

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ  
ЦЕНТР ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ И ИСКУССТВЕННЫХ ОРГАНОВ  
ИМЕНИ АКАДЕМИКА В.И. ШУМАКОВА»

На правах рукописи

БУЧНЕВ АЛЕКСАНДР СЕРГЕЕВИЧ

**ГЕНЕРАЦИЯ ПУЛЬСИРУЮЩЕГО ПОТОКА  
В РОТОРНЫХ НАСОСАХ КРОВИ  
(РАЗРАБОТКА МЕТОДА И ИССЛЕДОВАНИЕ *IN VITRO*)**

14.01.24 – трансплантология и искусственные органы

Диссертация на соискание ученой степени  
кандидата биологических наук

Научный руководитель:  
Доктор биологических наук, профессор  
Иткин Георгий Пинкусович

Москва 2019

## ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>ВВЕДЕНИЕ .....</b>	<b>4</b>
<b>ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....</b>	<b>11</b>
1.1 Проблемы клинического применения насосов неп пульсирующего потока и пути их решения .....	11
1.2 Кровотечения .....	16
1.3 Сосудистая реактивность и гистология .....	17
1.4 Разгрузка левого желудочка сердца .....	20
1.5 Недостаточность аортального клапана .....	21
1.6 Внутрижелудочковое разрежение и регургитация .....	23
1.7 Генерация пульсирующего потока крови .....	23
1.7.1 Математическое моделирование .....	25
1.7.2 Исследования на гидродинамическом стенде .....	29
1.7.3 Исследования на изолированном сердце ( <i>ex vivo</i> ) .....	30
1.7.4 Исследования в эксперименте на животных .....	31
1.8 Непульсирующий и пульсирующий поток в системах сердечно-легочного обхода и искусственного сердца.....	37
<b>ГЛАВА 2. БИОЭНЕРГЕТИКА СЕРДЦА И ПЕРЕФЕРИЧЕСКОЕ КРОВООБРАЩЕНИЕ В УСЛОВИЯХ НЕПУЛЬСИРУЮЩЕГО И ПУЛЬСИРУЮЩЕГО ПОТОКА .....</b>	<b>39</b>
2.1 Энергетика сердца в условиях вспомогательного кровообращения .....	39
2.2 Нагрузочные характеристики сердца .....	43
2.3 Оценка влияния пульсирующего и неп пульсирующего потока на периферическое кровообращение .....	43
<b>ГЛАВА 3. РАЗРАБОТКА МЕТОДА ГЕНЕРАЦИИ ПУЛЬСИРУЮЩЕГО ПОТОКА РОТОРНЫХ НАСОСОВ КРОВИ .....</b>	<b>45</b>
3.1 Методика генерации пульсирующего потока крови .....	45
3.2 Реализация метода генерации пульсирующего потока крови .....	46
3.3 Блок управления электромагнитным клапаном .....	48
<b>ГЛАВА 4. МЕТОДЫ КОМПЬЮТЕРНОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ СИСТЕМЫ .....</b>	<b>52</b>
4.1 Трехмерное моделирование системы .....	53
4.2 Касательное напряжение .....	54
<b>ГЛАВА 5. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ .....</b>	<b>59</b>
5.1 Методы стендовых исследований .....	59
5.2 Моделирование нормы и сердечной недостаточности на гидродинамическом стенде .....	64

5.3 Методика оценки неп пульсирующего и пульсирующего потока при обходе левого желудочка сердца.....	67
5.4 Методика оценки неп пульсирующего и пульсирующего потока в системе искусственного сердца.....	69
5.5 Методика оценки неп пульсирующего и пульсирующего потока при сердечно - легочном обходе .....	70
5.6 Сравнительная оценка эффективности пульсирующего и неп пульсирующего режимов.....	72
5.7 Методика исследования гемолитических характеристик .....	73
5.8 Методика статистической обработки данных .....	76
<b>ГЛАВА 6. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ НЕПУЛЬСИРУЮЩЕГО И ПУЛЬСИРУЮЩЕГО ПОТОКА .....</b>	<b>77</b>
6.1 Результаты моделирования нормы и сердечной недостаточности .....	77
6.2 Сравнительное исследование работы роторных насосов в неп пульсирующем и пульсирующем режимах в обходе левого желудочка сердца.....	81
6.3 Сравнительные исследования работы роторных насосов в неп пульсирующем и пульсирующем режиме в системе искусственного сердца .....	91
6.4 Сравнительные исследования работы роторных насосов в неп пульсирующем и пульсирующем режиме при сердечно - легочном обходе .....	99
6.5 Результаты испытаний на гемолиз .....	101
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....</b>	<b>105</b>
<b>ВЫВОДЫ.....</b>	<b>108</b>
<b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....</b>	<b>110</b>
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....</b>	<b>112</b>

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность работы

Заболевания сердечно - сосудистой системы являются самой распространённой причиной смерти в мире. В России от сердечной недостаточности (СН) погибает около миллиона человек [1]. По статистике в зарубежных странах насчитывается 5–10 случаев смерти на 1000 человек в год взрослого населения [2, 3]. На сегодняшний день СН является самым прогрессирующим заболеванием [4]. При этом приблизительно 5% пациентов с СН страдают от терминальной стадии заболевания, классифицируемой по NYHA, как III-IV функциональный класс. По статистике данная стадия заболевания оказывается невосприимчивой к медикаментозной терапии [5, 6, 7, 8]. «Золотым стандартом» лечения таких пациентов остается трансплантация сердца. Однако, дефицит донорских органов и строгие критерии отбора ограничивают количество пациентов, которые могут претендовать на пересадку сердца [9].

Среди широкого списка диагностических признаков терминальной СН наиболее распространенным является дилатационная кардиомиопатия [10, 11]. У пациента с дилатационной кардиомиопатией снижение сократительной функции вызывает увеличение объема камеры сердца и утончение стенок миокарда [12]. Данный вид заболевания характеризуется, прежде всего, снижением минутного объема кровообращения, которое ведет к дефициту кровоснабжения жизненно важных органов.

В последнее десятилетие накопился большой опыт применения систем вспомогательного кровообращения (ВК) для лечения терминальной СН [13]. Среди них стоит отметить экстракорпоральную мембранную оксигенацию, как систему экстренной поддержки, длительную механическую поддержку кровообращения с применением систем имплантируемых насосов для обхода левого желудочка сердца, обхода правого желудочка сердца и искусственное

сердце, что привело к значительному росту операций с применением насосов ВК [14].

Разработка механической поддержки кровообращения связана с реализацией нескольких типов систем, которые отличаются не только используемыми технологиями, но и структурой потока, который они генерируют (пульсирующий или непрерывный). На первом этапе развития систем ВК были разработаны и внедрены в клиническую практику системы с использованием насосов пульсирующего потока (НПП). Однако, такие устройства имеют большие масса-габаритные характеристики, сложную конструкцию, небольшой ресурс и надежность, что приводило к высокой частоте возникновения инфекционных осложнений, тромбообразования и механических отказов [15].

Альтернативой НПП в последнее десятилетие стали системы имплантируемых насосов неппульсирующего потока, построенные на принципах осевого и центробежного типа. Основными преимуществами данных насосов являются малые габариты, высокая надежность и ресурс. Однако работа данных насосов связана с низкой аортальной пульсацией, что приводит к высокому проценту нехирургических желудочно-кишечных кровотечений, дисфункции аортального клапана и меньшей разгрузке (по сравнению с НПП) левого желудочка сердца, что было показано в ряде сравнительных работ [16, 17, 18].

В последние годы внимание исследователей направлено на разработку систем, позволяющих преобразовать неппульсирующий поток в пульсирующий за счет использования методов кардиосинхронизированной модуляции скорости оборотов ротора насосов [19]. Основным недостатком данных систем является амплитудно-фазовые ограничения данного метода, связанные с инерционностью ротора насоса. Кроме того, модуляция скорости роторных насосов приводит к высоким сдвиговым напряжениям, что сказывается на травме форменных элементов крови (гемолиз крови).

## **Цель исследования**

Разработать систему генерации пульсирующего потока крови на базе роторных насосов и провести исследования ее функциональных и медико-биологических характеристик

## **Задачи исследования**

- 1) Разработать метод и систему генерации пульсирующего потока роторного насоса без изменения его скорости вращения;
- 2) Разработать универсальный гидродинамический стенд, имитирующий работу сердечно - сосудистой системы взрослых и детей в условиях физиологической нормы и сердечной недостаточности;
- 3) Разработать 3-х мерную компьютерную модель для оценки сдвиговых напряжений, областей стагнации и рециркуляции в системе генерации пульсирующего потока;
- 4) Разработать методики и провести стендовые исследования взаимодействия системы генерации пульсации и сердечно - сосудистой системы в пульсирующем и неппульсирующем режимах обхода левого желудочка сердца, искусственного сердца и сердечно - легочного обхода;
- 5) Разработать методику и провести сравнительные гемолизные исследования пульсирующего и неппульсирующего режимов роторных насосов;

## **Научная новизна**

С помощью компьютерных технологий сконструирована оптимальная конструкция системы генерации пульсирующего потока, которая послужила основой для создания экспериментального образца системы.

Впервые на специально разработанном гидродинамическом стенде сердечно - сосудистой системы проведены исследования генерации

пульсирующего потока в обходе левого желудочка сердца, искусственного сердца и сердечно- легочного обхода, для обеспечения высоких значений аортальной пульсации при постоянной скорости оборотов роторных насосов.

Установлено, что система генерации пульсирующего потока при обеспечении высоких значений аортальной пульсации, позволяет сохранить минимальный допустимый уровень травмы форменных элементов крови.

### **Практическая значимость**

Практическая реализация системы генерации пульсирующего потока на основе параллельного подключения к роторным насосам рециркуляционного канала с электромагнитным клапаном с помощью метода 3-х мерного компьютерного моделирования позволили создать универсальную конструкцию системы для её применения независимо от конструкции применяемых центробежных и осевых насосов.

Реализован блок управления электромагнитным клапаном с минимизацией энергопотребления, обеспечивающий кардиосинхронизированную работу системы генерации пульсового потока в режиме сопульсации.

Проведенные стендовые экспериментальные исследования разработанного метода генерации пульсирующего потока показали, что метод обеспечивает адекватную совместную работу системы с роторными насосами осевого и центробежного типов.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Метод генерации пульсирующего потока крови, основанный на параллельном подключении в систему роторного насоса и рециркуляционного канала с регулируемым электромагнитным клапаном, позволяет формировать пульсирующий поток при использовании механической поддержки кровообращения без изменения скорости оборотов, как у взрослых пациентов, так и детей младшего возраста.

2. Разработанный гидродинамический стенд, имитирующий сердечно-сосудистую систему взрослых и детей, позволяет провести сравнительные исследования пульсирующего и неппульсирующего потока для различных систем механической поддержки кровообращения (обход левого желудочка сердца, искусственное сердце, сердечно-легочного обхода).
3. Использование системы генерации пульсирующего потока в режимах обхода левого желудочка сердца и сердечно-легочного обхода, приводит к нормализации пульсационной составляющей аортального давления (30-35 мм рт.ст.) и к значительному повышению энергетического эквивалента давления в сравнении с работой роторного насоса в неппульсирующем режиме.
4. Исследования системы генерации пульсирующего потока на разработанном стенде для оценки медико- биологических характеристик показали высокую биосовместимость данной системы (незначительный гемолиз).

### **Методология и методы исследования**

В ходе выполнения работы были использованы методы гидродинамического моделирования, методы стендовых исследований, методы исследования гемолизных характеристик, методы 3-х мерного компьютерного моделирования и методы статистической обработки полученных данных.

### **Степень достоверности и апробация результатов**

Достоверность результатов определяется репрезентативным объемом проведенных расчетных и экспериментальных исследований с использованием современных компьютерных методов исследования. Работа выполнена в рамках государственного задания Минздрава России на осуществление научных исследований и разработок по темам: «Разработка канальных центробежных насосов для кратковременной и длительной механической поддержки кровообращения» (2018-2020 гг.).



Апробация работы состоялась 18 июля 2019 г. на заседании объединенной научной конференции клинических, экспериментальных отделений и лабораторий Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

### **Внедрение в практику**

Результаты исследования внедрены в практику лаборатории биотехнических систем Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, в работу Акционерного Общества «Научно-исследовательский институт технической физики и автоматизации», в работу Общества с ограниченной ответственностью «Дона – М» и в работу Общества с ограниченной ответственностью «Биософт – М».

### **Личный вклад автора**

Автор принимал непосредственное участие в разработке концепции и постановке задач исследования, осуществлял сбор материала для исследования, выполнял стендовые исследования. Автором самостоятельно разработан и реализован макетный образец электромагнитного клапана с системой управления, проведены гемолизные испытания системы генерации пульсирующего потока крови с насосами неппульсирующего потока, проведен анализ и интерпретация полученных результатов.

## **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 9 научных работ, из них 3 статьи в центральных рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК РФ, получен патент на изобретение РФ.

## **Объем и структура диссертации**

Диссертация состоит из введения, шести глав основного содержания, включая обзор литературы, главы посвященной разработке и реализации метода генерации пульсирующего потока роторных насосов крови, описания материалов и методов, результатов исследования на стенде, заключения, выводов и списка используемой литературы, включающего 141 наименование, из них 6 отечественных и 135 зарубежных источников. Диссертация изложена на 126 страницах машинописного текста, содержит 60 рисунков и 6 таблиц.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1 Проблемы клинического применения насосов неппульсирующего потока и пути их решения

В последние десятилетия для лечения терминальной сердечной недостаточности широко используются методы механической поддержки кровообращения (МПК) с применением, имплантируемых насосов пульсирующего и неппульсирующего потока. В первом поколении использовались относительно габаритные искусственные желудочки сердца – насосы пульсирующего потока (НПП). Из-за больших размеров они размещались в абдоминальной полости, а их применение ограничивалось допустимой поверхностью тела (менее 1,5 м<sup>2</sup>). Кроме того, эти насосы были достаточно сложны по конструкции, имели невысокий ресурс (до 2 лет) и невысокую надежность. Результаты успешного клинического применения систем МПК стимулировали проектирование нового поколения систем, основанного на разработке насосов неппульсирующего потока (ННП), которые более просты по конструкции (не имели клапанов и компенсационной камеры), имеют значительно меньшие габариты, вес, меньшее потребление энергии при более высоком ресурсе и надежности. За счет уменьшения габаритов насосов появилась возможность имплантации их в грудную полость пациента, что позволяет устанавливать такие системы детям старшего возраста. Меньшее потребление энергии позволило длительное обеспечивать работу насосов в автономном режиме от аккумуляторных батарей (около 8 часов по сравнению с 2 часами при работе НПП). Кроме того, более совершенные гидродинамические характеристики (минимум зон стагнации и рециркуляции, потенциально опасных для развития процесса тромбоза) позволило снизить агрессивную антитромбогенную терапию, используемую при имплантации НПП. В целом, значительное увеличение выживаемости способствовало улучшению качества

жизни пациентов. В настоящее время ННП заняли доминирующее положение в клинической практике (более 96%) [20, 21, 22].

Имплантируемые системы МПК на основе ННП в основном используются, как «мост» для реципиентов, ожидающих трансплантацию сердца (ТС). На фоне восстановления системного кровотока нормализуется перфузия жизненно важных органов, что позволяет лучше подготовить организм к последующему этапу и осуществить ТС в плановом порядке.

Не менее важным является применение имплантируемых ННП в качестве «моста» к нормализации сократимости собственного сердца или обратного «ремоделирования» миокарда [23, 24, 25, 26].

В последние годы, имплантируемые системы МПК на основе ННП стали широко применяться у больных, которым по ряду причин невозможна ТС и таким больным имплантация ННП производится на постоянной основе [27, 28, 29].

Несмотря на широко распространенный опыт клинического применения систем МПК на основе ННП в последнее десятилетие специалисты стали обращать внимание на ряд неблагоприятных факторов, проявляющихся, в основном, при их длительной работе, которые начали связывать с малой пульсацией аортального давления, связанной с особенностями функционирования ННП. [30, 31, 32].

Используемые коммерческие системы МПК на основе ННП основаны на принципах осевого и центробежного насосов (ЦН). Независимо от типа ННП основной стратегией управления насосами у пациентов является поддержание заданной скорости оборотов ротора. При этом характер потока крови на выходе насосов определяется их расходно-напорной характеристикой (РНХ), которая представляет собой зависимость расхода крови на выходе насоса от перепада давления ( $\Delta P$ ) на насосе. Поскольку имплантируемые ННП подключаются к сердечно-сосудистой системе по схеме «левый желудочек – аорта», то  $\Delta P$  на насосе определяется, как разность между давлением в левом желудочке сердца (ЛЖ) и давлением в аорте. На рисунке 1 представлена типовая РНХ. При этом в систолическую фазу давление в ЛЖ способствует уменьшению  $\Delta P$ , и,

соответственно, при заданных постоянных оборотах ротора насоса расход в систолической фазе будет обусловлен данным  $\Delta P$ . В диастолической фазе давление в ЛЖ падает вплоть до нуля при работе насоса, что приводит к росту  $\Delta P$ , который становится практически равным артериальному давлению. Это приводит к уменьшению расхода на выходе насоса. Таким образом, на выходе ННП формируется пульсовый расход крови в аорте.

Так как  $\Delta P$  в систолической фазе зависит от давления в ЛЖ, то в условиях СН в исходе, до момента подключения насоса, давление в ЛЖ понижено и еще больше снижается при включении насоса. Таким образом,  $\Delta P$  в систолической фазе будет увеличиваться, что приведет к снижению потока крови на выходе насоса и, соответственно, к снижению пульсации. При этом увеличение скорости оборотов ННП приведет к дальнейшему снижению аортальной пульсации вплоть до ее полного отсутствия.

ЦН имеют более плоскую РНХ по сравнению с осевыми насосами, и авторы видят в этом преимущество ЦН с точки зрения пульсационной характеристики, что аргументируется рисунком 1 [33].

