длине волны $\lambda = 540$ нм; A_{ne} – оптическая плотность плазмы крови при полном гемолизе крови (замороженная и размороженная кровь) на длине волны $\lambda = 540$ нм.

Для последующих расчетов брались среднеарифметические значения показаний оптических плотностей в диапазоне 539...541 нм с шагом 0,2 нм. Среднее значение оптической плотности образца плазмы крови при полном гемолизе составило $A_{ne} = 7,033993$.

На основе полученных данных об оптических плотностях плазмы крови и формулы (1) рассчитали значения относительной величины гемолиза δ (г-%) (рис. 3).

Из рис. 3 видно, как меняется относительная величина гемолиза δ (г/л) во время проведения эксперимента.

На основе относительной величины гемолиза δ (г/л) был проведен расчет нормализованного индекса гемолиза $N.I.H.$ (г/100-л) для каждого из 7 этапов забора крови из контура.

Нормализованный индекс гемолиза рассчитывался по формуле

$$N.I.H. = \delta \cdot V \cdot \frac{100 - Ht}{Q \cdot T}, \quad (2)$$

где δ – относительная величина гемолиза, г/л; V – суммарный объем крови в контуре, л; Ht – уровень гематокрита, %; Q – скорость потока крови в контуре, л/мин; T – время между этапами забора образцов крови, мин.

В проведенных исследованиях использовался объем крови, равный 0,5 л, скорость потока крови в контуре равнялась 5 л/мин. В результате в ходе проведения исследований был получен уровень $N.I.H.$ ($0,0099 \pm 0,0015$) г/100 л. Данный уровень ниже допустимого уровня гемоглобина в крови [7], однако яв-

ляется достаточно высоким, что требует проведения дальнейших исследований ИПРНК «Спутник». Также следует отметить, что исследования проводились при скорости потока крови 5 л/мин, что значительно превышает средний кровоток у педиатрических пациентов. Снижение скорости потока крови в контуре потенциально может способствовать снижению уровня разрушения форменных элементов крови во время гемолитических исследований.

Заключение

Полученные в ходе проведения исследования результаты показывают, что уровень гемолиза ИПРНК «Спутник» не превышает допустимых значений.

Полученные в ходе выполнения результаты будут использованы для дальнейших исследований по разработке, изготовлению, проведению испытаний *in vitro* и *in vivo* ИПРНК «Спутник» с целью обеспечения педиатрической кардиохирургии эффективным средством борьбы с острыми формами сердечной недостаточности.

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства образования и науки РФ (ФЦП «Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития научно-технологического комплекса России на 2014-2020 годы»); соглашение № 14.607.21.0113 от 22 сентября 2015 г.; уникальный идентификатор проекта RFMEFI60715X0113.

Список литературы:

1. ASTM F1841-97 Standard Practice for Assessment of Hemolysis in Continuous Flow Blood Pumps. 2005.
2. Петухов Д.С., Селищев С.В., Тельшев Д.В. Развитие аппаратов вспомогательного кровообращения левого желудочка сердца как наиболее эффективный способ лечения острой сердечной недостаточности // Медицинская техника. 2014. № 6. PP. 37-39.
3. Selishchev S., Telyshev D. Ventricular assist device Sputnik: Description, technical features and characteristics // Trends in Biomaterials and Artificial Organs. 2015. Vol. 29. № 3. PP. 207-210.
4. Selishchev S.V., Telyshev D.V. Optimization of the Sputnik-VAD design // The International Journal of Artificial Organs. 2016 (в печати).

