

ТЕОРИЯ И КОНСТРУИРОВАНИЕ

*Е.А. Овчаренко, К.Ю. Клышников, Т.В. Глушкова,
Д.В. Нуштаев, Ю.А. Кудрявцева, Г.В. Саврасов*

Выбор ксеноперикардального лоскута для створчатого аппарата транскатетерных биопротезов клапанов сердца

Аннотация

Настоящая статья представляет анализ образцов коммерческих и некоммерческих ксеноперикардальных лоскутов различного происхождения и обработки. В качестве методов анализа использованы натуральный тест одноосного растяжения материала для оценки особенностей физико-механических свойств образцов и компьютерное моделирование методом конечных элементов для оценки степени сжатия исследуемых объектов. Анализ полученных результатов проводили с точки зрения потенциала выбранных перикардальных лоскутов в качестве створчатого аппарата транскатетерного протеза клапана сердца.

Введение

Малоинвазивное протезирование клапана аорты, в частности транскатетерным способом, становится наиболее востребованным методом лечения аортального стеноза. Этому способствуют как общая тенденция старения населения в мире, так и высокая клиническая [1] и экономическая [2] эффективность данного подхода. В то же время, с позиции оценки долговечности и надежности, транскатетерные протезы во многом проигрывают классическим каркасным биопротезам, отдельные представители которых насчитывают более чем двадцатилетний опыт клинического применения [3].

Створчатый аппарат современных биопротезов клапана аорты в основном изготавливают из свиного перикарда или перикарда крупного рогатого скота (КРС). Последний обладает более высокой прочностью и большей доказательной базой на основе опыта использования в конструкции «классических» каркасных биопротезов [4]. С другой стороны, свиной перикард за счет существенно меньшей толщины используют в большинстве конструкций транскатетерных биопротезов [5], поскольку способность створчатого аппарата к сжатию является одним из лимитирующих факторов диаметра доставочной системы. Согласно современным исследованиям, оба типа перикарда подходят для малоинвазивных клапанов с точки зрения морфологии, тромбогенности и физико-механических характеристик [6]. Тем не менее вопрос выбора типа перикарда остается открытым ввиду отсутствия исследований в сравнительном аспекте долговечности биоматериала и способности его к сжатию [6]. Последнее представляет собой наибольший интерес, поскольку оказывает влияние не только на конечный диаметр системы доставки, но и на долговечность створчатого аппарата: согласно литературным данным, упаковка протеза в катетер малого диаметра повреждает коллагеновые волокна и потенциально может приводить к ускорению деградации материала под действие знакопеременных нагрузок [7].

На функциональные свойства створчатого аппарата биопротеза, помимо типа перикардального лоскута из которого он изготовлен, значительное влияние оказывает и способ консервации биоматериала. Основным консервантом на сегодняшний день является глутаровый альдегид (ГА), образующий прочные межструктурные химические соединения в местах расположения основных и гидроксильных групп коллагена. Однако остаются актуальными альтернативные способы консервации перикарда, например эпоксисоединениями, изначально обладающими резистентностью к кальцификации, в частности диглицидиловым эфиром этиленгликоля (ДЭЭ) [8]. В настоящее время отсутствует опыт применения ДЭЭ перикарда в составе малоинвазивных биопротезов, что, вкупе с иными свойствами биоматериала, подчеркивает актуальность исследования возможности его использования для транскатетерных клапанов.

В настоящей статье приведен сравнительный анализ физико-механических характеристик и результатов численного моделирования сжатия ксеноперикарда различного происхождения и разных способов консервации.

Материал и методы

Исследованию были подвергнуты перикардальные лоскуты КРС, консервированные ГА, предназначенные для клинического использования: «БиоЛаб-ПП» – образец А (НЦССХ им. Н.А. Бакулева, г. Москва) и «Кардиоплант КП/Т» – образец В (ООО «Кардиоплант», г. Пенза). Также в исследование были включены лоскуты перикарда КРС, обработанного ДЭЭ: «КемПериплас-Нео» – образец С (ЗАО «НеоКор», г. Кемерово) и свиной перикардальный ГА-лоскут «Vascutek» – образец D («Vascutek Terumo», Великобритания). Специально для исследования были изготовлены экспериментальные образцы свиного перикардального лоскута консервированного ГА и ДЭЭ (образцы Е и F соответственно).