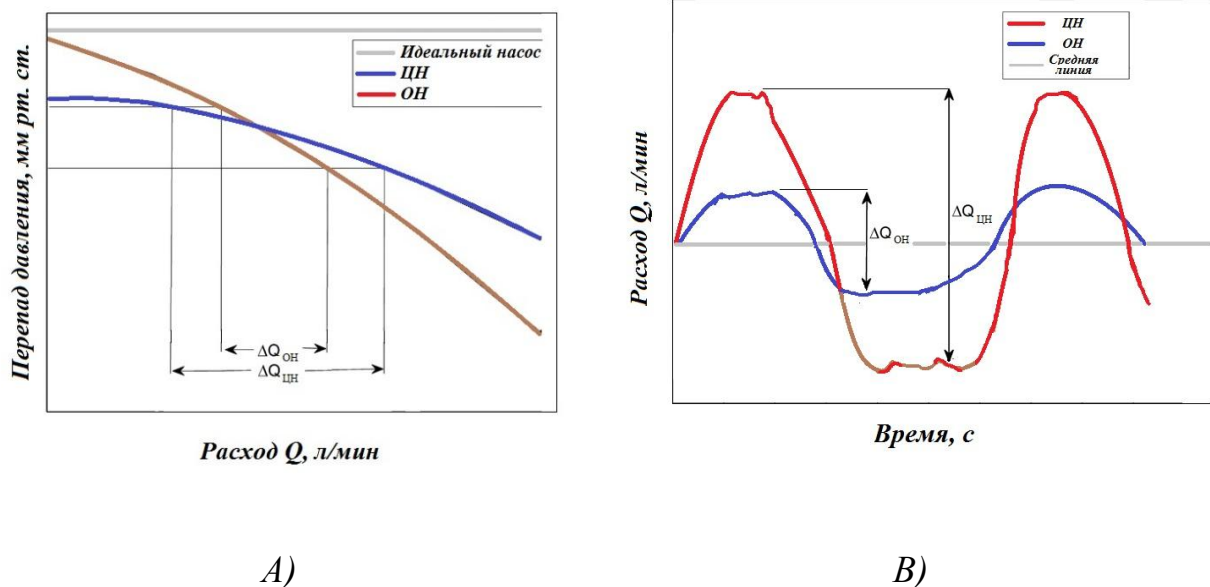


Рисунок 1. А) Сравнительные РНХ центробежного и осевого насосов. В) Сравнительный расход крови на выходе центробежного и осевого насосов

Одной из проблем, связанных с работой ННП в режиме высоких скоростей оборотов ротора (COP), которые необходимо использовать для нормализации системного кровообращения и лучшей разгрузки ЛЖ, является опасность развития разрежения в полости ЛЖ. Это связано с несоответствием притока и оттока крови через насос в диастолической фазе и может привести к повреждению ткани в области входной канюли, смещению межжелудочковой перегородки, ухудшению функции правого желудочка, аритмии, ишемии сердца и гемолизу.

С другой стороны, нижней границей COP является режим, при котором в диастолической фазе возникают условия регургитации потока крови из аорты в ЛЖ, что создает неблагоприятные условия для наполнения правого желудочка и, в конечном итоге, приводит к правожелудочковой недостаточности.

Однако авторы не учитывают ранее упомянутый факт повышения  $\Delta P$  в систолической фазе, который на фоне СН и работы насоса сводит к минимуму данное преимущество ЦН (рисунок 2).

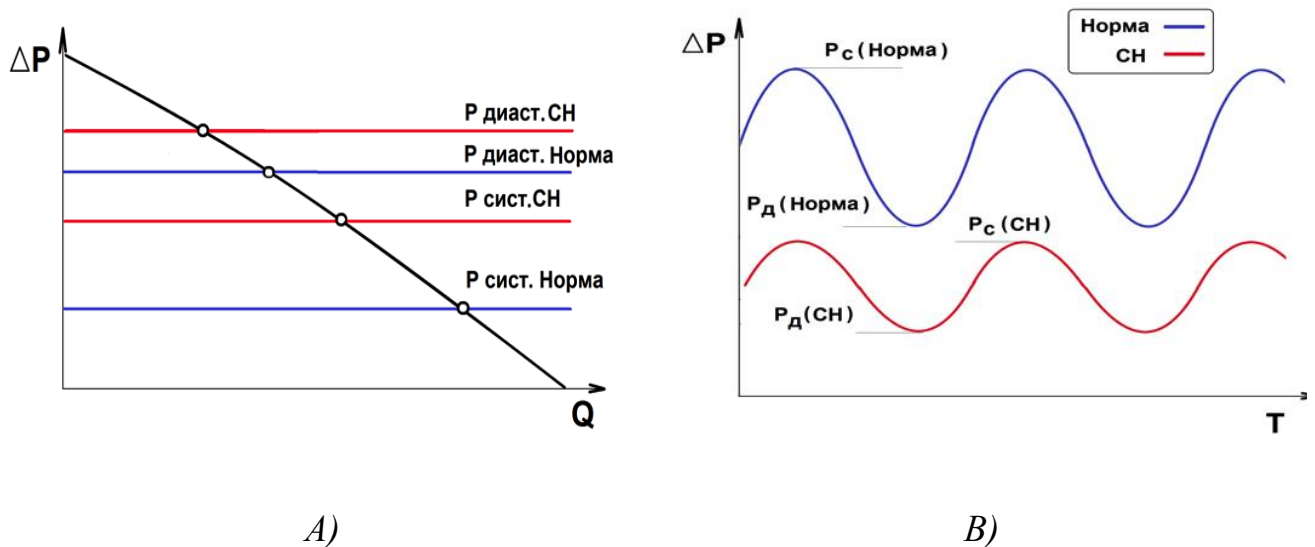
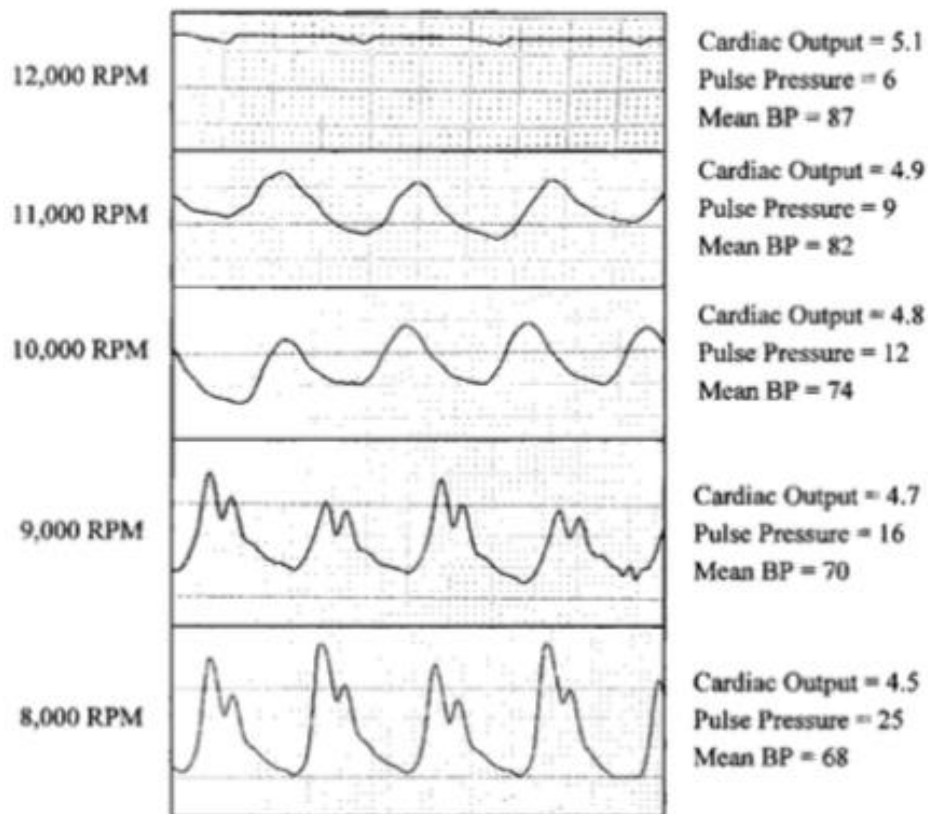


Рисунок 2. А) Расходно напорная характеристика ННП и В) динамика перепада давления на насосе в норме и СН

На рисунке 3 показана динамика изменения аортальной пульсации при увеличении COP осевого насоса Jarvic 2000 [34].

Дискуссии о значении генерации физиологического пульсирующего потока начались несколько десятилетий назад при исследовании влияния неппульсирующего потока на организм во время процедуры искусственного кровообращения [35, 36].

Во многих исследованиях изучали значение пульсации в перфузии на капиллярном уровне. В работе Burton [37] было показано, что при снижении пульсационного давления капиллярный кровоток прекращается.



*Рисунок 3. Динамика аортальной пульсации, возникающей при работе насоса Jarvic 2000 с разной COP*

Позже, в экспериментах на животных Takeda с соавт. [38] показали, что при работе ННП уменьшается капиллярный кровоток и увеличивается количество капиллярных шунтов.

## 1.2 Кровотечения

К одному из неблагоприятных факторов, связанных с пониженной пульсацией аортального давления относится желудочно-кишечные кровотечения (ЖКК), которые остаются одним из наиболее частых осложнений при длительном использовании ННП.

Существует несколько основных механизмов, потенциально вызывающих изменение гемостаза. К ним относят снижение количества тромбоцитов в крови и ухудшение их агрегации, приобретенный синдром von Willebrand's, активацию фибринолитической системы, ангиодисплазию и артериовенозные мальформации. На гемостаз также оказывают неблагоприятное влияние другие факторы, такие как антикоагуляционная и антитромбоцитарная терапия, а также печеночная дисфункция.

Как показывают ряд клинических исследований, пациенты с ННП имеют более высокую вероятность ЖКК, чем пациенты с НПП. В клинических исследованиях Slow с соавт. [39] показано, что частота ЖКК на пациента в год составляла 0,63 для ННП и 0,068 для НПП.

Более высокий уровень ЖКК после имплантации ННП отмечен в работе Stern с соавт. [40], которые обнаружили, что у 40% реципиентов с осевым насосом HeartMate II был, по крайней мере, один эпизод ЖКК.

В работе Demirozu с соавт. [41], из 172 имплантированных насосов (HeartMate II) были зарегистрированы 32 эпизода ЖКК. При этом, как показывает источник у 10 из 32 пациентов (31%) была идентифицирована артериовенозная мальформация.

Muthiah с соавт. [42] опубликовали ретроспективный анализ 66 пациентов с имплантированными ЦН (Ventrassist и Heart Ware) при этом ЖКК были у 5 (41,6%) из 12 пациентов.

Приобретенный синдром von Willebrand's наблюдается у пациентов с ННП. Синдром типа 2А von Willebrand's характеризуется потерей больших



мультимерных факторов von Willebrand's, которые наиболее эффективны при опосредованном тромбоцитами гемостазе [43].

Giesen и др. [44] оценивали гемостаз в HeartMate II, Thoratec BiVAD у реципиентов на ТС в течение 30 дней после хирургической процедуры и нашли, что мультимеры VWF отсутствовали у всех 10 тестируемых пациентов с ННП, в то время, как 5 из 6 пациентов с ТС отображали нормальные мультимеры.

Meyer и др. [45] установили синдром von Willebrand's 2 типа у всех 26 пациентов, с HeartMate II. Кровотечение происходило с частотой 0,17 на пациента в год, начиная от носового кровотечения и заканчивая опасными для жизни кровотечениями ЖКК. Эти данные подтверждают, что индуцированная гипокоагуляция и синдром von Willebrand's являются важной характеристикой использования ННП и предполагает снижение потребности в антикоагуляции.

### **1.3 Сосудистая реактивность и гистология**

Во многих работах, посвященных изучению влияния пульсирующего потока (ПП) на основные физиологические и клеточные реакции, показано, что пульсация создает сдвиговые силы и периодическую деформацию эндотелия гладких мышц и клеток фибробластов, как на макроуровне, так и в микроциркуляции.

На клеточном уровне механические силы ПП постоянно индуцируют различные клеточные сигнальные пути и оказывают существенное влияние на эндотелиальную регуляцию вазодилатации и ремоделирование сосудов, включая отложение матрикса, программированную гибель клеток, пролиферацию клеток гладких мышц и атеросклероз [46]. Многочисленные исследования показали, что пульсирующий поток оказывает большее влияние на регуляцию эндотелия, чем неппульсирующий поток. За счет этого сосудистое сопротивление при ПП уменьшается, вызывая физиологическую вазодилатацию [47]. С другой стороны, в условиях неппульсирующего потока имеет место противоположный эффект, который приводит к системной артериальной вазоконстрикции [48, 49, 50].

Gambillara с соавт. [51] показали, что снижение ПП с уменьшением циклического растяжения сопровождается более высоким уровнем деградации матрикса и влияет на пролиферацию сосудистых клеток.

Nishinaka с соавт. [52] в исследовании длительного обхода левого желудочка (ОЛЖ), выявили, что аорта стала значительно тоньше (на 50%) с увеличением доли гладкомышечных клеток с низкой сократительной способностью, и снижение чувствительности сосудов к фенилэфрину. Hutcherson с соавт. [53] подчеркнули важность, как частоты, так и амплитуды ПП в регуляции вазодилатации, вызванной эндотелием.

Nakano с соавт. [54] показали, что частота и амплитуда ПП напрямую связана с эндотелиальной продукцией оксида азота, вызывающего вазодилатацию.

Thacher с соавт. [55] также показали, что снижение ПП уменьшает брадикинин-зависимую сосудистую релаксацию, выработку оксида азота и увеличивает сосудистый окислительный стресс.

Nabazetti с соавт. [56] использовали микроскопический метод для наблюдения за динамикой диаметра и скорости кровотока в микрососудах у пациентов с имплантированным ННП. Они обнаружили, что 60% - ное увеличение скорости кровотока приводит к аналогичному увеличению скорости кровотока в артериолах (76%), тогда как среднее артериальное давление увеличилось только на 21%. На основании этого они предположили, что отсутствие ПП может иметь долгосрочные последствия для ремоделирования артериол.

В другой работе Nishimura с соавт. [57, 58] показали в своем эксперименте на животных, что длительный неппульсирующий поток уменьшает толщину стенки аорты и объемное соотношение миоцитов гладких мышц сосудов, а также увеличивает долю клеток гладкой мускулатуры сосудов с низкой активностью и низкой сократимостью.

В исследовании Kihara с соавт. [59] на телятах с имплантированным ННП была показана более выраженная гипертрофия клеток гладких мышц сосудов в артериях коры почек, которая по словам авторов была связана с НП.

Влияние ПП на микроциркуляцию конечных органов при кардиогенном шоке показано в работе Orime с соавт. [60] при сравнении пневматических насосов и центробежных насосов. Они показали, что НПП более эффективны в улучшении и поддержании микроциркуляции конечных органов при измерении потока в тканях печени, почечной коры и слизистой оболочки желудка.

Sezai с соавт. [61] также показали, что поддержка ПП обеспечивает наилучшую микроциркуляцию в почках и печени по сравнению с НП. Vaba с соавт. [62] и Lee с соавт. [63] показали, что пульсация действительно присутствует на уровне капилляров, а также обосновали то, что микроциркуляция отличается при ПП и НП.

В работе Потапов и др. [64] не смогли идентифицировать какую-либо значимую разницу в характеристиках артериальной стенки между группами пациентов с НПП (9 пациентов) и ННП (16 пациентов) при гистологическом исследовании ткани, полученной у пациентов, поддерживаемых более чем на 180 дней. На основании полученных результатов они пришли к выводу, что долговременная механическая циркуляционная поддержка с устройствами НП не оказывает неблагоприятного влияния на свойства артериальной стенки сосудистой сети конечного органа.

Тем не менее, в ряде работ было показано, что при длительной МПК органная функция лучше сохраняется при пульсирующей поддержке [65, 66]. Кроме того, в работах [67] было показано, что инфламаторная реакция отмечается в меньшей степени у пациентов с НПП. Сравнительные результаты НПП и ННП приведены в литературе [68, 69, 70]. Из этих исследований ясно, что системы МПК с НПП могут быть предпочтительнее для уменьшения поздних осложнений, чем системы МПК с ННП.

## 1.4 Разгрузка левого желудочка сердца

Одним из важных результатов длительной МПК является создание условий для восстановления миокарда на фоне механической разгрузки сердца.

Эксперименты на животных и клинические исследования выявили некоторые различия в схемах разгрузки ЛЖ при использовании ННП и НПП.

Koenig с соавт. [71] в исследованиях на гидродинамическом стенде оценивали внутри желудочковую диаграмму давление-объем (Д-О), которая отражает работу ЛЖ при включении ННП и НПП в условиях нормы и СН. В данной работе было показано, что включение НПП эффективнее разгружает ЛЖ по сравнению с ННП.

В работе Letstou с соавт. [72] в острых экспериментах на свиньях при моделировании СН были проведены сравнительные исследования синхронизированного НПП с ЛЖ (Windmill Cardiovascular Systems) и ННП ВРХ-80 (Medtronic). При этом было показано, что НПП на 15 % лучше разгружает ЛЖ по сравнению с ННП.

Bartoli с соавт. [73] разработали хроническую ишемическую модель СН на телятах с использованием эмболизации коронарных артерий, на которой показали, что НПП больше разгружает ЛЖ по сравнению с ННП, которое характеризуется более низким диастолическим и систолическим объемами ЛЖ, уменьшением конечно-диастолическими и конечно-систолическими давлениями ЛЖ.

Kato с соавт. [74] проанализировали влияние декомпрессии ЛЖ на структуру и функцию миокарда при использовании ННП и НПП у 61 пациента, которым была выполнена имплантация этих насосов. На основании эхокардиографических исследований они изучали параметры систолической и диастолической функции ЛЖ и показали, что механическая разгрузка более эффективна с использованием НПП.

Klotz с соавт. [75] в серии исследований 31 пациентов, показали также, что насосы пульсирующего потока (Novacor) обеспечивают большую разгрузку ЛЖ, чем ННП (MicroMed DeVakey) и большее снижение конечно-систолических объемов и размеров ЛЖ. При этом ННП производили лишь частичную разгрузку объемов ЛЖ, тогда как НПП обеспечивали полную разгрузку ЛЖ по объему.

Naft с соавт. [76] в исследованиях пациентов с использованием эхографии показали, что через 3 месяца после имплантации НПП (HeartMate XVE) и ННП (HeartMate II) у пациентов при физической нагрузке НПП КДО снижается на 28,5% по сравнению с ННП и соответственно при НПП КСО снижается на 37% по сравнению с ННП.

В работе Krabatsch с соавт. [77] на большой группе пациентов было показано, что эксплантация насоса с восстановлением функции миокарда у пациентов с НПП было в 2,7 раза выше, чем у пациентов с ННП.

Интересные клинические данные представили Cheng с соавт. [78] при сравнении ННП HeartMate II и НПП HeartMate XVE. Они провели оценку гемодинамики и эхокардиографических изображений до имплантации насосов, во время операции и после операции через 30, 90, 180 и 360 дней. ННП и НПП показали сопоставимое снижение КДД, внешней работы и сократимости ЛЖ, Однако АД и сосудистое сопротивление были выше при ННП.

Thoan V соавт. [79] на 20 пациентах сравнили НПП (Novacor) и ННП (Micromed DeVakey) и показали, что НПП обеспечивают лучшую разгрузку желудочков, чем ННП с точки зрения объемов и массы ЛЖ.