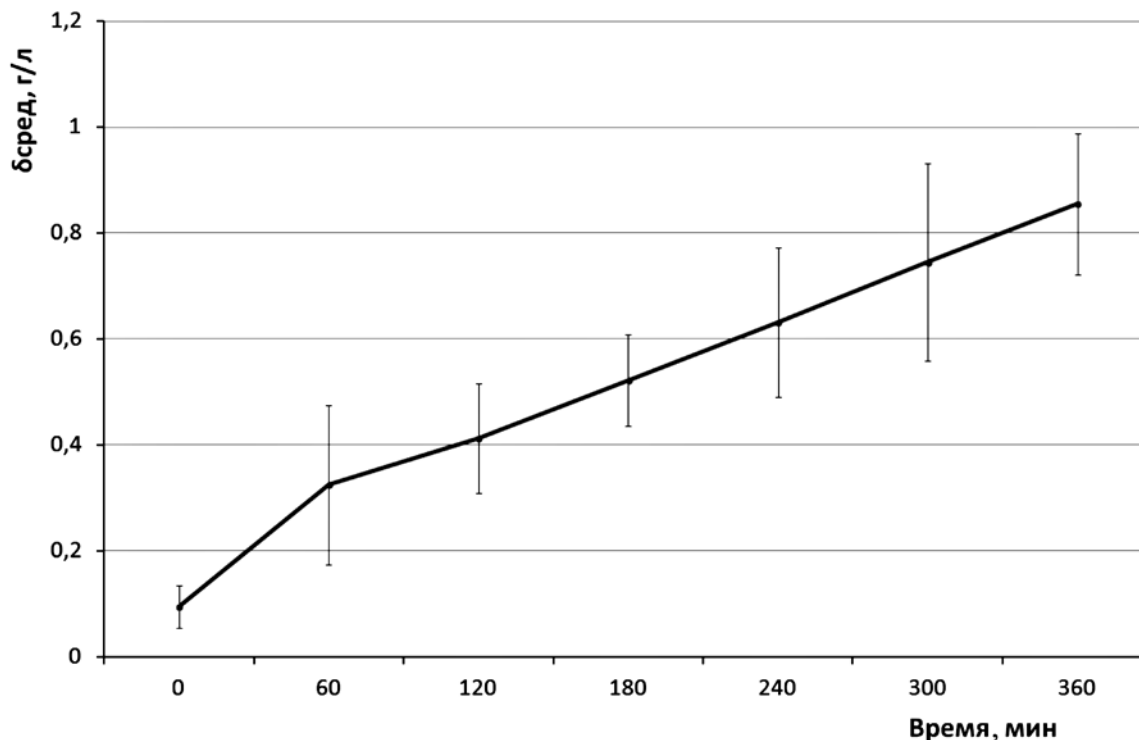


Рис. 3. Относительная величина гемолиза на пяти экспериментах с учетом погрешности

5. Денисов М.В., Селищев С.В., Тельшев Д.В., Фролова Е.А. Разработка медико-технических требований и моделирование расходно-напорных характеристик педиатрического роторного насоса крови «Спутник» // Медицинская техника. 2016. № 5. С. 5-8.
6. ASTM Standards F1830 Standard Practice for Selection of Blood for in vitro Evaluation of Blood Pumps.
7. Nose Y. Design and Development Strategy for Rotary Blood Pump // Artificial Organs. 1997. Vol. 22. № 6. PP. 438-446.

Лео Антонович Бокерия,
академик РАН,
директор,
ФГБУ «НЦССХ им. А.Н. Бакулева» МЗ РФ,
Ольга Леонидовна Бокерия,
д-р мед. наук, профессор,
зам. заведующего по лечебной
и научной работе,
отделение хирургического лечения
интерактивной патологии,
ФГБУ «НЦССХ им. А.Н. Бакулева» МЗ РФ,
г. Москва,

Сергей Васильевич Селищев,
д-р физ.-мат. наук, профессор,
зав. кафедрой,
Дмитрий Викторович Тельшев,
канд. техн. наук, доцент,
кафедра биомедицинских систем,
Национальный исследовательский университет «МИЭТ»,
г. Москва, г. Зеленоград,
Татьяна Георгиевна Ле,
мл. научный сотрудник,
Анна Сергеевна Сатюкова,
мл. научный сотрудник,
Владимир Александрович Шварц,
канд. мед. наук, мл. научный сотрудник,
Людмила Александровна Глушко,
канд. мед. наук, мл. научный сотрудник,
отделение хирургического лечения
интерактивной патологии,
ФГБУ «НЦССХ им. А.Н. Бакулева» МЗ РФ,
г. Москва,
e-mail: tanya_co@mail.ru