Механические свойства ксеноперикардальных лоскутов оценивали методом одноосного растяжения 10 фрагментов

каждого из исследуемых образцов на универсальной испытательной машине «Zwick/roell»-2.5N («Zwick GmbH & Co. KG», Германия) с датчиком 50 Н в соответствии с ГОСТ 270-75. Образцы для исследования вырубали с учетом ориентации коллагеновых волокон, которую определяли с помощью метода конфокальной лазерной сканирующей микроскопии (CLSM) [9] на установке LSM 700 («Carl Zeiss Microscopy GmbH», Germany): исследуемый лоскут помещали на предметный столик микроскопа, после чего в программе «LSM Software ZEN 2012» визуально определяли 10 участков ксеноперикарда с одинаковым направлением волокон коллагена. Сканирование проводили при следующем режиме: длина волны лазера – 488 нм; размер рабочего участка – 320 х 320 мкм; глубина слоя – 64 мкм. Изготовление образцов осуществляли таким образом, чтобы волокна коллагена были ориентированы вдоль рабочего участка образца. Показано, что ориентация волокон ассоциирована с механическими характеристиками перикарда [10], которые, в свою очередь, определяют циклоустойкость и напряженно-деформированное состояние створок в целом – продольно ориентированные волокна в окружном направлении створки увеличивают ее жесткость, за счет чего снижается максимальное напряжение образца [11]. Предел прочности материала оценивали по максимальному напряжению при растяжении (в мегапаскалях), эластичность – по относительному удлинению, скорректированному с учетом характера разрушения образцов (процентах), модуль Юнга (в мегапаскалях) определяли в диапазонах малых деформаций (порядок сопоставим с физиологической нагрузкой) и исходя из предела прочности. Для измерения толщины фрагментов образцов использовали толщиномер с измерительным усилием не более 1,5 Н.

Моделирование кримпирования ксеноперикардiallyного створчатого аппарата было выполнено методом конечных элементов в комплексе инженерного анализа «ABAQUS/CAE» («Dassault Systems», Франция). Объект для исследования представлял собой двумерную модель тубулярного створчатого аппарата с внешним диаметром 22 мм. Поскольку при радиальном сжатии биоматериала основная деформация тела происходит в плоскости сечения, в работе использовали двумерную постановку моделирования и изотропную характеристику материала. Также в исследовании не включали опорный каркас потенциального протеза и центральный катетер для проводника. Данная синтетическая постановка эксперимента не является точной моделью сжатия клапанного аппарата биопротеза в систему доставки, однако позволяет оценить особенности реакции биоматериала на сжатие в сравнительном аспекте в зависимости от его происхождения и обработки.

Исследование осуществляли в два последовательных этапа: 1) предварительная нагрузка; 2) радиальное сжатие. Для первого этапа использовали ограничение от перемещения относительно всех степеней свободы узлов модели, соответствующих комиссуральным стойкам, при этом задавали радиальное перемещение 10 мм для центральной точки створки. Вторым этапом осуществляли путем сжатия полученной модели балочным телом, которому было задано радиальное перемещение до конечного диаметра 5 мм. В ходе эксперимента оценивали наибольшее и наименьшее значения показателя главной логарифмической деформации и главного напряжения, напряжение по Мизесу, радиальную силу при максимально возможном сжатии, площадь самоконтакта. В случае, если не удавалось достичь целевого диаметра 5 мм при сжатии, отмечали конечный диаметр.

Результаты и обсуждение

По результатам испытаний на разрыв наименьшим модулем упругости в диапазоне малых деформаций обладал экспериментальный свиной ГА-перикард (образец Е), однако при переходе к большим значениям его жесткость возрастала и достигала значений, сопоставимых с другими образцами, в частности А и С. Для экспериментального свиного ДЭЭ перикарда (образец F) наблюдали обратную зависимость: с увеличением деформации происходило снижение модуля упругости, причем в пределах максимального напряжения данный