Таким образом, несмотря на противоречивость отдельных сравнительных клинических исследований ННП и НПП, большая часть из них склоняется к выводу о том, что НПП более эффективно разгружают ЛЖ по сравнению с ННП

### **1.5 Недостаточность аортального клапана**

Другим негативным явлением, связанным с применением ННП, является высокая вероятность развития недостаточности аортального клапана (НАК) [80]. В условиях работы ННП на аортальном клапане (АК) образуется высокий трансклапанный градиент, который влияет на структуру клеток и, в конечном итоге, приводит к формированию спаечного процесса, неполному открытию и тромбозу АК [81, 82].

Таким образом, изменения и перераспределение напряжения на АК могут привести к ремоделированию мягких тканей [83]. Биомеханическое исследование

лепестков АК во время длительной поддержки показало, что средняя деформация была увеличена из-за увеличенного систолического напряжения [84]. Повышенный градиент давления и деформация створок могут привести к НАК, уменьшению степени открытия клапана, ремоделированию корня аорты и клапана. Кроме того, спайка лепестков АК дополнительно усиливается за счет осадения волокнистой ткани, что дополнительно приводит к неполному открытию АК. В свою очередь, это также может привести к ремоделированию корня аорты и лепестков клапана.

Одной из причин структурного ремоделирования АК, может быть связана с дефицитом питательных веществ в результате сжатия и деформации клапана. Как показали исследования [85] минимальное открытие аортального клапана прерывает процесс комиссурального синтеза и защищает от развития НАК, временно уменьшая влияние систолического давления на закрытые комиссуры. Этот защитный эффект был подтвержден отсутствием клинически значимого НАК у пациентов с НПП.

Martina и др. [86] обнаружили слияние комиссур у 11 из 19 (58%) пациентов, поддерживаемых НПП (HeartMate II или HeartWare). Комбинированное слияние было связано с полным закрытием АК.

Данные свидетельствуют о том, что критическая разница между НПП и НПП при развитии НАК состоит в том, что при НПП происходит минимальное открытие АК, которое предотвращает НАК.

В другой клинической работе ретроспективная оценка пациентов с НПП HeartMate II показала, что у 8 из 9 пациентов были обнаружены комиссуральные слияния лепестков АК [87].

Cowger и др [88] сравнивали появление НАК после имплантации НПП (HeartMate XVE, 25 пациентов) и НПП (HeartMate II, 53 пациента). У пациентов с НПП была повышенная частота и степень НАК.

Резюмируя, можно отметить, что непульсирующий поток и закрытие АК являются факторами риска для развития НАК. Для исключения данной патологии

АК при использовании ННП в некоторых системах управления вводят режим периодического снижения СОР насоса. [89, 90].

### **1.6 Внутрижелудочковое разрежение и регургитация**

Работа ННП в режиме повышенных СОР, необходимая для нормализации системного кровообращения может привести к повреждению ткани в области входной канюли, смещению межжелудочковой перегородки, ухудшению функции правого желудочка, аритмии, ишемии сердца и гемолизу [91].

С другой стороны, нижней границей СОР является режим, при котором в диастолической фазе возникают условия регургитации потока крови из аорты в ЛЖ, что создает неблагоприятные условия для наполнения правого желудочка и, в конечном итоге, приводит к правожелудочковой недостаточности.

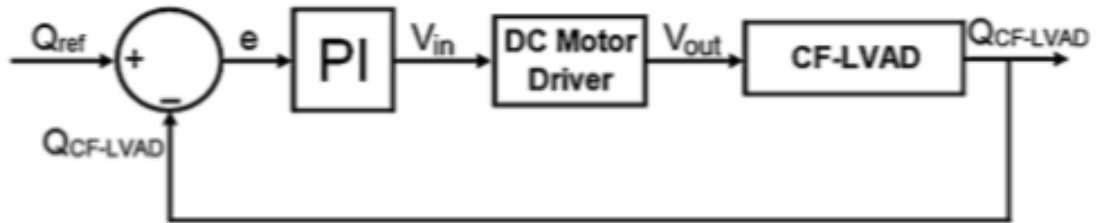
### **1.7 Генерация пульсирующего потока крови**

Анализ комплекса проблем, возникающих при использовании ННП, показал необходимость проведения исследований в области разработки методов преобразования неппульсирующего потока (НП) крови в пульсирующий поток (ПП) в насосах роторного типа [92, 93, 94, 95].

В частности, одним из таких методов практически используемого во всех системах преобразования НП в ПП, описанных в литературных источниках, является режим модуляции скорости оборотов (СО) ННП, синхронизированных с работой собственного сердца [96, 97]. Основная идея данной концепции состоит в том, что модуляция СО ННП позволит увеличить пульсацию аортального давления, более эффективно разгружать ЛЖ, создавать условия для улучшения коронарного потока и исключать возникновение опасных режимов разрежения и обратного кровотока на входе насоса. Дополнительным преимуществом модуляции СО ННП состоит в том, что реализация данного режима, за счет большей пульсации, способствует улучшению внутри насосной динамики с точки зрения снижения вероятности тромбообразования. При этом сохраняются основные преимущества этих насосов перед объемными насосами

или насосами смещения, которые в клинической практике практически были вытеснены малогабаритными и надежными ННП.

Типовая схема преобразования СО ННП показана на рисунке 4 [98].



*Рисунок 4. Типовая схема преобразования скорости оборотов насоса ненульсирующего потока*

Заданный сигнал расхода сравнивается с измеренным расходом, при этом сигнал ошибки или рассогласования подается на пропорционально-интегральный преобразователь, усилитель мощности и на привод двигателя постоянного тока, вращающего ННП.

Данная схема генерации ПП в качестве основного элемента предполагает включение расходомера крови в контур управления насосом. Поэтому авторы в качестве ННП использовали ОН MicroMed DeVakey, в котором ультразвуковой датчик расхода встроен в конструкцию насоса, что позволило достаточно просто решить данную проблему. Однако использование других коммерческих ННП в перспективе осложнено необходимостью встраивания в систему управления датчика расхода крови.

Несмотря на очевидное преимущество идеи преобразования НП в ПП в ННП, остается достаточно много вопросов, связанных с конкретной реализацией данного режима, таких как:

- оптимизация фазового сдвига импульсного потока относительно сокращений собственного сердца (сопульсация, контрпульсация, асинхронный режим);



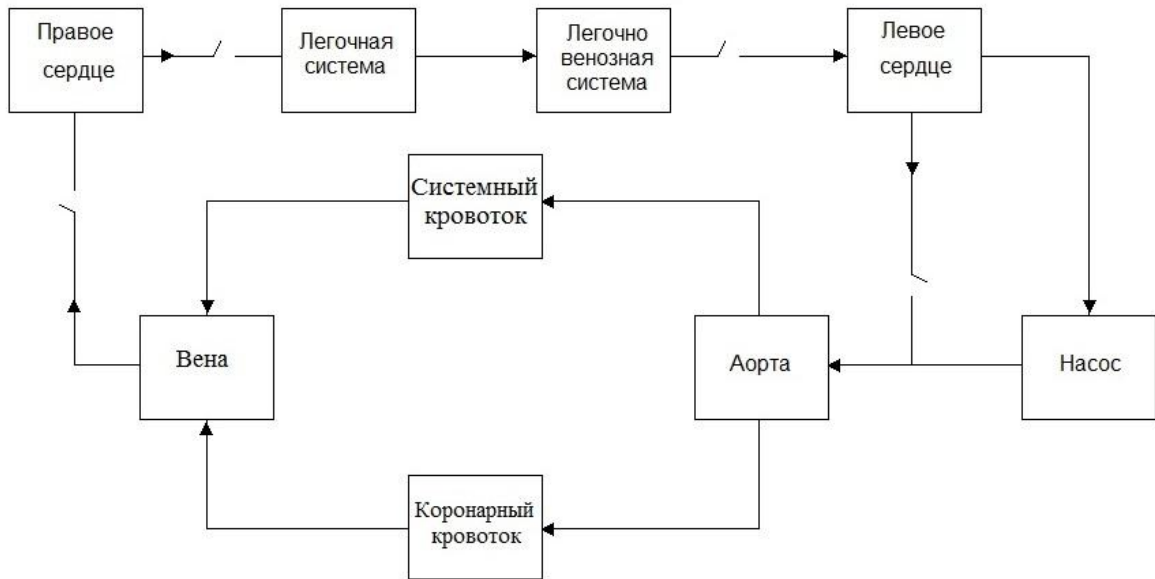
- форма кривой потока;
- энергетика пульсирующего режима ННП;
- травма форменных элементов крови.

Большинство направлений в исследованиях, посвященных разработке концепции модуляции СО ННП, посвящено комплексному анализу процессов взаимодействия таких систем с системой кровообращения в условиях моделирования нормы и сердечной недостаточности с привлечением методов математического, физического и экспериментального моделирования. При этом, помимо вопросов, связанных с выбором оптимальных параметров модуляции ННП, не менее важными оставались вопросы энергетики режимов (коэффициент полезного действия систем по сравнению с режимом постоянных оборотов) и сравнительной оценки гемолиза [99, 100].

### *1.7.1 Математическое моделирование*

Математическое моделирование является важным этапом в разработке новых систем МПК, которое позволяет значительно сократить время разработки конструкций насосов и способов управления. Поэтому в большинстве работ, связанных с разработкой новой стратегии управления ННП, основанной на модуляции СНР, в качестве первого этапа проектирования использовались компьютерные модели (КМ).

Типовая схема КМ сердечно-сосудистой системы для исследования взаимодействия вспомогательного насоса и системы кровообращения представлена на рисунке 5.



*Рисунок 5. Типовая схема математической модели для изучения взаимодействия системы кровообращения и вспомогательного насоса, включенного по схеме ОЛЖ*

С помощью таких КМ изучались основные параметры системы кровообращения при работе ННП в режиме модуляции СО ННП, а также производилась оценка гемодинамических параметров и чувствительности системы к постнагрузке и преднагрузке.

В работе Ising с соавт [101] моделирование проводилось для прогнозирования острых гемодинамических реакций, включая коронарные потоки, замкнутые кривые давление – объем ЛЖ, по которым оценивалась внешняя работа ЛЖ, артериальное давление и параметры пульсационной сосудистой системы для частичного (средний поток ОЛЖ =  $2,5 \pm 0,1$  л / мин) и полного режима поддержки ОЛЖ (средний поток ОЛЖ =  $5,0 \pm 0,1$  л/мин). Исследовался временной сдвиг работы насоса относительно сердечного цикла, амплитуда и ширина импульсов при заданных постоянных расходах насоса.

На КМ изучали возможность увеличения аортальной пульсации, динамику давления и объема ЛЖ с точки зрения разгрузки миокарда. Кроме того, изучалось влияние на ЛЖ и сосудистую систему при изменении синхронизации насоса с работой сердца (фазовый сдвиг), амплитуды и длительности импульса

модуляции потока. На КМ проводили сравнительное исследование ННП в режиме модуляции СРН.

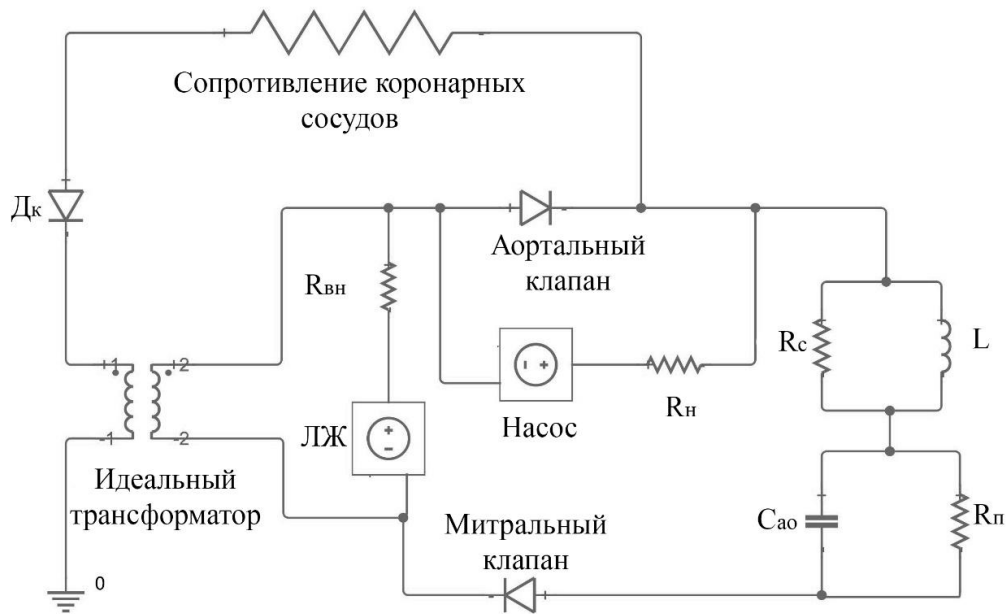
В целом, КМ является удобным способом для оптимизации стратегии управления, поскольку оно предлагает больше возможностей для настройки параметров вспомогательного устройства в соответствии с потребностями организма.

Shi с соавт. [102] на КМ ССС, также исследовали влияние на эффективность модуляции СО ННП формы и фазовый сдвиг импульсов ННП. При этом определялся оптимальный алгоритм для получения параметров ССС. В этих исследованиях было показано, что с увеличением рабочей скорости ННП увеличивается артериальный пульс, однако при этом формируется нефизиологичная форма потока и давления в аорте.

В ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России была разработана КМ большого круга кровообращения в среде Simulink на основе использования электрических аналогов гидравлических элементов ССС [103].

Разработанная математическая модель (Рисунок 6) была использована для оценки эффективности работы детского ННП в режиме модуляции СО ротора насоса в условиях нормы и СН.

Параметры модели для моделирования большого круга кровообращения устанавливались в состоянии нормы (минутный объем кровообращения 2,5 л/мин, артериальное давление 120/80 мм. рт.ст.) и СН (минутный объем кровообращения 1,2 л/мин, артериальное давление 80/60 мм. рт.ст.).



*Рисунок 6. Математическая модель работы детского ННП в режиме модуляции скорости оборотов ротора насоса в условиях нормы и СН*

При этом соотношение коронарного кровотока в систолическую/диастолическую фазу в условиях нормы было выбрано равным. Частота сердечных сокращений (ЧСС) была выбрана 100 уд/мин, при длительности систолы 0,28 с. Результаты моделирования показали, что при работе насоса в пульсирующем режиме пульсация аортального давления увеличивается на 31%, давление в ЛЖ снижается на 17,6% и коронарный кровоток увеличивается на 12%.

### 1.7.2 Исследования на гидродинамическом стенде

Другим важным инструментом исследования методов генерации СО НПП до испытаний *in vivo* на животных является испытания *in vitro* на гидродинамических стендах (ГС) кровообращения, которые позволяют снимать необходимые гемодинамические характеристики ССС и НПП в неп пульсирующем и пульсирующем режиме в условиях моделирования нормы и СН. Преимуществом исследований на ГС является возможность исследования реальных моделей насосов в широком диапазоне изменения параметров системы кровообращения, параметров насосов и стратегии управления насосами. Одна из таких схем ГС представлена на рисунке 7 [71].

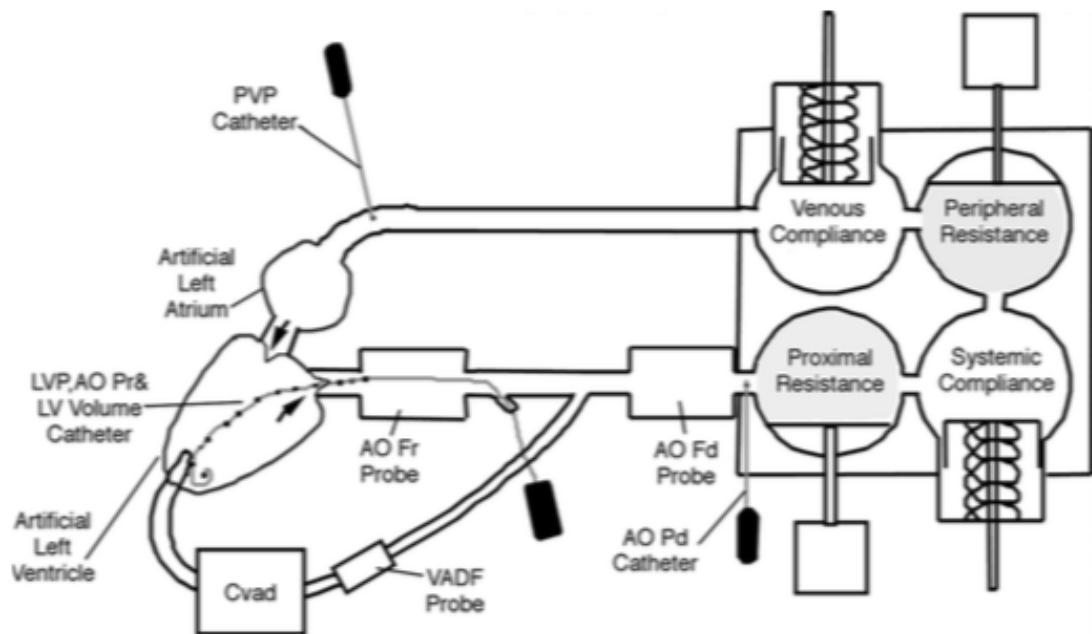


Рисунок.7. Типовая схема ГС для исследования взаимодействия роторных насосов и системы кровообращения

Как видно из рисунка 7, ГС включает в себя имитатор ЛЖ, представляющий собой искусственный ЛЖ с пневматическим приводом, имитатор артериального резервуара в виде емкости с воздушной подушкой, системное сосудистое сопротивление в виде переменного гидравлического сопротивления, венозный резервуар в виде емкости и РН, включенного по схеме «ЛЖ–аорта». При этом

стенд оснащен основными измерителями давления и расходов (давление в ЛЖ, давление в аорте, давление в предсердии, расход «крови» в аорте, расход «крови» в насосе). Особенностью ГС на рисунке 7 является включение в стенд совмещенного датчика объема и давления ЛЖ, что позволяло после проведения исследований строить диаграммы внутри желудочкового замкнутого цикла давления-объем (Д–О), по площади которых оценивалась работа ЛЖ.