Д.В. Тельшев, М.В. Денисов, С.В. Селищев

Влияние геометрии ротора на расходно-напорные характеристики имплантируемого педиатрического насоса крови «Спутник»

Аннотация

В данной статье приведены результаты исследования влияния геометрии ротора на расходно-напорные характеристики на примере имплантируемого педиатрического роторного насоса крови «Спутник» (ИПРНК «Спутник»). Были проведены расчеты чувствительности к нагрузке ИПРНК «Спутник» в зависимости от изменения входных углов лопаток импеллера и диффузора. Получены параметры гидравлического КПД для каждой из выбранных конструкций. Рассчитаны касательные напряжения для каждой из выбранных конструкций.

Проведенные исследования показали, что изменение входных углов лопаток импеллера и диффузора оказывает значительное влияние на чувствительность насоса к нагрузке; так, в ходе проведенных исследований удалось добиться почти двукратного увеличения данного параметра (от 0,03420 до 0,05957 л·мин⁻¹·мм рт. ст.⁻¹).

Введение

Сердечная недостаточность является одной из основных причин смертности, как в России, так и за рубежом. Ежегодно в мире диагностируется около 1 млн новых случаев сердечной недостаточности [1]. При развитии острой формы сердечной недостаточности требуется пересадка донорского сердца, поскольку медикаментозное лечение не приносит должного результата.

Ежегодно в мире пересаживают около 3000 донорских сердец, данная цифра остается неизменной на протяжении последних нескольких лет. Так, в США ежегодно пересаживают около 2000 донорских сердец, в России эта цифра достигает 100 трансплантаций ежегодно [2]. Поскольку увеличение количества донорских сердец не представляется возможным в краткосрочной перспективе, широкое распространение в последнее десятилетие получили системы вспомогательного кровообращения (СВК), призванные заместить механическую функцию сердца по перекачиванию крови [3], [4]. Выживаемость пациентов с использованием СВК достигла 70 % в течение первых двух лет после имплантации [5].

Развитие современных технологий, методов проектирования и прототипирования позволило значительно уменьшить массогабаритные параметры современных СВК [1], [6]. Миниатюризация СВК позволяет снизить инвазивность процедуры имплантации и расширяет возможности применения СВК для пациентов с площадью грудной клетки менее 1,5 м².

Использование СВК в педиатрической кардиохирургии позволит значительно повысить выживаемость пациентов с острой сердечной недостаточностью, особенно это актуально в России, где практически отсутствует детская трансплантация сердца. Результаты, представленные в данной статье, направлены на оптимизацию проточной части ИПРНК «Спутник» с целью увеличения чувствительности СВК к нагрузке.

Материалы и методы

Теоретическое выражение для статической расходной характеристики осевых насосов записывается, согласно [7], в следующем виде:

$$H_e = \frac{u}{g} \left(u - \frac{Q_e}{A_2} \cdot \cot \beta^2 \right) \quad (1)$$

где H_e – эйлеров гидростатический напор; Q_e – поток через насос; u – периферическая скорость ротора; A_2 – эффективная площадь выходного отверстия; β^2 – угол лопатки на выходе насоса.

Из данного выражения следует, что расходно-напорная характеристика, выражающаяся в зависимости гидравлического напора H от потока через насос Q , определяется геометрией насоса, что подтверждается в [8]. Форма расходно-напорной характеристики оказывает непосредственное влияние на пред- и постнагрузку [9]-[11]. Увеличение чувствительности к преднагрузке у СВК может играть важную роль в разгрузке