образец имел минимальную жесткость из представленных образцов ($p < 0,05$). Анализ показателя предельной силы до разрушения продемонстрировал относительно низкую прочность для всех вариантов свиного перикарда ($p < 0,05$), причем минимальное значение было получено для ДЭЭ способа консервации (образец F) – 2,75 Н (квартили: 2,39...3,57 Н; min: 2,8 Н; max: 4,74 Н). Для ГА-перикарда данный показатель составил 6,01 Н (квартили: 3,50...8,23 Н; min: 2,88 Н; max: 9,5 Н) (образец Е) и 3,39 Н (квартили: 2,90...3,87 Н; min: 1,99 Н; max: 5,00 Н) (образец D). Для сравнения: аналогичные показатели образцов перикарда КРС находились в пределах от 11,40 (квартили: 9,48...14,70 Н; min: 6,61 Н; max: 19,60 Н) (образец С); 11,8 Н (квартили: 10,7...12,6 Н; min: 8,55 Н; max: 14,6 Н) (образец В) до 12,45 Н (квартили: 9,93...18,20 Н; min: 5,00 Н; max: 19,80 Н) (образец А). Следует отметить, что именно различие данного показателя следует рассматривать в качестве основного критерия прочности биоматериала, поскольку он отражает интегральную оценку механических свойств и толщин перикарда. Согласно проведенному исследованию, широкая вариативность толщины перикарда – от 0,12 (квартили: 0,1...0,13 мм; min: 0,09 мм; max: 0,20 мм) до 0,49 мм (квартили: 0,43...0,55 мм; min: 0,34 мм; max: 0,60 мм) – также обуславливала различия прочности: при статистическом сравнении групп свиного и КРС-перикарда, последний имел достоверно большую толщину ($p < 0,05$). Однако в случае попарного сравнения толщин образцов В – F и В – Е не было выявлено достоверных различий ($p = 0,27$; $p = 0,34$).

Литературные данные подтверждают различие механических свойств биоматериала от видового происхождения в пользу КРС-перикарда [6], в то же время полученные данные свидетельствуют о подобных различиях и при сравнении способов консервации. Так, самым прочным по результатам исследования следует считать биоматериал, обработанный ГА: максимальным пределом прочности обладал среди свиных перикардов образец D, среди КРС – образец В. При этом свиной ДЭЭ-перикардiallyный лоскут достоверно отличался от аналогичных ГА-лоскутов по данному показателю ($p < 0,05$), однако в группе КРС-перикардов не было установлено подобной однозначной зависимости – образцы А и С достоверно не различались ($p = 0,65$).

Наибольшее относительное удлинение в эксперименте продемонстрировали перикардiallyные лоскуты КРС, обработанные ДЭЭ (образец С), и экспериментальный свиной перикард, обработанный ГА (образец Е) ($p < 0,05$). Свиной ДЭЭ (образец F) и один из образцов КРС ГА (образец А) перикарда занимали промежуточное положение по относительному удлинению, в то время как по результатам исследования образцы В и D оказались наименее способны к растяжению: их относительное удлинение при растяжении было меньше данного показателя других исследуемых образцов более чем в 2 раза ($p < 0,05$).

Анализ физико-механических характеристик образцов в ходе одноосевого теста продемонстрировал нелинейный характер зависимости «напряжение – деформация», вследствие чего реальное механическое поведение не соответствовало линейной аппроксимации и, как следствие, не может быть охарактеризовано в полной мере лишь модулем упругости. По результатам исследования были построены редуцированные полиномиальные функции для каждого из образцов перикардiallyного лоскута на основе кубической аппроксимации полученных кривых. На представленных графиках (рис. 1), отражающих механическое поведение материала соотношением напряжения к растяжению, можно выделить два диапазона, на которых сохранен закон Гука. Первый диапазон – это когда малое нагружение вызывает интенсивное растяжение. Данное поведение биоматериала закономерно в диапазоне физиологического давления и является ответом перикарда на нагружение в виде распрямления естественной извитости коллагеновых волокон. Вторым диапазоном – участок абсолютного распрямления волокон коллагена, при котором в перикарде наблюдается повышение напряжения и снижение процента удлинения до предела прочности, свидетельствующем о разрушении коллагена.