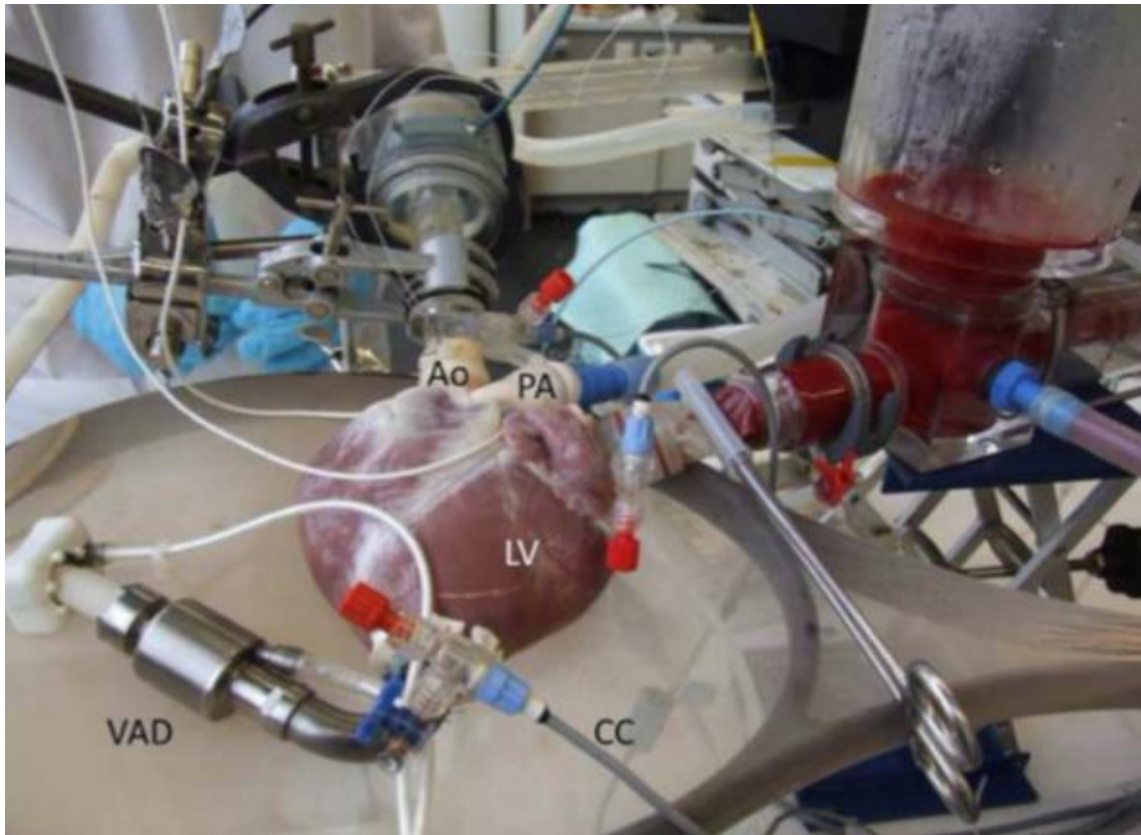
Недостатком данного стенда являлось то, что при оценки диаграмм Д–О давление в ЛЖ практически не изменялось при работе РН, поскольку повторяло давление в пневмокамере. В более поздних моделях ГС стали использовать систему управления приводом имитатора искусственного желудочка, которая позволяла изменять давление в искусственном желудочке сердца в зависимости от конечно-диастолического объема (КДО), то есть воспроизводить закон Франка–Старлинга [96].

### ***1.7.3 Исследования на изолированном сердце (ex vivo)***

Проведение исследований на изолированном сердце животных является достаточно сложным и затратным, однако, при этом сохраняются основные законы сокращения сердца, включая гомеометрическую и гетерометрическую регуляцию сердечного сокращения. А также имеется возможность оценить потребление сердцем кислорода во время работы вспомогательного насоса. С помощью данной модели Granegger с соавт. [104] проводили оценку характеристик внутрижелудочкового миниатюрного насоса tMVAD (HeartWare Inc., Miami Lakes, FL, USA).

В работе de Hart с соавт. стенд с изолированным сердцем свиньи использовали для оценки влияния работы ННП на работу аортального клапана [105]. На рисунке 8 показан общий вид стенда с изолированным сердцем. На данном стенде в качестве модели кровообращения используются элементы гидродинамических стендов (аортальная емкость, гидродинамическое сопротивление). Правый желудочек сердца не включен в схему стенда, и в качестве правого желудочка

используется коммерческий ННП (HeartMate II), прокачивающий кровь через оксигенатор.



*Рисунок 8. Исследования ННП ex vivo*

#### ***1.7.4 Исследования в эксперименте на животных***

Исследования на животных, как правило, проводятся с моделированием СН, в основном, с помощью эмболизации коронарных артерий, как в острых, так и в хронических экспериментах. В работе Soucy с соавт. [106] были проведены сравнительные исследования в острых экспериментах на телятах с СН в качестве испытуемого насоса ими был применен имплантированный насос Heart Ware, работающий в неп пульсирующем и пульсирующем (модуляция скорости оборотов (CO)) режимах. При этом в условиях кардиосинхронизированной модуляции насос работал в режимах соп пульсации и контрпульсации (рисунок 9). Исследовали также режим асинхронной модуляции CO (рисунок 10).

Помимо основных параметров центральной гемодинамики (среднее давление в аорте – MAP, пульсовое давление  $\Delta P$ , аортальный кровоток CO, давление в

левом предсердии ( $P_{лп}$ ), объем ЛЖ-КДО, конечно – систолический объем) измеряли коронарный кровоток и потребление миокардом кислород ( $O_2$ ,  $MVO_2$ ).

Исходная фракция выброса до проведения острых экспериментов была  $38\% \pm 2\%$  (в норме  $69\% \pm 3\%$ ). Сердечный выброс при моделировании СН был  $6,7 \pm 0,6$  л/мин и артериальное давление  $77 \pm 4$  мм рт.ст. (в норме  $10,3 \pm 0,5$  л/мин при артериальном давлении  $89 \pm 4$  мм рт.ст.).

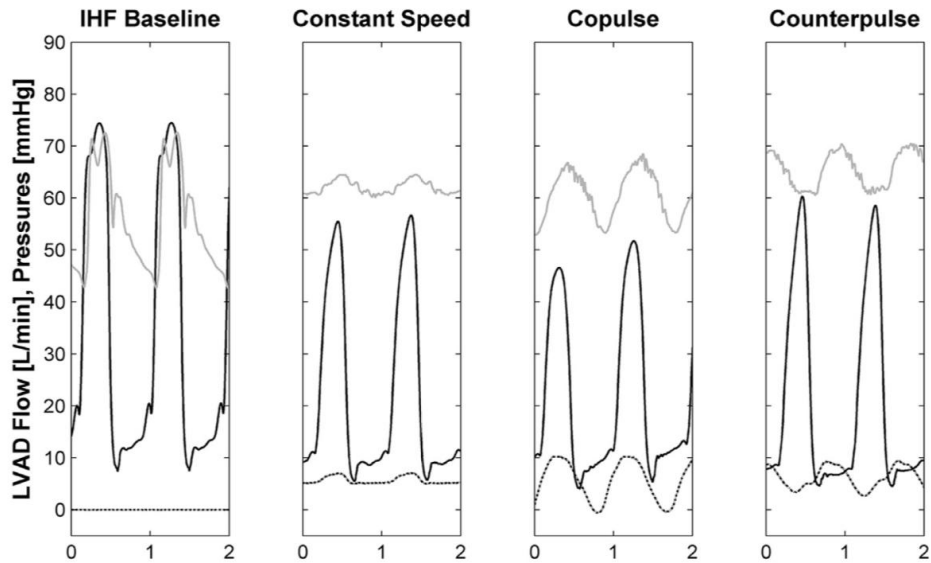


Рисунок 9. Режимы работы насоса Heart Ware

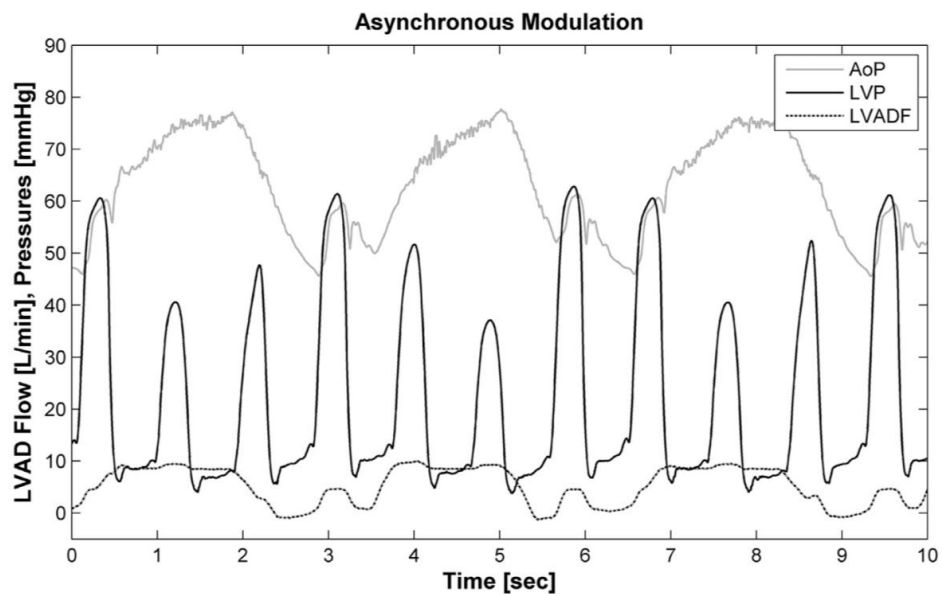
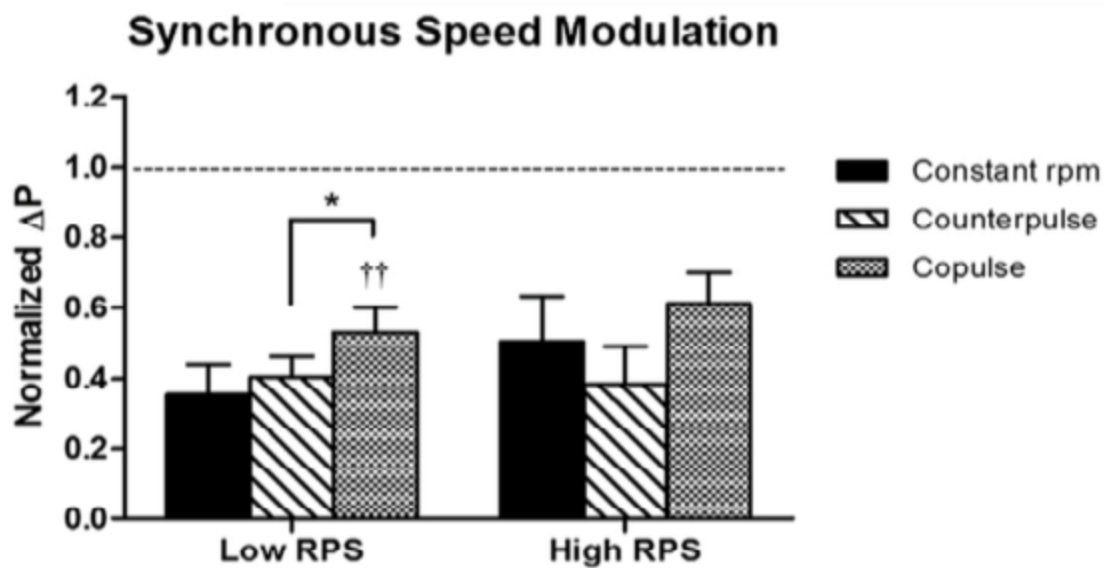


Рисунок 10. Режимы работы насоса Heart Ware в режиме асинхронной модуляции



На рисунке 11 в виде графиков приведены сравнительные данные по оценке нормализованного  $\Delta P$  во всех режимах работы насоса (кроме асинхронного режима) при разной СО ротора насоса. Режим сопультации обеспечивает значительно большую аортальную пульсацию по сравнению с режимом контрпульсации. При этом в режиме повышенной СО насоса  $\Delta P$  в режиме контрпульсации значительно ниже, чем  $\Delta P$  в режиме постоянных оборотов насоса.



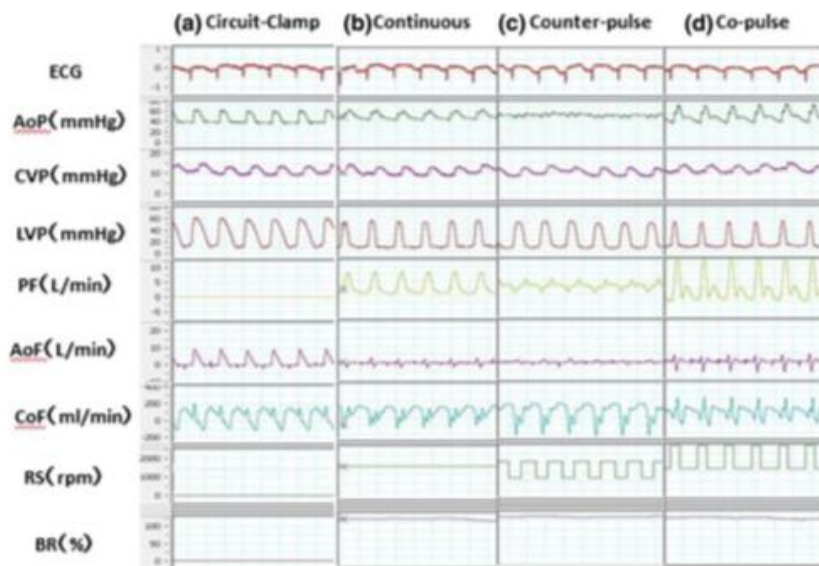
*Рисунок 11. Сравнительные данные нормализации  $\Delta P$*

С другой стороны, авторы утверждают, что на основании оценки работы сердца в режиме контрпульсации данный режим необходимо использовать на первой фазе применения вспомогательного насоса, в то время как режим сопультации должен включаться на этапе восстановления миокарда.

В работе также отмечено, что нет статистически достоверной разницы в уменьшении  $MVO_2$  в непультсирующем и пультсирующих режимах.

Исследования в экспериментах на козах по сравнительной оценке работы ЦН в непрерывном и пультсирующих режимах проводили японские ученые при моделировании нормы и СН [107]. В качестве насоса в данной работе японских исследователей использовался клинический ЦН (EVANEART Sun Medical) с блоком управления, который позволял устанавливать кардиосинхронизированный

пульсирующий режим работы насоса. Помимо регистрации основных гемодинамических параметров, включая датчик для регистрации внутрижелудочковых диаграмм Д–О, в работе измеряли коронарный кровоток. Сравнительные исследования проводили в 4-х режимах: работа сердца без МПК, неппульсирующий режим работы насоса, режим сопультации и режим контрпульсации. На рисунке 12 представлены полученные гемодинамические параметры всех 4-х режимов.



*Рисунок 12. Гемодинамические параметры при исследовании режимов работы EVAHEART Sun Medical в режимах при отключенном насосе, постоянных СОР, контрпульсации и сопультации*

Как видно из рисунка 12 в неппульсирующем режиме и режиме контрпульсации пульсовое давление в аорте и кровоток через насос (PF) в диастолической фазе снижаются. В то время как коронарный кровоток (CoF) в диастолической фазе повышаются. В режиме сопультации пульсовое давление в аорте и систолический поток через насос существенно повышаются, в то время как диастолический поток через насос меняет направление, т.е. имеет место регургитация потока обратно в ЛЖ.

В связи с этим полученные авторами данные об увеличении КДО при сопультации необходимо сопоставить с условиями проведения эксперимента

(обратный кровоток в диастолу) и трудно согласиться с полученными выводами о преимуществах режима контрпульсации. Тем более, что в режиме контрпульсации аортальное пульсовое давление минимально или практически отсутствует. Данный факт противоречит основной идее пульсирующих насосов, связанной с необходимостью формирования пульсирующего потока в аорте. Тем не менее, нельзя не согласиться с выводом авторов о том, что в режиме сопультации поток крови через насос имеет более выраженную пульсацию по сравнению с режимом контрпульсации, что приводит к улучшению внутри насосной гидродинамики и снижению вероятности тромбообразования в насосе.

В работе Pirbodagh с соавт. [108] в 5 острых экспериментах на здоровых овцах в качестве насоса использовали ЦН на магнитном подвесе CentriMag (Levitronix GmbH). Насос устанавливался в режимах постоянного потока, сопультации и контрпульсации. Для сравнительного анализа неппульсирующего и пульсирующего режима работы насоса использовали большой набор гемодинамических данных, включающий артериальное давление, ударный выброс, КДО, коронарный кровоток и легочный артериальный кровоток. При этом авторы дополнительно оценивали влияние изменения параметров модуляции СО насоса (форма импульса, сдвиг по фазе относительно зубца R–ЭКГ) (рисунок 13).

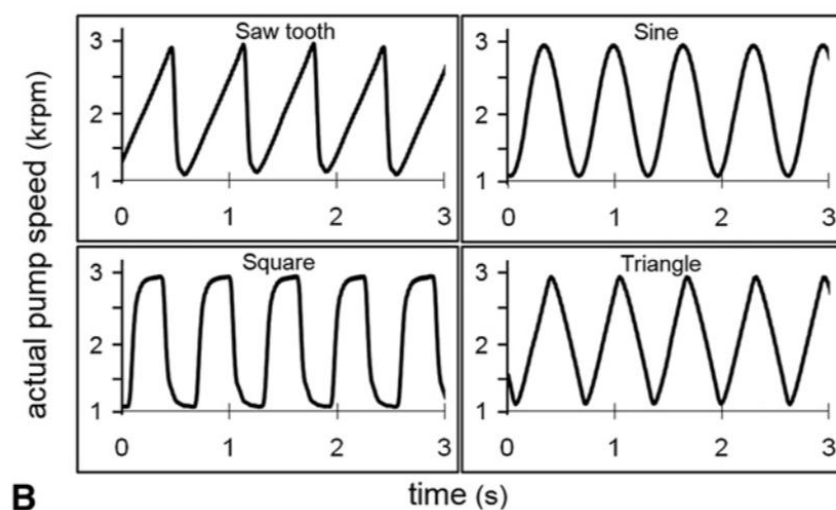
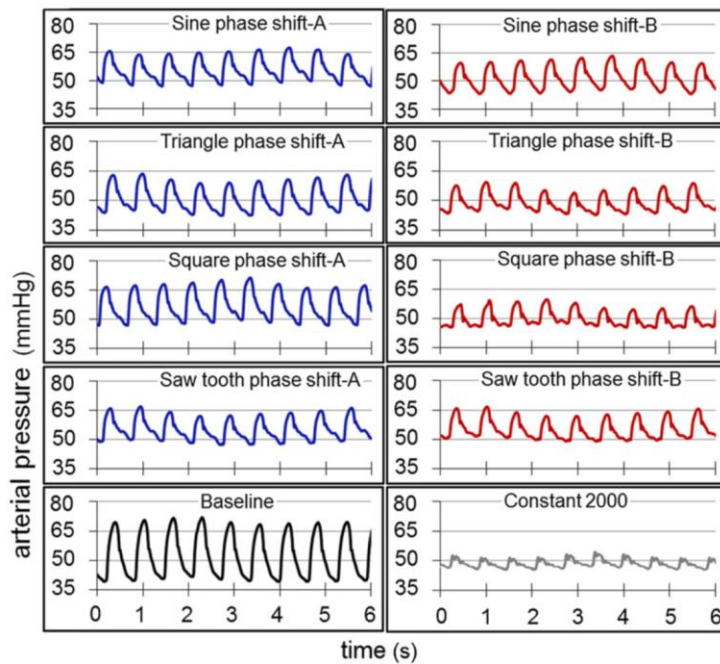


Рисунок 13. Форма импульса сдвига по фазе относительно зубца R–ЭКГ

На рисунке 14 показан эффект изменения формы модуляции СО насоса и сдвига фазы на артериальное давление.