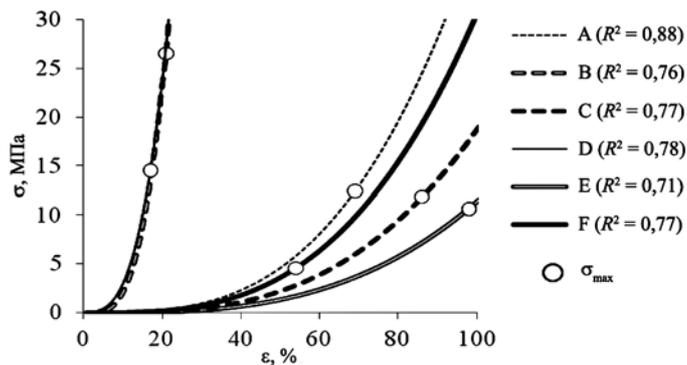


Рис. 1. Аппроксимация механической характеристики: нумерация кривых А – F соответствует буквенному обозначению образцов

Описанные выше результаты дают общее представление о механических свойствах материала, но не дают ответа на вопрос о предпочтении конкретного вида ксеноперикарда и способа его консервации применительно к созданию транскатетерных биопротезов. На основе анализа данных результатов

можно разделить материал вне зависимости от происхождения на две условные категории: жесткий материал (образцы В и D) и эластичный материал (образцы А, С, Е, F). Тем не менее нет оснований считать какой-либо из данных материалов в большей мере способным к сжатию в катетер ввиду существенной разницы по толщине.

Компьютерное кримпирование лоскута

По результатам моделирования двухмерного сжатия створчатого аппарата целевого диаметра достигли образцы, изготовленные из свиного перикардиального лоскута, консервированного ГА (образцы D и E), в то же время диаметр аналогичного образца, консервированного ДЭЭ (образец F), приближался к заданному значению (табл. 1).

Только одна из исследуемых моделей створчатого аппарата из перикарда КРС (образец В) обеспечила необходимое сжатие, однако стоит отметить чрезмерно высокие значения напряжения и деформации: напряжение по Мизесу превышало предел прочности в 1,6 раза, минимальный показатель главного напряжения – в 2,6 раза, при этом главная деформация в 3,3 раза превосходила соответствующий предел биоматериала. С другой стороны, сжатый лоскут обладал достаточным

Таблица 1

Экспериментальные данные сжатия ксеноперикардиальных моделей

Наименование образца	D , мм	S_{Mises_max} , МПа	S_{max} , МПа	S_{min} , МПа	LE_{max} , м/м	LE_{min} , м/м	F_{RT} , Н	A , %
A	6,6	8,40	7,14	-13,87	0,45	-0,45	0,07	86,8
B	5,0	43,20	35,35	-68,53	0,69	-0,68	0,80	72,3
C	6,3	5,35	0,78	-11,43	0,45	-0,48	0,04	94,0
D	5,0	4,67	5,00	-5,04	0,10	-0,09	Н 0	14,5
E	5,0	0,83	0,79	-0,96	0,33	-0,33	Н 0	66,6
F	5,1	4,24	3,69	-6,91	0,39	-0,39	0,13	96,9

Примечание – D – максимальный достигнутый диаметр; S_{Mises_max} – максимальное напряжение по Мизесу; S_{max} – максимальное значение главного напряжения; S_{min} – минимальное значение главного напряжения; LE_{max} – максимальное значение главной логарифмической деформации; F_{RT} – радиальная сила, необходимая для сжатия образца; A – площадь образца, находящаяся в самоконтакте, относительно общей его площади.