*Рисунок 14. Сдвиг фазы артериального давления при модуляции СО*

При всех формах управляющих импульсов аортальная пульсация была выше, чем в неп пульсирующем режиме при постоянном среднем давлении в аорте. Режим контрпульсации разгружает ЛЖ значительно больше, чем режим постоянного потока, что подтверждает результаты, опубликованные ранее Pirbodaghi с соавт. [109]. Повышение СОР во время диастолы способствует меньшему заполнению ЛЖ и, как утверждают авторы, согласно закону Франк–Старлинга, это приводит к уменьшению работы ЛЖ. Авторы также показывают, что режим контрпульсации увеличивает коронарный кровоток, что в свою очередь связано с повышением диастолического давления в аорте. В результате авторы делают вывод о том, что режим контрпульсации является наиболее оптимальным для модуляции СОР. Тем не менее, эти результаты нельзя считать доказательными в плане преимущества режима контрпульсации поскольку в данной работе были использованы интактные животные без моделирования СН.

## 1.8 Непульсирующий и пульсирующий поток в системах сердечно-легочного обхода и искусственного сердца

Применение ЭКМО в настоящее время является одной из наиболее часто используемых методов краткосрочного лечения больных с сердечными и легочными патологиями. Однако, как показано в работах постоянный ретроградный кровоток увеличивает постнагрузку на ЛЖ [110, 111].

В работе Palanzo с соавт. [112] применяли сочетание ЭКМО с внутриаортальным баллонным насосом (ВАБ), что привело к снижению смертности пациентов. В связи с этим была выдвинута гипотеза о модуляции потока в системе ЭКМО с повышением скорости потока в диастолической фазе и снижении скорости потока в систолической фазе. При этом предполагается увеличение коронарной перфузии в то время, как будет снижаться постнагрузка на ЛЖ.

Для реализации данной идеи авторы предлагают вводить в контур управления ННП с системой модуляции COP [113]. Одна из таких систем представлена на рисунке 15.

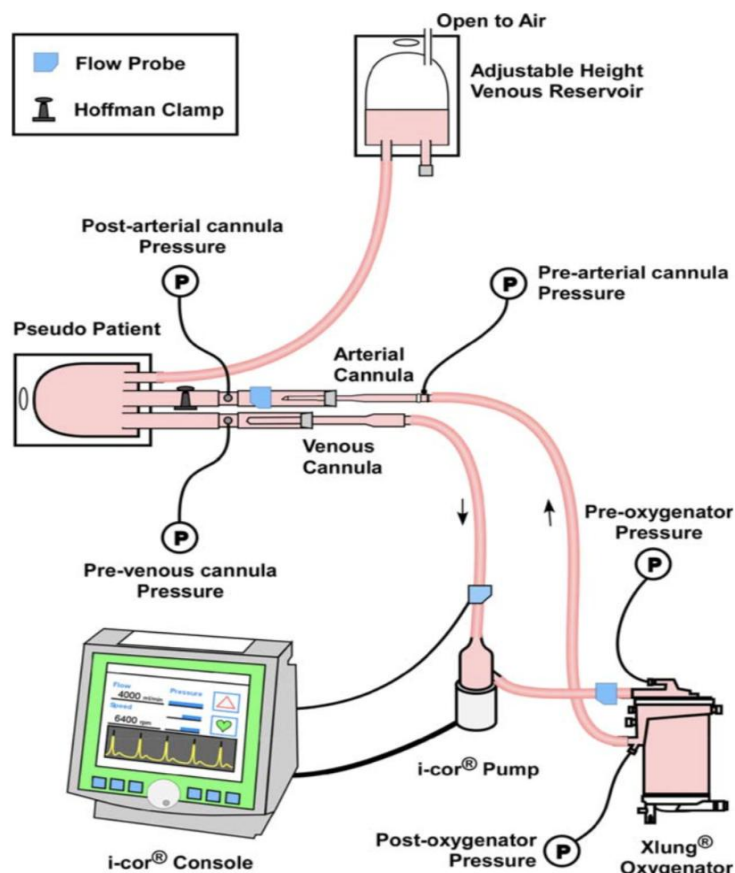


Рисунок 15. Схема гидравлического стенда для исследования режима роторного насоса в системе ЭКМО

В данной системе используется диагональный роторный насос i-cor pump (Xenios AG, Heilbronn, Germany), позволяющий модулировать СОР для получения заданных значений пульсового давления от 30 до 50 мм рт.ст. в аорте «псевдопациента». Отмечается также, что пульсирующий режим потока создает условия для более эффективной работы оксигенатора в системе ЭКМО. Специфическое отличие пульсирующего и неппульсирующего потока для поддержки кровообращения в исследованиях длительной имплантации ИС на животных позволило произвести сравнительную оценку потребности в системном кровотоке для двух режимов.

Sugita с соавт. [114] в экспериментах на животных показали, что для удовлетворения метаболических потребностей животного, неппульсирующий поток должен обеспечивать минимум 90 мл/кг/мин по сравнению с пульсирующим потоком 75 мл/кг/мин. Еще одно из преимуществ пульсирующего потока состоит в том, что внутри насосная пульсация способствует снижению вероятности тромбообразования, которая особенно критична для правого насоса, что было показано в работе Karimov с соавт.[115].

Несмотря на значительный прогресс в области применения МПК на базе ННП, обеспечивающих эффективность и надежность метода, клиническая практика выявила ряд недостатков, связанных с генерацией потока низких значений пульсации и давления на выходе системы. Поэтому нами был разработан новый метод генерации пульсирующего потока.

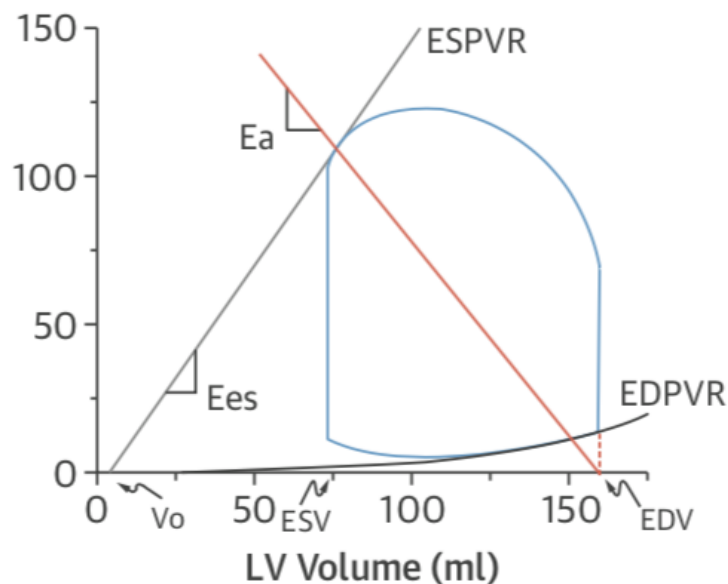
Предложенный метод генерации пульсирующего потока крови при постоянной скорости оборотов роторных насосов направлен, прежде всего, на формирование потока, близкого к физиологическому при ОЛЖ, ИС и СЛО.



## ГЛАВА 2. БИОЭНЕРГЕТИКА СЕРДЦА И ПЕРЕФЕРИЧЕСКОЕ КРОВООБРАЩЕНИЕ В УСЛОВИЯХ НЕПУЛЬСИРУЮЩЕГО И ПУЛЬСИРУЮЩЕГО ПОТОКА

### 2.1 Энергетика сердца в условиях вспомогательного кровообращения

Выше мы отмечали, что в ряде работ сравнительная оценка энергетики сердечного выброса в условиях ОЛЖ базировалась на определении работы сердца, которая вычисляется по площади внутри желудочковой диаграммы (Д–О), впервые предложенной Sagawa [116]. На рисунке 16 показана диаграмма Д–О здорового сердца [117] в виде трапеции со скругленными углами, которая отражает 4 фазы сердечного цикла: изоволюметрическое сокращение, выброс, изоволюметрическое расслабление, наполнение.



*Рисунок 16. Внутри желудочковая диаграмма Д–О*

На рисунке 17 представлено изменение диаграммы Д–О при СН, полученное Gohean с соавт. на математической модели [118]. При этом диаграмма Д–О смещается вправо в сторону больших объемов сердца, а ее сужение характеризует уменьшение ударного объема. С точки зрения работы сердца необходимо отметить, что уменьшение площади диаграммы Д–О свидетельствует также о

снижении потребности сердечной мышцы в кислороде ( $MVO_2$ ) в условиях СН. Минимум диаграммы Д–О при СН соответствует повышению КДО, а максимум диаграммы Д–О показывает снижение систолического давления. Необходимо также отметить, что увеличение КДО в определенных пределах, согласно закону Франка – Старлинга, будет компенсировать снижение ударного выброса сердца до того момента, пока длина саркомеров не превысит величину 2,2 мкм, когда миозин выходит из зоны взаимодействия с актином, при котором развиваемое мышцей напряжение падает.

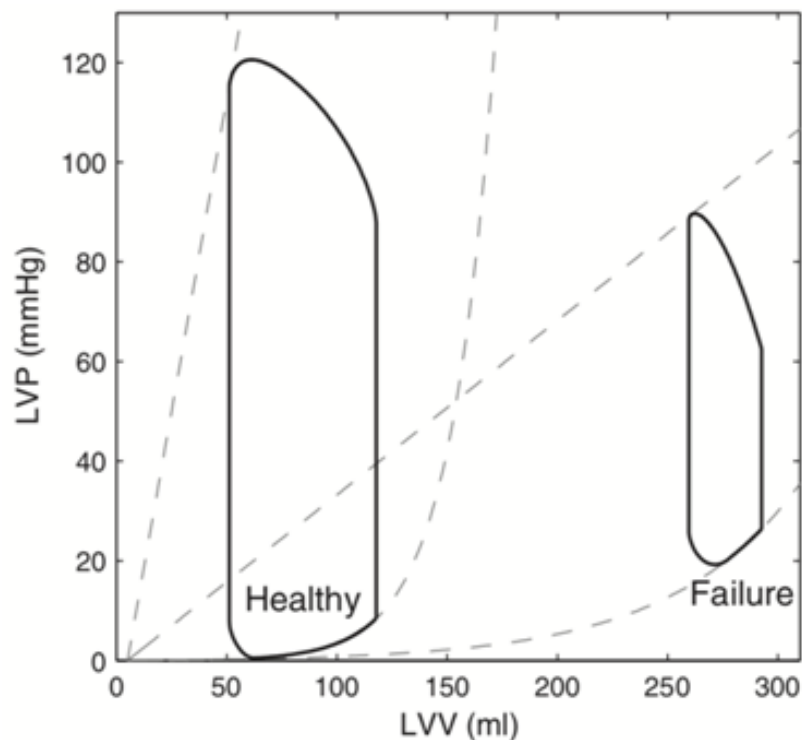


Рисунок 17. Диаграмма Д–О при СН (Healthy-норма, Failure-недостаточность)

При ОЛЖ диаграмма Д–О смещается влево в сторону меньшего КДО. Давления выброса в ЛЖ снижается. При этом интенсивность данного процесса будет зависеть от увеличения производительности вспомогательного насоса (рисунок 18).

Практически все авторы, регистрируя диаграммы Д–О при проведении исследований на гидродинамических стендах и в экспериментах на животных, производят оценку динамики диаграмм как результат снижения работы ЛЖ.



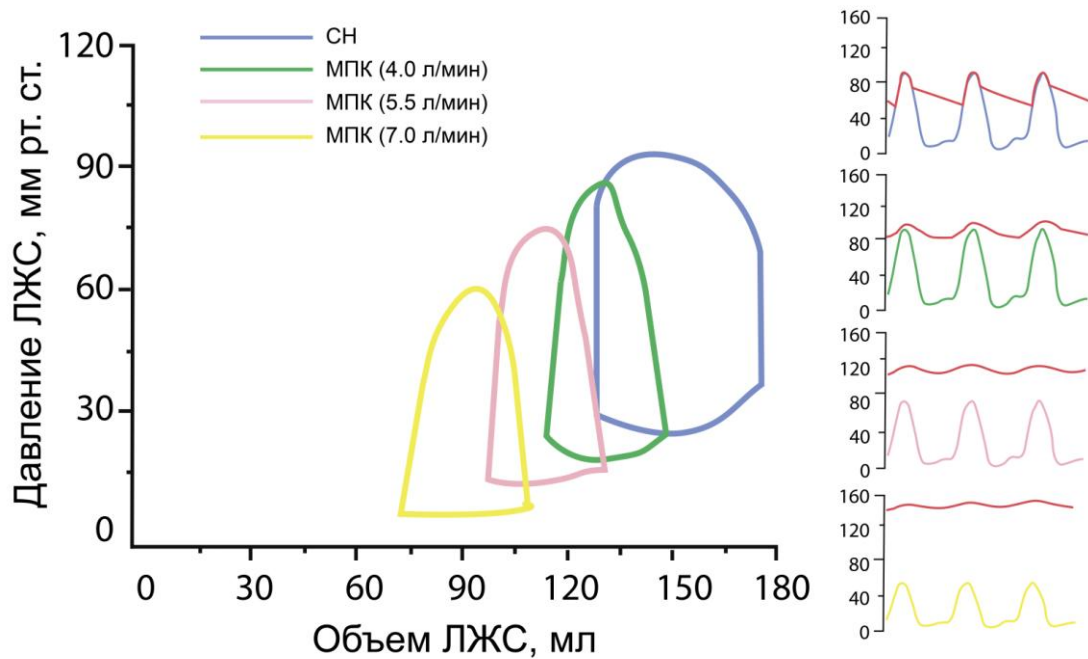


Рисунок 18. Слева изменение Д-О при увеличении производительности насоса.

Справа кривые давления ЛЖ и давления в аорте (мм рт.ст.)

Анализируя представленные количественные данные о снижении работы сердца в условиях ОЛЖ, нами выдвигается несколько иная концепция об энергетике сердца в этих условиях. Суть концепции заключается в двух основных положениях:

- работа сердца, вычисляемая по площади кривой Д–О, выполняется как ЛЖ, так и насосом, который берет на себя ее большую часть. Поэтому вычленить отдельно работу ЛЖ достаточно трудно.

- согласно известным фундаментальным исследованиям основным параметром, который определяет потребление сердцем энергии, является внутрижелудочковое давление [119].

В экспериментах на изолированном сердце показано, что увеличение работы сердца, обусловленное увеличением ударного объема, вызывает гораздо меньший прирост потребления сердцем кислорода ( $MVO_2$ ), чем увеличение  $MVO_2$ , обусловленное повышением давления в аорте [120]. Данный вывод подтверждается эффективностью широко используемого в клинической практике метода внутриаортальной баллонной контрпульсации (ВАНБ) особенно в

условиях стенокардии, т.е. дефицита  $MVO_2$ . Работа ВАНБ способствует снижению систолического давления в ЛЖ, в то время как систолический аортальный кровоток практически не изменяется. Это приводит к снижению  $MVO_2$ , а за счет повышения диастолического давления увеличивается перепад давления аорта-коронарного синуса, что приводит к нормализации коронарного кровотока. В связи с этим полагаем, что более корректно производить оценку эффективности работы ОЛЖ не по площади диаграммы Д–О, а на основании расчета индекса tension-timeindex (ТТИ), т.е. по площади под кривой  $P_{ЛЖ}$  x частоту сердечных сокращений (ЧСС) [121]. Отметим также, что при СН  $MVO_2$ , определяемое на основании данного индекса, снижается (при условии нормальной или сниженной ЧСС), т.е. имеет место компенсаторная реакция в связи со снижением  $P_{ЛЖ}$  и, следовательно, индекса ТТИ. Из нормальной физиологии известно, что  $MVO_2$ , которое миокард получает через капиллярную сеть соответствует работе сердца и, в случае увеличения перепада давления «аорта – коронарный синус», вызванного работой НПП в режиме контрпульсации выше необходимого уровня, коронарный кровоток и  $MVO_2$  остаются на прежнем уровне. За счет этого либо повышается сопротивление коронарных сосудов, либо открываются дополнительные коронарные шунты. С учетом изложенного, представляется тот факт, что концепция модуляции СО НПП в режиме контрпульсации нуждается в пересмотре. Режим контрпульсации не обеспечивает необходимую пульсацию артериального давления по сравнению с режимом соппульсации. Кроме того, не учитывается фактор, что в режиме соппульсации значительно уменьшается  $P_{ЛЖ}$ , по сравнению с режимом контрпульсации, что может способствовать при необходимости увеличению коронарного кровообращения в систолической фазе. Резюмируя, можно отметить, что одним из основных показателей эффективности работы вспомогательных насосов неппульсирующего или пульсирующего ОЛЖ является индекс ТТИ, которым в дальнейшей работе будет использоваться для сравнительной оценки двух методов генерирования потока крови [122].

## 2.2 Нагрузочные характеристики сердца

В главе 1 рассматривались РНХ ННП, которые отражали зависимость расхода насоса от перепада давления на нем. Каждому насосу соответствовала данная зависимость, причем угол наклона этой характеристики отражает способность насоса поддерживать заданный расход крови при изменении перепада давления.

В работе В.И. Шумакова с соавт. [123] впервые была высказана идея, что нужно рассматривать ЛЖ, как источник изометрического давления с внутренним сопротивлением, на котором в систолической фазе давление падает до систолического давления в ЛЖ. Таким образом, появилась возможность определять систолический выброс, как функцию изометрического давления, противодействия в аорте и внутреннего сопротивления сердца. Данная концепция хорошо согласуется с приложением принципов мышечной механики к целому сердцу при построении кривых «напряжение – скорость» ( $P_{\max} - V_{\max}$ ) [124] и была использована при построении математической модели взаимодействия системы кровообращения и неп пульсирующих и пульсирующих ННП [83]. В дальнейшем будет использована при разработке имитатора ЛЖ в гидродинамическом стенде системы кровообращения.

## 2.3 Оценка влияния пульсирующего и неп пульсирующего потока на периферическое кровообращение

Пульсация – это величина импульса артериального давления ( $I_p$ ), которая представляет собой разницу между максимальным систолическим и минимальным диастолическим аортальным давлением.

При сравнительной оценке эффективности ПП перед НП прежде всего исходят из расчета индексов аортальной пульсации давления и расхода.

$$I_p = (P_{ao \max} - P_{ao \min}) / P_{ao \text{ mean}} \quad (1),$$

где  $P_{ao \text{ (max)}}$  – аортальное систолическое давления,  $P_{ao \text{ (min)}}$  – аортальное диастолическое давление и  $P_{ao \text{ (mean)}}$  – среднее аортальное давление.

Другим параметром, используемым для количественного определения пульсирующего потока, является индекс пульсации ( $I_q$ ), который представляет собой разницу между максимальной и минимальной скоростью кровотока, связанной со средней скоростью кровотока

$$I_q = (Q_{\max} - Q_{\min}) / Q_{\text{mean}} \quad (2),$$

где ( $Q_{\max}$ ) – максимальная скорость кровотока, ( $Q_{\min}$ ) – минимальная скорость кровотока и ( $Q_{\text{mean}}$ ) – средняя скорость кровотока.

Одними из наиболее важных характеристик, с помощью которой можно оценивать влияние неппульсирующих и пульсирующих систем МПК на систему периферического кровообращения, является индекс эквивалентной энергии давления (ЕЕР), определяющий градиент энергии, которая передается в систему кровообращения и учитывает не только градиент давления, но и градиент расхода крови, предложенную Shepard с соавт. [125] при искусственном кровообращении.

$$\text{ЕЕР (mm Hg)} = \frac{\int (fp dt)}{\int (f dt)}, \quad (3),$$

где  $P$  – функция артериального потока,  $f$  – функция артериального давления.

Впоследствии данная характеристика стала широко использоваться для сравнительной оценки неппульсирующих и пульсирующих систем МПК как при разработке модуляции потока крови в системах ОЛЖ, так и в системах сердечно-легочного обхода. При пульсирующем потоке ЕЕР всегда выше, чем среднее артериальное давление  $P_{ao(\text{mean})}$  и разница между этими величинами оценивается, как избыточная гемодинамическая энергия SHE, которая рассчитывается по формуле:

$$\text{SHE (ergs/cm}^3\text{)} = 1.332 * (\text{ЕЕР} - P_{ao(\text{mean})}) \quad (4),$$

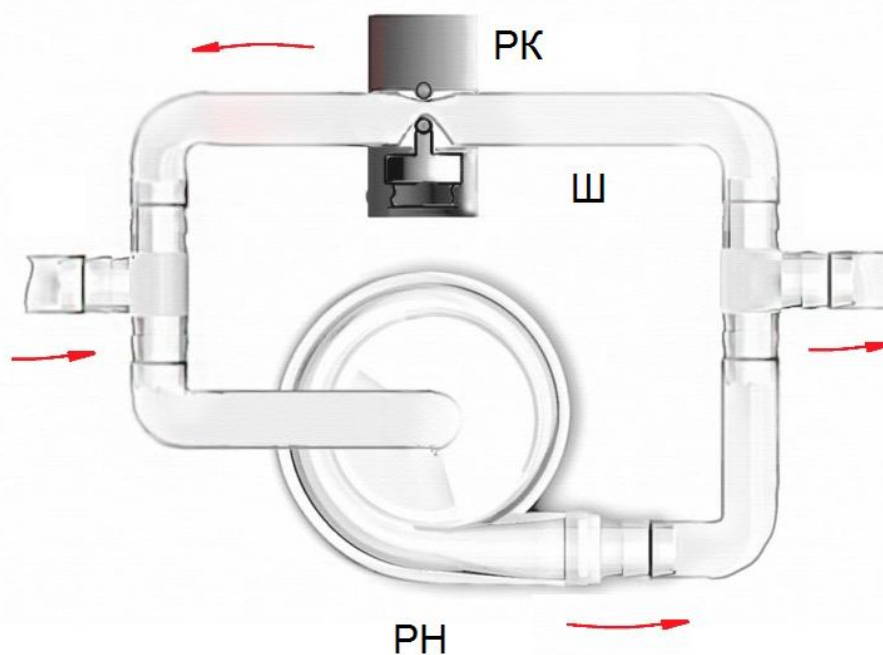
где  $P_{ao(\text{mean})}$  – среднее давление в аорте.

На основании полученных данных: индекса пульсации, эквивалентной энергии давления и избыточной гемодинамической энергии, будет производиться оценка пульсирующего и неппульсирующего потока крови.

## ГЛАВА 3. РАЗРАБОТКА МЕТОДА ГЕНЕРАЦИИ ПУЛЬСИРУЮЩЕГО ПОТОКА РОТОРНЫХ НАСОСОВ КРОВИ

### 3.1 Методика генерации пульсирующего потока крови

Метод генерации пульсирующего потока в роторных насосах крови основан на подключении параллельно роторному насосу (РН) шунта (Ш) с регулируемым клапаном (РК), который периодически изменяет гидравлическое сопротивление Ш. В результате на выходе системы генерации пульсирующего потока («РК – Ш») формируется пульсирующий поток, в то время как скорость насоса остается постоянной (рисунок 19).



*Рисунок 19. Система «РН – Ш». РК - регулируемый клапан, Ш- шунт, РН- роторный насос*

В фазе нагнетания (систола) на РК подается напряжение для частичного перекрытия Ш. При этом на выходе системы «РН-Ш» формируется амплитуда импульса потока, которая зависит от заданной скорости насоса и степени перекрытия Ш. В следующей фазе (диастола) РК открывает Ш. За счет шунтирования потока на выходе системы «РН-Ш» формируется сниженная амплитуда потока, которая зависит в большей степени от диаметра Ш. Таким

образом, при постоянной заданной скорости насоса на выходе системы «РН-Ш» формируется импульсный поток.

Для сохранения расхода данной системы требуется некоторое увеличение скорости РН.

### 3.2 Реализация метода генерации пульсирующего потока крови

Реализация метода генерации пульсирующего потока была основана на создании педиатрических и взрослых систем.

В качестве Ш в процессе предварительных испытаний были выбраны две тонкостенные полиуретановые трубки диаметром 6 мм (педиатрический вариант) и 7 мм (взрослый вариант) с толщиной стенки 0,2 мм, изготовленные (Витур, Россия). Толщина выбиралась из условий минимизации мощности, необходимой для пережатия Ш.

Другой этап реализации метода заключался в разработке быстродействующего РК, в качестве которого был выбран соленоидный привод.

В качестве электромагнита был использован промышленный электромагнит серийный SP61355 (SMART), изображенный на рисунке 20, параметры которого показаны в таблице 1.



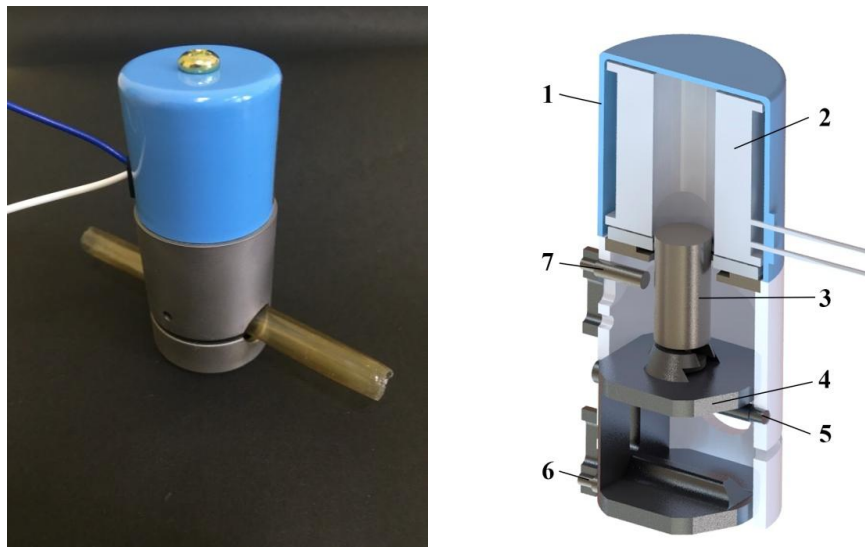
Рисунок 20. Активная часть регулируемого клапана РК

Таблица 1. Основные параметры электромагнитного клапана

Параметр	Показатель
Диаметр	DN 2,5; 8
Давление	PN 0,1 МПа (1 кгс/см <sup>2</sup> , 1 бар); PN 1,0 МПа (10 кгс/см <sup>2</sup> , 10 бар)
Герметичность	Класс «А» по ГОСТ Р 54808-2011
Корпус	Пластик
Мембрана	VMQ, EPDM
Рабочая среда	Жидкая и газообразная, неагрессивная к применяемым материалам
Температура	От -20 до +100° С
Питание	~220 В, ~110 В, ~24 В, =24 В, =12 В
Потребляемая мощность	~ 6 ВА/ =6 Вт

Конструкция РК показана на рисунке 21. РК состоит из корпуса (1), в котором установлен электромагнит (2) и якорь (3), соединенный с клапаном (4). Система управления РК построена на базе широтно–импульсной модуляции (ШИМ). Для срабатывания якоря и перевода его в верхнее положение (режим пережатия Ш) на электромагнит подается короткий ШИМ–импульс длительностью  $20 \pm 10$  мс и напряжением 15 В. При этом якорь сдвигает клапан к верхней опоре (5), пережимая Ш. После этого, на электромагнит

подается напряжение удержания якоря. Величина этого напряжения определяется давлением жидкости внутри Ш. В фазу диастолы напряжение с электромагнита снимается и за счет гидродинамического давления Ш открывается. Для регулировки степени пережатия и открытия Ш для каждой фазы работы РК используются ограничители хода клапана (6) и (7).



*Рисунок 21. Конструкция электромагнитного клапана. 1 – корпус, 2 – электромагнитная обмотка, 3 – якорь, 4 – поршень, 5 – статичная прижимная спица, 6 – нижний регулируемый ограничитель хода и 7 – верхний регулируемый ограничитель хода*

### **3.3 Блок управления электромагнитным клапаном**

Основной элемент блока управления электромагнитного клапана является микросхема КР1006ВИ1 (D2), которая представляет собой высокостабильный контроллер, вырабатывающий точные временные задержки и (в зависимости от конкретной задачи и элементов внешней времязадающей цепи) периодические колебательные сигналы (импульсы). Когда данная интегральная схема включена в режиме формирования временных задержек, их длительность точно задается при помощи внешнего резистора и конденсатора. Точность данных временных интервалов зависит от параметров резистора (отклонения



сопротивления при изменении температуры – нагрева) и значения температурного коэффициента емкости конденсатора. Эта многофункциональная микросхема содержит в себе более 25 дискретных электронных компонентов: транзисторов, резисторов, диодов. D2 применяется в устройствах, предназначенных для синхронизации, генерации импульсов, широтно-импульсной модуляции, фазоимпульсной модуляции и последовательного тактирования, а также в устройствах, регистрирующих пропуски импульсов (рисунок 22).

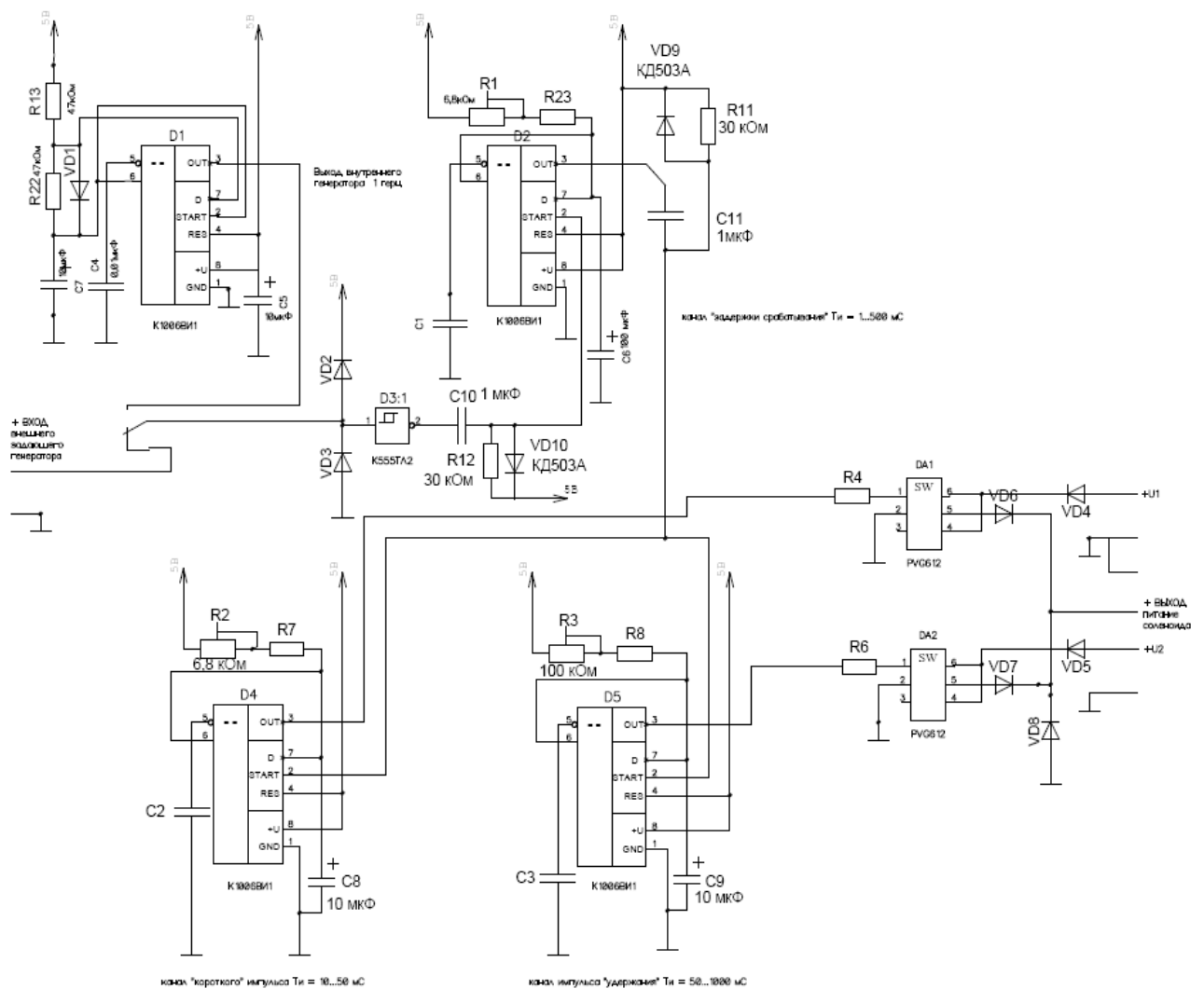
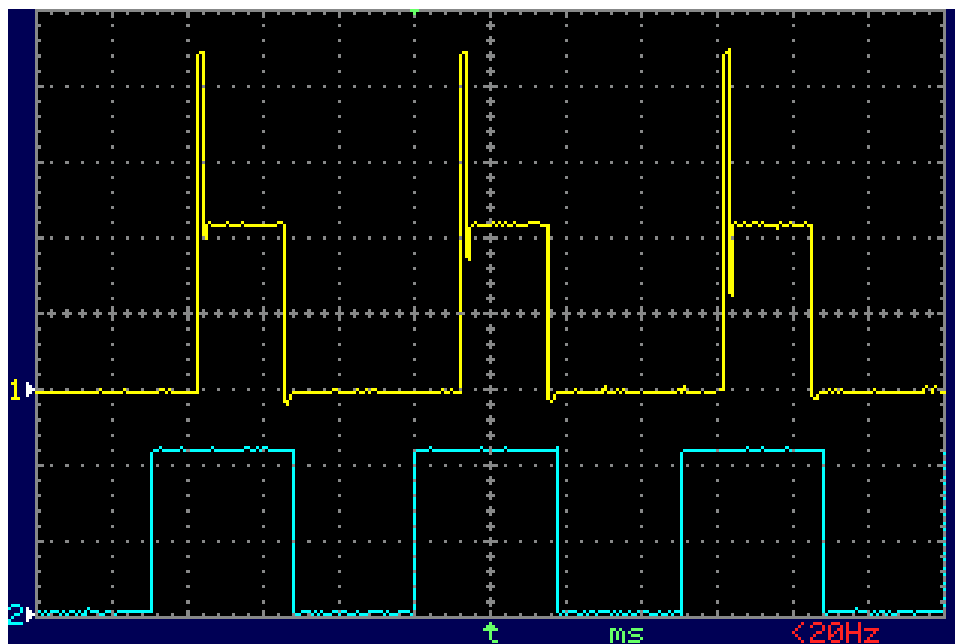


Рисунок 22. Принципиальная схема управления электромагнитным клапаном

Входной сигнал +5В частоты сердечных сокращений поступает на схему нормализации и защиты VD2, VD3, DD3. После увеличения крутизны фронта входного сигнала и преобразования синусоидального сигнала в прямоугольный, сигнал поступает на вход схемы формирования сигнала задержки срабатывания соленоида на микросхеме D2. Время задержки регулируется потенциометром R1. Затем управляющий сигнал поступает на запускающий вход генератора временной задержки D4, собранного на микросхеме интегрального таймера. В результате на выходе микросхемы D4 получаем управляемый с помощью потенциометра R2 по длительности короткий импульс для втягивания соленоида клапана. Сигнал поступает на вход управляющего ключа DA1. На выходе формируется управляющее напряжение (U1) "открывания" клапана высоким напряжением (до 60В постоянного напряжения).

Одновременно управляющий сигнал поступает на запускающий вход генератора временной задержки D5. В результате на выходе микросхемы D5 получаем управляемый с помощью потенциометра R3 по длительности импульс для удержания соленоида клапана. Сигнал поступает на вход управляющего ключа DA2. На выходе формируется управляющее напряжение (U2) "удержания" клапана в открытом состоянии.

В результате смешивания сигналов "открывания" и "удержания" формируется выходной сигнал управления клапаном. Для проверки работоспособности схемы отдельно на D1 собран генератор 1 Гц. С помощью тумблера можно соединить задающий генератор с входом схемы управления клапаном. При этом внешняя синхронизация отключается. На рисунке 23 показана диаграмма управляющих напряжений, подаваемых на электромагнит.



*Рисунок 23. Схемы формирования сигналов управления срабатывания и удержания электромагнитного клапана*

Кроме того, в блок управления ЭМ клапаном введена схема регулируемой задержки, которая позволяет сдвигать по фазе управляющий импульс относительно сердечного цикла, включая реализацию режима контрпульсации.

Для дальнейших исследований в области генерации пульсирующего потока в блок управления электромагнитным клапаном встроена схема формирования фазовой задержки управляющего импульса относительно сердечного цикла, включая реализацию режима контрпульсации.