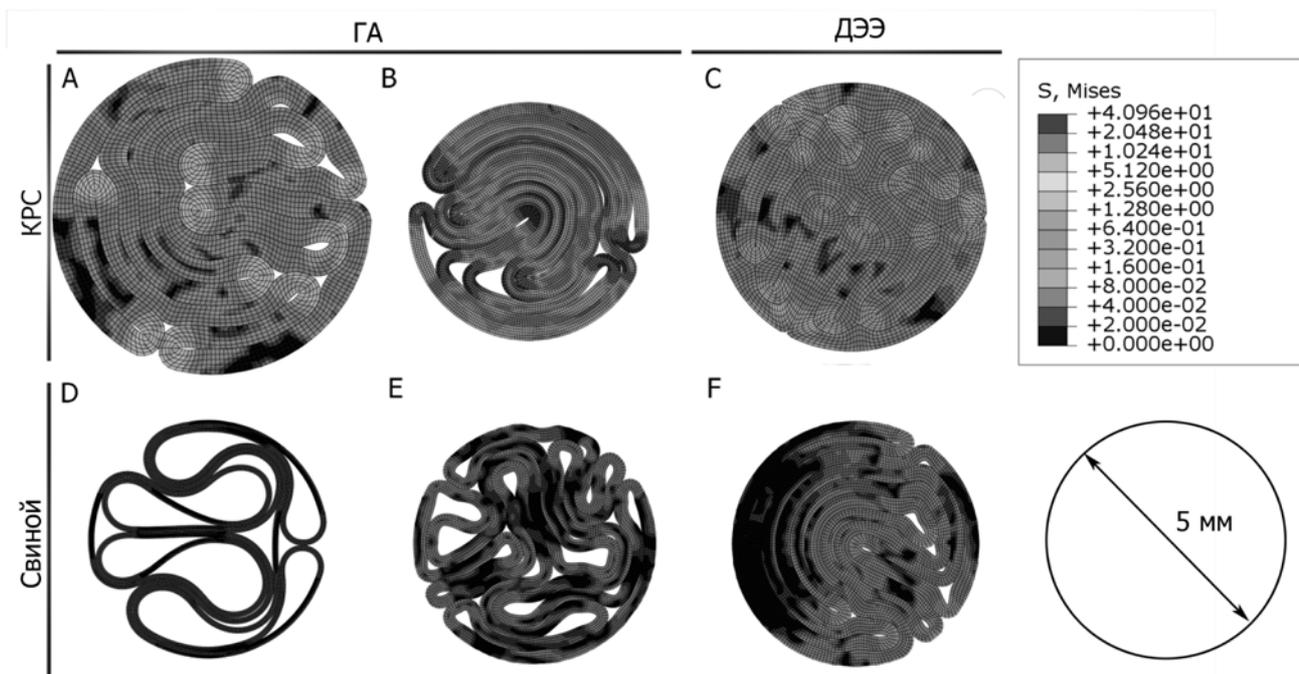


Рис. 2. Напряжение по Мизесу в эксперименте радиального сжатия ксеноперикардиального лоскута

геометрическим пространством для возможности дальнейшего кримпирования: в самоконтакте находилось 72,3 % площади поверхности (рис. 2).

Подобное поведение можно объяснить высокой механической жесткостью биоматериала, что также может быть проиллюстрировано результатами исследования свиного перикардального лоскута, обработанного ГА (образец D). Несмотря на то что данная модель обладала наибольшим потенциалом к сжатию (в контакте находилось лишь 14,5 % площади всей поверхности), по достижении целевого диаметра минимальный показатель главного напряжения по модулю составил 5,04 МПа, что, с одной стороны, составляет лишь третью часть предела прочности, а с другой – сопоставимо со значениями большинства экспериментов, в частности с использованием свиного ДЭЭ-перикарда (образец F). Однако в последнем случае было отмечено превышение предела прочности по минимальному показателю главного напряжения (–6,91 МПа); таким образом, значение конечного диаметра образца можно рассматривать как пороговое, поскольку на предыдущем шаге моделирования (диаметр 5,27 мм) не происходило превышения данного предела. Наименьшее напряженно-деформированное состояние из всех исследуемых моделей продемонстрировал свиной перикард с ГА-консервацией – образец E, аналогичный показатель которого не превышал 1 МПа; при этом главная логарифмическая деформация составила 0,32 м/м.

Эксперимент на сжатие продемонстрировал преимущество свиного перикардального лоскута перед лоскутом КРС, что в целом подтверждает результаты аналогичных исследований [6]. В то же время, при сравнении способов консервации, наибольшим потенциалом для использования в транскатетерных протезах обладает ксеноперикард с ГА-способом консервации. Несмотря на то что ГА-образцы свиного перикарда имели различные механические характеристики, в целом их результаты в данном эксперименте были схожи.

Заключение

Представленное в статье исследование подтверждает преимущество свиного ксеноперикарда для использования в качестве створчатого аппарата транскатетерных биопротезов. Однако полученные результаты показывают, что специфика механических свойств связана не только с видовой принадлежностью биоматериала, но и с выбором консерванта. Проведенный анализ демонстрирует преимущества ГА-способа консервации свиных перикардальных лоскутов, однако различные механические свойства исследуемых образцов и потенциальный риск кальцификации требуют проведения дальнейших исследований, в частности исследования циклостойкости.