## ГЛАВА 4. МЕТОДЫ КОМПЬЮТЕРНОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ СИСТЕМЫ

Для предварительного анализа сдвиговых напряжений и застойных зон во вновь разрабатываемых моделях систем для крови широко используется метод 3-х мерного компьютерного моделирования на основе программ Computational Fluid Dynamics (CFD) в среде Spalart-Allmaras», «k-ε» (k-эпсилон), «k-ω» (k-omega), модели переноса касательных напряжений («SST k-ω») и Reynolds Stress Model («RSM»). Данный метод позволяет сравнивать и оптимизировать параметры исследуемого объекта. Сегодня метод CFD использует огромные вычислительные мощности современных процессоров и оперативно использовать для высокоточного определения градиента скорости, расхода, сдвиговых напряжений, зон стагнации и рециркуляции. В сравнении с экспериментальными методами, CFD не требует особых физических и материальных затрат и снижает число корректировок и доработок эскизного образца проектируемой системы еще до конкретного воплощения в готовое изделие. Каждая модель обладает своими положительными и отрицательными свойствами. «Spalart-Allmaras» модель имеет минимальное число уравнений переноса турбулентной вязкости [126] и наиболее точно рассчитывает условие течения в зонах удаленных от центра потока. Стандартная «k-ω» - модель, разработанная на основе модели Уилкокса [127]. Данная модель используется для расчета генератора пульсирующего потока «РН-Ш».

Важным условием для расчета CFD является затраты ресурсов процессора для точного расчета, которая обеспечивается повышением уровня детализации построения расчетной сетки (mesh), ведущим к увеличению времени расчета [128].

Для каждой модели при одинаковой детализации время расчета имеет различные значения.

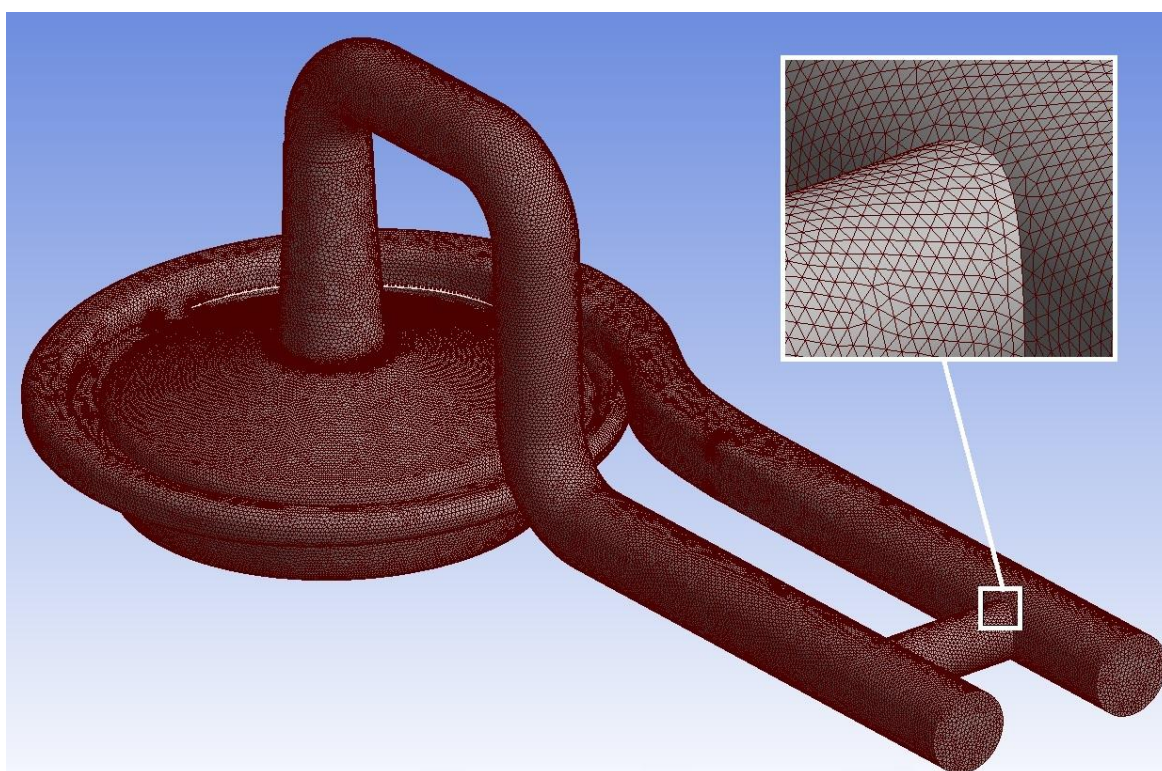
Увеличение точности сетки не гарантирует отсутствие ошибок расчета, о чем дополнительно показано в работах [129, 130, 131] в виду того, что применяемые модели турбулентности не являются идеальными.

Следует учитывать, что расчеты с разными моделями турбулентности дают приближенные результаты, которые в разной степени близки к

экспериментальным и отличие находилось в пределах 10% погрешности. Это предполагает возможность прогнозирования тромбообразования в застойных зонах с низкой скоростью потока и гемолиза по сдвиговому напряжению с той же погрешностью.

#### 4.1 Трехмерное моделирование системы

Геометрические параметры основных частей системы «РН-Ш» явились основой построения 3-мерной модели. Моделирование сетки показано на рисунке 24.



*Рисунок 24. Построение сетки*

В программном обеспечении SolidWorks Corporation (Concord, MA) и ANSYS были использованы методы расчета гидродинамики потока на макроуровне, что позволило получить заданные характеристики с достаточной точностью при минимальных компьютерных ресурсах. Использован стационарный компьютер с процессором: 3800 ГГц тактовой частоты и 32 Гб оперативной памяти.

Среднее время расчета при использовании «k- $\omega$ » модели и разрешении расчетной сетки с минимальным размером элементов (тетраэдра) в 50 мкм составило

2,5 часа. В качестве насоса для генерации потока использована копия насоса Rotaflow. Диаметр шунта составил 6 и 7 мм.

## 4.2 Касательное напряжение

Касательное напряжение  $\tau_l$  при установившемся движении жидкости изменяется по линейному закону при изменении расстояние от стенки  $y$  независимости от характера движения. Для турбулентного движения жидкости касательное напряжение  $\tau_t$  обусловлено обменом количества движения между частицами различных слоёв потока. В системе насос-шунт следует ожидать наличия двух факторов сдвигового напряжения. Общее выражение  $\tau$  в таком случае принимает следующий вид (5):

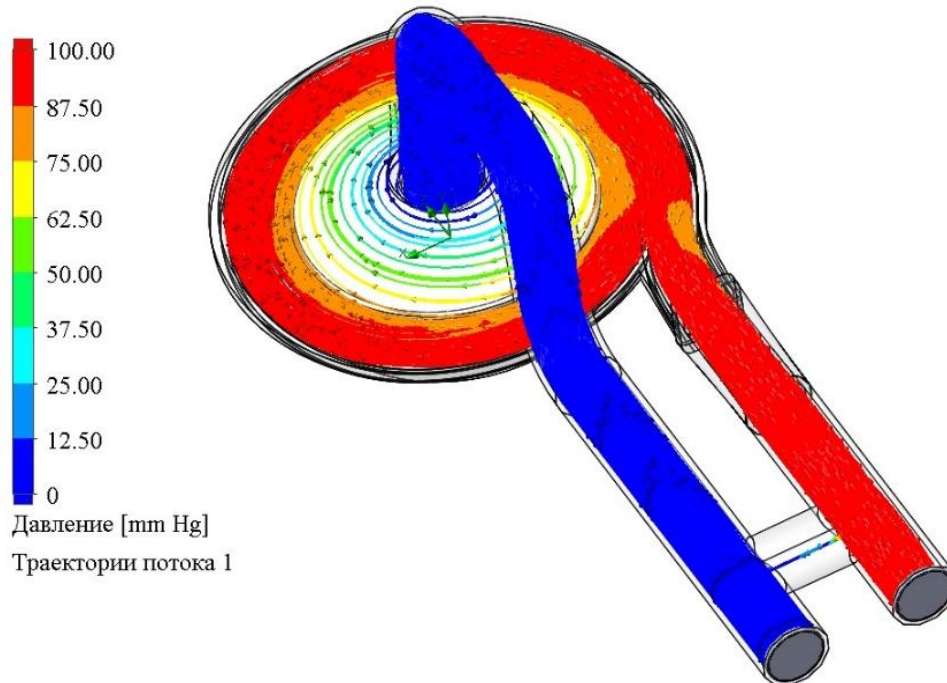
$$\tau = \tau_l + \tau_t = \mu \frac{dv}{dy} + \rho l^2 \left( \frac{dv}{dy} \right)^2 \quad (5),$$

где множитель пропорциональности  $l$  характеризует длину пути перемешивания потока,  $\mu$  – вязкость,  $\rho$  – плотность жидкости,  $v$  – скорость частиц.

Вблизи от стенки повышается градиент изменения скорости, что преимущественно переводит касательное напряжение в зависимость от вязкости. Центральная область потока обусловлена обратным явлением, при котором свободный пробег частиц при турбулентном обмене существенно возрастает и преобладающее значение получает турбулентное сопротивление.

Перед началом расчетов актуально определить границы максимально допустимых значений сдвигового напряжения. Исследования приводят следующие границы для воздействия на основные компоненты крови. Превышение значения сдвиговых напряжений более чем в 9 Па приводит к расщеплению гликопротеина Виллебранда [132]. Дальнейшее увеличение до 50 Па вызывают активация тромбоцитов, а гемолиз происходит при самых высоких пороговых значениях 150 Па. Система насос-шунт будет эффективна при значениях меньших, чем пороговые для гемолиза.

Пример моделирования потоков системы показан на рисунке 25. Граничные условия расчета использовали значение разницы давления на входе и выходе системы для систолической фазы 80 мм рт.ст., для диастолической фазы 100 мм рт.ст.

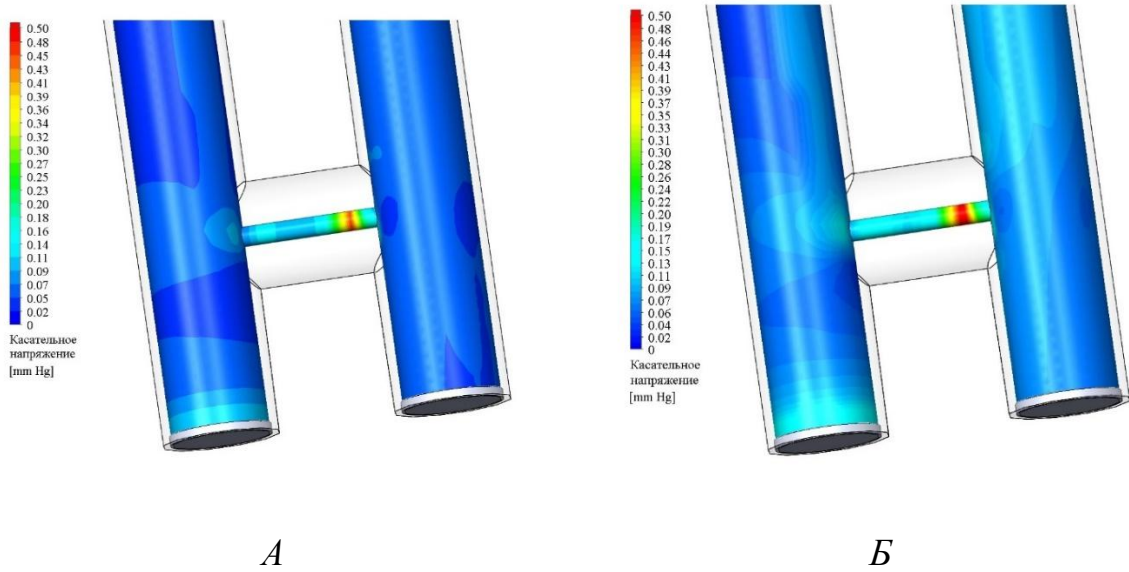


*Рисунок 25. 3-D моделирование системой «Rotaflow +Ш»*

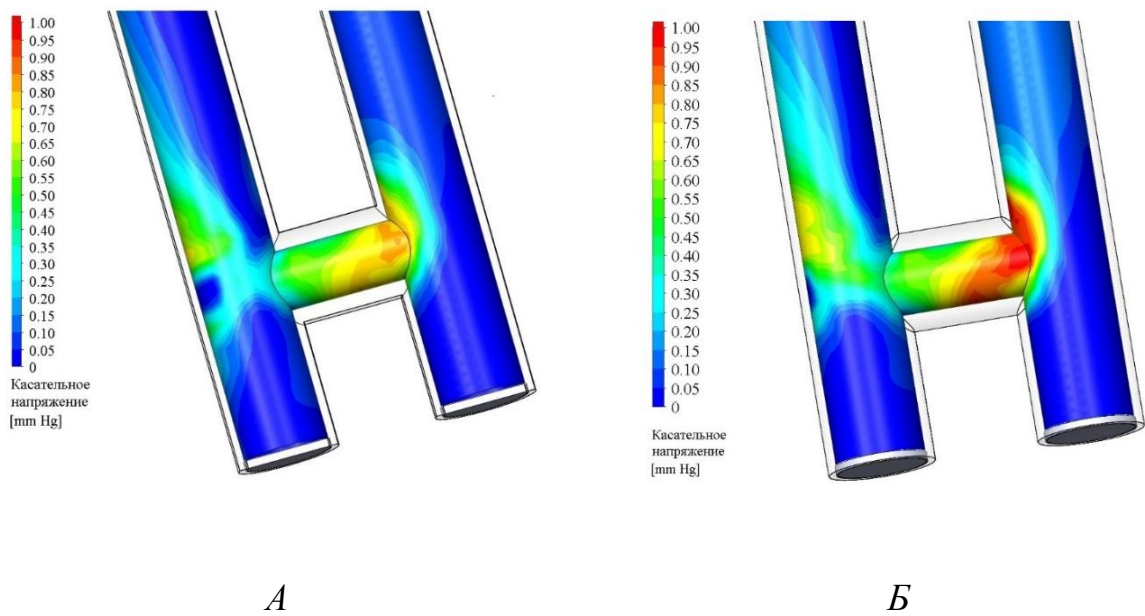
Система РН –Ш была проанализирована на максимальные значения напряжения сдвига именно в области рециркуляционной линии. Влияние насоса не учитывалось. Исследования проведены на стационарных положениях Ш при открытом состоянии клапана и неполном его пережатии. Для анализа были использованы режимы, полученные в стендовых исследованиях на модели Rotaflow-шунт (7мм), для условий взрослой и (6мм) детской возрастной группы. Соответственно скорости вращения копии ротора насоса составили 2400 и 1900 об/мин. Расходы в системе РН-Ш для фазы систолы и диастолы взяты из таблицы результатов стендовых исследований Rotaflow (Глава 5).

Как представлено на рисунках 26 и 27 при данных СОР максимальные значения сдвигового напряжения наблюдаются в областях входа в шунтирующую линию.





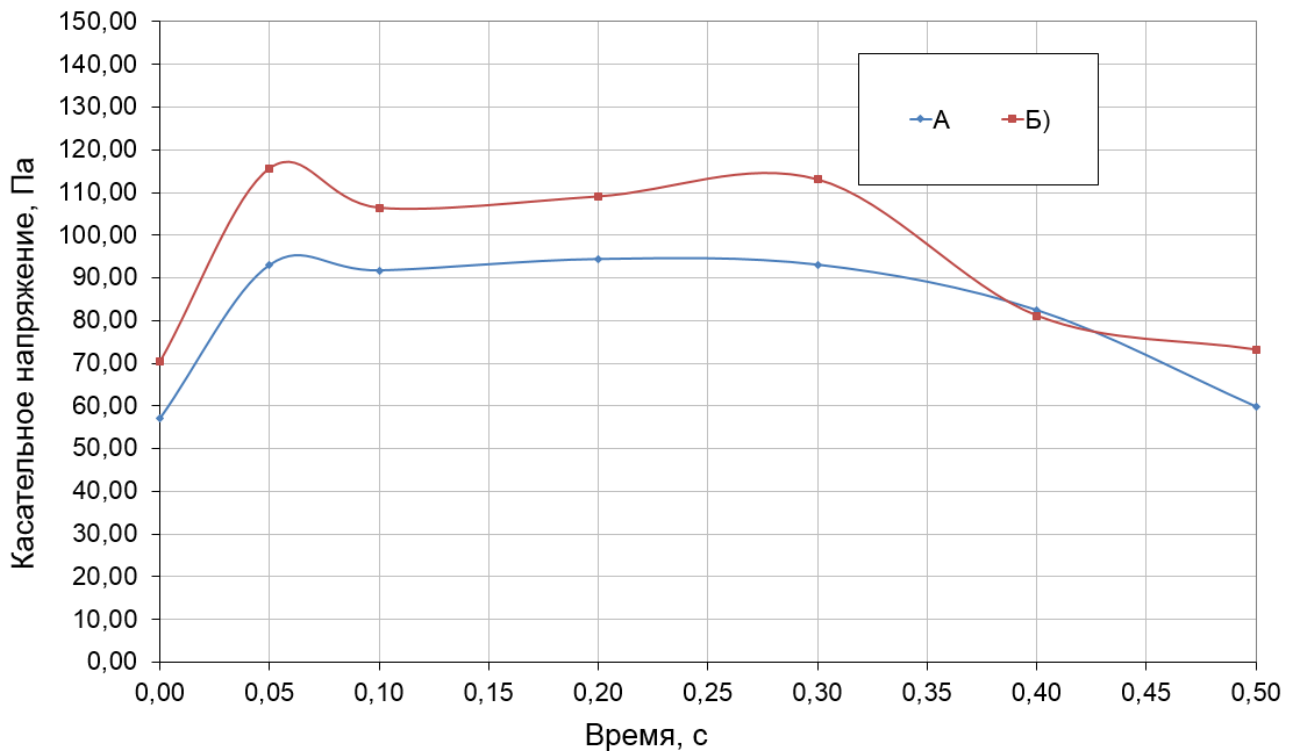
*Рисунок 26. Оценка касательного напряжения в системе шунта в состоянии неполного пережатия А) условия потока для детского режима Б) условия потока для взрослого режима*



*Рисунок 27. Оценка касательного напряжения в системе шунта в состоянии полного открытия: А) условия потока для детского режима ( $d = 6$  мм); Б) условия потока для взрослого режима ( $d = 7$  мм).*



Комплексные расчеты двух режимов в фазе диастолы приведены на рисунке 28. Графики показывают изменение значения напряжения при постепенном открытии и закрытии клапана при времени пережатия 0,5 с. Можно наблюдать стабильное увеличение касательного напряжения при увеличении сброса крови через шунт сразу в момент открытия клапана и постепенную стабилизацию. Максимум составил 115 Па для условий взрослого пациента и 93 Па для условий пациента детской возрастной группы. Соответственные значения времени экспозиции потока в шунте составляют 0,016 с и 0,020 с.