Список литературы:

1. Gada H., Kapadia S.R., Tuzcu E.M., Svensson L.G., Marwick T.H. Markov model for selection of aortic valve replacement versus transcatheter aortic valve implantation (without replacement) in high-risk patients // *Am. J. Cardiol.* 2012. Vol. 1. 109 (9). PP. 1326-1333.
2. Fairbairn T.A., Meads D.M., Hulme C., Mather A.N., Plein S., Blackman D.J., Greenwood J.P. The cost-effectiveness of transcatheter aortic valve implantation versus surgical aortic valve replacement in patients with severe aortic stenosis at high operative risk // *Heart.* 2013. Vol. 99 (13). PP. 914-920.
3. Ayegnon K.G., Aupart M., Bourguignon T., Mirza A., May M.A., Marchand M. A 25-year experience with Carpentier-Edwards Perimount in the mitral position // *Asian Cardiovasc. Thorac. Ann.* 2011. Vol. 19 (1). PP. 14-19.

4. Vesely I. The evolution of bioprosthetic heart valve design and its impact on durability // *Cardio Vasc. Path.* 2003. Vol. 12. PP. 277-286.
5. Rodès-Cabau J. Transcatheter aortic valve implantation: Current and future approaches // *Nat. Rev. Cardiol.* 2011. Vol. 15. 9 (1). PP. 15-29
6. Gauvin R., Marinov G., Mehri Y., Klein J., Li B., Larouche D., Guzman R., Zhang Z., Germain L., Guidoin R. A comparative study of bovine and porcine pericardium to highlight their potential advantages to manufacture percutaneous cardiovascular implants // *J. Biomater. Appl.* 2013. Vol. 28 (4). PP. 552-565.
7. Alavi S.H., Groves E.M., Kheradvar A. The effects of transcatheter valve crimping on pericardial leaflets // *Ann. Thorac. Surg.* 2014. Vol. 97 (4). PP. 1260-1266.
8. Cyganek-Niemiec A., Strzalka-Mrozik B., Pawlus-Lachecka L., Wszolek J., Adamska J., Kudrjavtseva J., Zhuravleva I., Kimsa M., Okla H., Kimsa M., Gudek A., Mazurek U. Degradation effect of diepoxide fixation on porcine endogenous retrovirus DNA in heart valves: Molecular aspects // *Int. J. Artif. Organs.* 2012. Vol 35 (1). PP. 25-33.
9. Rezakhanliha R., Agianniotis A., Schrauwen J.T., Griffa A., Sage D., Bouten C.V., van de Vosse F.N., Unser M., Stergiopoulos N. Experimental investigation of collagen waviness and orientation in the arterial adventitia using confocal laser scanning microscopy // *Biomech. Model Mechanobiol.* 2012. March. Vol. 11 (3-4). PP. 461-473.
10. Sacks M.S., Chuong C.J., More R. Collagen fiber architecture of bovine pericardium // *ASAIO J.* 1994. Vol. 40 (3). M632-637.
11. Li K., Sun W. Simulated thin pericardial bioprosthetic valve leaflet deformation under static pressure-only loading conditions: Implications for percutaneous valves // *Ann. Biomed. Eng.* 2010. Vol. 38 (8). PP. 2690-2701.

Евгений Андреевич Овчаренко,
научный сотрудник,

Кирилл Юрьевич Клышников,
научный сотрудник,

Татьяна Владимировна Глушкова,
канд. биол. наук, научный сотрудник,
лаборатория новых биоматериалов ОЭКК,
ФГБНУ «НИИ Комплексных проблем
сердечно-сосудистых заболеваний»,
г. Кемерово,

Дмитрий Владимирович Нуштаев,
инженер отдела проектирования
и инженерного анализа,

ООО «ТЕСИС»,
г. Москва,

Юлия Александровна Кудрявцева,
д-р биол. наук,
зав. лаборатории новых биоматериалов ОЭКК,
ФГБНУ «НИИ Комплексных проблем
сердечно-сосудистых заболеваний»,
г. Кемерово,

Геннадий Викторович Саврасов
д-р техн. наук, профессор,
преподаватель,

кафедра биомедицинской техники,
МГТУ им. Баумана,
г. Москва,

e-mail: KlyshnikovK@gmail.com