*Рисунок 28. График зависимости сдвиговых напряжений в фазу открытия клапана. Временная точка 0,00 – момент начала открытия клапана, временная точка 0,50 – момент закрытия клапана. В диапазоне открытия и закрытия клапана происходит нарастание и убывание потока через шунт. А) Детский режим, Б) Взрослый режим*

Существует также связь между критическим значением касательного напряжения и времени экспозиции. По-прежнему считается полезной для инженерных задач уравнение оценки количества прироста высвобожденного гемоглобина  $\Delta Hb$ , относительно базового значения  $Hb$  [133]. Хотя хорошо

известно, что использование этого уравнения приводит к завышению результата и не отражает реальную ситуацию, формула до сих пор с успехом применяется (6).

$$\frac{\Delta Hb}{Hb} = A \cdot t^\alpha \tau^\beta \quad (6),$$

где  $A = 3,62 \cdot 10^{-7}$ ,  $\alpha = 0,785$ ,  $\beta = 2,416$ .

Учитываются расчетные значения времени экспозиции  $t$  и напряжения сдвига  $\tau$ , действующее на эритроциты. При превышении данного параметра мембрана эритроцита разрушается, высвобождая гемоглобин. По данным исследования [134] критическое напряжение на мембране эритроцита находится в пределах  $0,01 \text{ N/m} - 0,03 \text{ N/m}$  в зависимости от времени экспозиции.

Используя данные максимального напряжения сдвига в  $93$  и  $115 \text{ Па}$  при времени экспозиции  $0,016 \text{ с}$  и  $0,02 \text{ с}$ , получены значения прироста свободного гемоглобина за один проход через шунт:  $9,23 \cdot 10^{-4} \%$  и  $14,7 \cdot 10^{-4} \%$ . С учетом усредненного значения касательного напряжения и малой площади воздействия данные значения могут существенно понизиться.

Полученные данные о турбулентности показаны на рисунке 29 и дают максимальные размеры турбулентных зон сопоставимые с размерами шунта. Но с учетом пульсирующего потока зон застоя крови не предполагается.

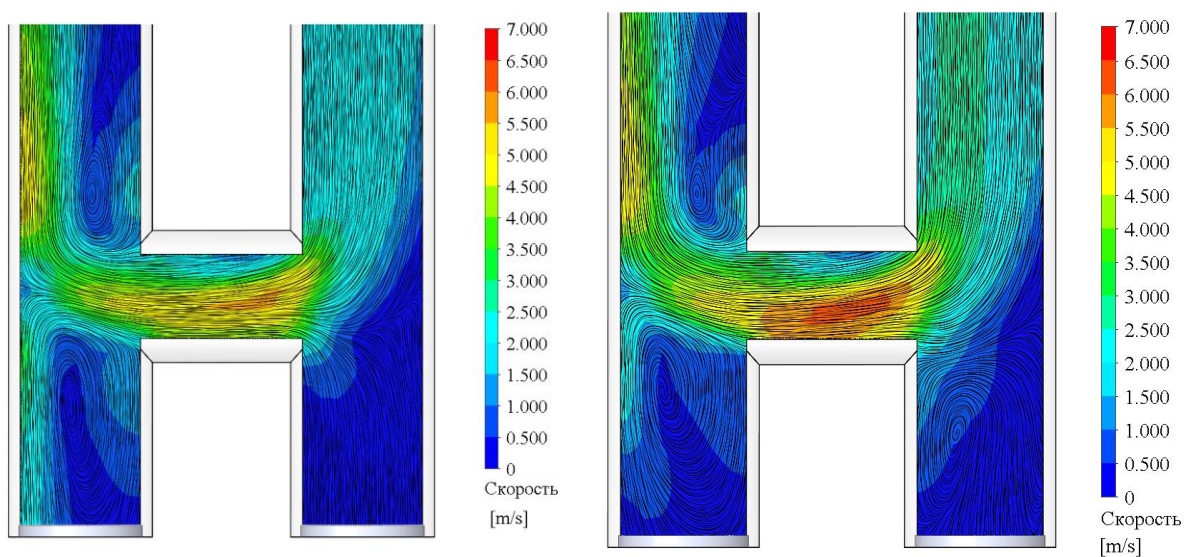


Рисунок 29. Завихренность потока при скоростях вращения 2200 и 2500 об/мин

## ГЛАВА 5. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Данная работа связана с разработкой широкого комплекса методов исследования: методы стендовых исследований, методы исследования гемолитических характеристики и статистический метод обработки полученных данных.

### 5.1 Методы стендовых исследований

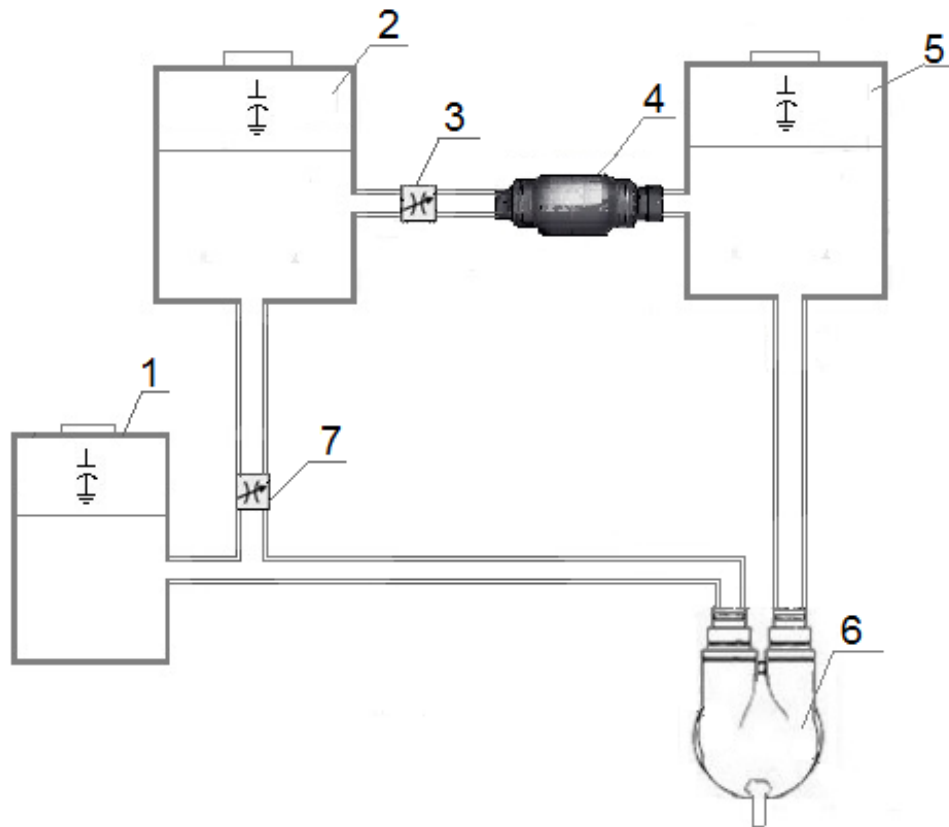
Предварительное исследование систем МПК на ГС имеет важное значение для предварительной оценки и предклинической апробации в экспериментах на животных. ГС широко используются для тестирования клапанов сердца, искусственного сердца, искусственных легких, сосудистых трансплантатов и внутриаортальных баллонных насосов. Конструкция ГС определяется, прежде всего, задачами исследования систем МПК имитируя основные параметры ССС в норме и патологии и позволять в широком диапазоне изменять основные гемодинамические параметры (сердечный выброс, артериальное давление, давление в легочной артерии, предсердные давления), в режиме реального времени. Кроме того, в определенных пределах ГС должен позволять имитировать хирургические манипуляции, такие как: канюляцию желудочков, предсердий и анастомоз аорты для тестирования различных конструкций систем вспомогательного кровообращения. В настоящей работе для тестирования МПК параметры ГС были выбраны исходя из полученных физиологически эквивалентных давлений, объемов и потоков. Универсальность ГС позволяет проводить широкий набор методик для решения задач по оценке различных методов МПК, включая ОЛЖ, в режиме ИС и СЛЮ. То есть все типы МПК с использованием роторных насосов и нового метода генерации пульсового потока.

В рамках настоящей работы в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России, была разработана новая концепция ГС и средства для его реализации. При этом исследования проводились в широком диапазоне

моделирования ССС для взрослых и педиатрических пациентов. В качестве параметров модели ССС, для большого и малого круга кровообращения использовали такие характеристики как податливость или эластичность артериального русла, инерционность, общее гидравлическое сопротивление, режим работы имитатора желудочка сердца, имитирующий сократимость ЛЖ, ЧСС, соотношение систола/диастола с оценкой их основных гемодинамических параметров (давление и поток). Особенностью разработанного ГС состоит в том, что в нем заложен принцип построения двухконтурного стенда с возможностью проводить исследования отдельно для большого и малого круга кровообращения. Для этого, в зависимости от поставленной задачи на большом или малом исследуемом круге кровообращения выбирается режим пульсирующего ИЖС, имитирующий работу левого или правого желудочка, параметры артериальной или легочной емкости и системное или легочное сопротивление. При этом параметры данных компонентов предварительно настраиваются под исследуемый заданный контур (большого или малого круга кровообращения). Соответственно второй круг кровообращения имитируется неппульсирующим насосом исходя из того, что в естественной системе кровообращения на вход исследуемого контура со стороны венозной системы (предсердия) имеет неппульсирующий характер. Данный подход был успешно использован для тестирования микро насоса tMVAD (HeartWare Inc., Miami Lakes, FL, USA.). В данной работе в качестве ЛЖС использовался изолированный желудочек бычьего сердца, а в качестве правого ИЖС осевой насос HeartMateII [104, 105].

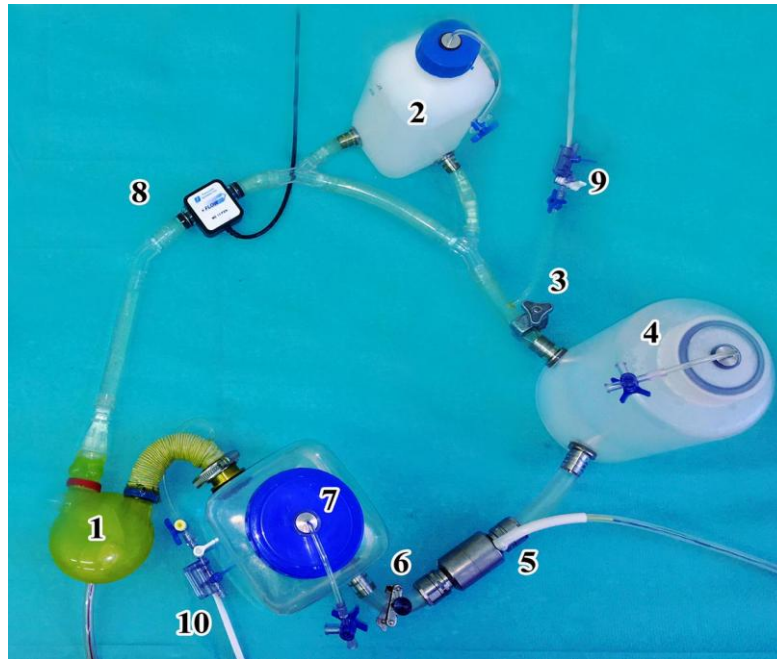
Разработанная универсальная конструкция ГС позволяет исследовать различные методы МПК в ОЛЖ, в режим ИС и СЛО.

На Рисунке 30 представлена блок схема универсального ГС, позволяющего реализовать данные режимы.



*Рисунок 30. Принципиальная схема гидродинамического стенда. 1 – резервуар (демпфер), 2 – резервуар (артериальный или легочный), 3 – легочное сопротивление, 4 – неп пульсирующий насос (имитирующий ИЖС большого или малого круга кровообращения), 5 – резервуар (левое или правое предсердия), 6 – пульсирующий насос или ИЖС искусственный (правый или левый) в зависимости от выбранной схемы подключения исследуемых насосов, 7 – системное гидравлическое сопротивление*

На рисунке 31 представлена фотография разработанного ГС большого и малого кругов кровообращения. ГС состоит из ИЖС (1), аортальной или легочной емкости (в зависимости от исследуемого круга кровообращения) (2), системного гидравлического сопротивления (3), венозного резервуара (4), правого желудочка (для варианта подключения ОЛЖ) (5), легочного сопротивления (6) и имитатора системы «легочные вены – левое предсердие, правое предсердие» (7). Поток в аорте регистрировался с помощью ультразвукового расходомера (8). Датчика давления в аорте (9), в правом или левом предсердии (10).



*Рисунок 31. Гидродинамический стенд, имитирующий большой и малый круг кровообращения*

Все компоненты стенда были последовательно соединены магистралями трубка Tygon (Saint–Gobain, Франция) внутренний диаметр которых 12мм. данный диаметр магистралей обеспечивал моделирование сопротивления венозного и системного кровотока. Периферическое и легочное сопротивление было смоделировано при помощи настраивающихся зажимов.

Одним из критериев нормального функционирования сердца с системами ВК является ударный выброс (УВ), т.е. количество крови, выбрасываемое в аорту в фазе систолы. В качестве пульсирующего ИЖС использован двухклапанный насос с ударным объемом – 80 мл компании MEDOS MEDIZINTECHNIK GMBH (Aachen, Германия), управляемый пневматическим приводом рисунок 32.

В качестве привода данного насоса использовался двухканальный пневмопривод «СИНУС–ИС» имеющий автономную пневматическую станцию, позволяющую создавать давление 0,5 атм. и разрежение 0,15 атм. Пневмопривод позволяет устанавливать заданное давление и разрежение распределяет давление с заданной амплитудой, скважностью и частотой.



*Рисунок 32. Искусственный желудочек сердца MEDOS*

Краткие технические характеристики привода приведены в Таблице 2.

*Таблица 2. Технические характеристики системы «СИНУС-ИС»*

<b>Характеристика</b>	<b>Показатель</b>
Питание	220В ±10%, 50 ±0.5Гц
Потребляемая мощность	до 200 Вт.
Частота пульсаций (F)	0 – 140 уд/мин
Систолическое давление	0 – 250 мм рт.ст.
Диастолический вакуум	+10 – 30 мм рт.ст.
Длительность систолы	0 – 0,6 с

Система измерения гемодинамических параметров включает: системы измерения давления, расхода и системы регистрации и обработки данных.

Система измерения давления состоит из датчиков давления Edwards (США, погрешность измерения ± 3%). Датчики давления подключались в ГС при помощи штуцеров 1/2x1/2 компании (Terumo, Япония). Давления, измеряемые в ГС большого и малого круга кровообращения: артериальное, легочное, в правом и левом предсердиях и давление в ИЖС.



Расходы в артериальных и легочных руслах в гидродинамическом контуре измеряли с помощью ультразвуковых датчиков расхода двухканальным ультразвуковым расходомером TS420 фирмы (Transonic Systems, Inc, США, погрешность измерения датчика расхода  $\pm 4\%$ ).

Данные сигналов давлений и расходов, получаемые во время испытаний на ГС, регистрировались на многоканальном модуле измерения гидродинамических параметров Ангиотон фирмы (Biosoft–М, Россия). Через провод USB, подключенный к Ангиотону, данные передавались на персональный компьютер, где происходила регистрация и обработка информации при помощи программы Pumph фирмы (Biosoft–М, Россия).

## **5.2 Моделирование нормы и сердечной недостаточности на гидродинамическом стенде**

Под состоянием нормы понимается параметры организма взрослого человека со следующими параметрами [135].

Во взрослой модели кровообращения, минутный объем кровообращения (МОК) в режиме нормы устанавливали  $5 - 5,5 \pm 0,3$  л/мин, артериальное давление в  $120 - 80 \pm 10$  мм рт.ст. При этом были установлены следующие параметры сердечного цикла: частота сердечных сокращений 70 уд/мин, соотношение систола/диастола время  $0,33 - 0,35$ , ударный объем  $60 - 80$  мл.

В детской модели кровообращения МОК в режиме нормы устанавливали  $2 - 2,5 \pm 0,3$  л/мин и артериальное давление  $120 - 80 \pm 10$  мм рт.ст. При частоте сердечных сокращений 100 уд/мин и соотношении систола/диастола  $0,33 - 0,35$ , ударный объем  $20 - 25$  мл.

Во взрослой модели кровообращения в режиме СН МОК устанавливали  $2,5 \pm 0,3$  л/мин при артериальном давлении  $80/53 \pm 5$  мм рт.ст. при соотношении длительности систола/диастола равным  $0,3 - 0,4$ .

В детской модели кровообращения в режиме СН МОК устанавливали  $1 \pm 0,3$  л/мин и давление в аорте  $85/64 \pm 5$  мм рт.ст.



В режиме нормы и СН параметры артериального резервуара (артериальная емкость, общее сосудистое сопротивление) не изменяли для взрослой и детской модели. Изменяли только параметры пневмодавления ИЖС для получения заданных значений параметров гемодинамики.

Предсердная емкость для моделирования нормы определялась наполнением камеры предсердия до уровня, соответствующего давлению в предсердии 12 мм рт.ст. Такое повышенное по сравнению с нормой давление обуславливалось необходимостью компенсировать сопротивление искусственных клапанов ИЖС при его наполнении.

Для исследования влияния ННП на параметры гемодинамики при различных методах МПК (за исключением ИС) важным условием было введение зависимости систолического объема крови от конечно – диастолического давления наполнения, т.е. реализации на стенде режима работы ИЖС, отвечающего закону Франка–Старлинга, который гласит, что энергия сокращения сердца прямо пропорциональна конечно–диастолическому объему. Поэтому из-за отсутствия такого регулятора мы использовали данные в литературе по оценке влияния непрерывного и пульсирующего потока исследуемых систем МПК [71, 96], в которых в ИЖС воспроизводился закон Франка-Старлинга или использовали данные экспериментов *in vitro* на изолированном сердце животного [105, 106.]

Испытания на стенде проводились на средах, приближенных к вязкости крови. Вязкость крови человека в норме составляет:  $3,045 \cdot 10^{-3} \text{ кг} \cdot \text{м}^{-1} \cdot \text{с}^{-1}$ , поэтому в качестве рабочей жидкости, имитирующей вязкость крови, использовался 35% водный раствор глицерина, вязкость которого  $3,04 \cdot 10^{-3} \text{ кг} \cdot \text{м}^{-1} \cdot \text{с}^{-1}$  при 20°C.

Заполненная 35% водным раствором глицерина артериальная емкости, представляет собой замкнутую систему, заполненную жидкостью с определенной воздушной «подушкой». При этом параметры воздушной подушки регулировались исходя из поставленных задач – взрослая или детская модель кровообращения. Расчет воздушной подушки проводился по формулам, взятым из работы Westerhof с соавт. [136], для воспроизведения естественных гемодинамических значений давлений и расходов для каждого из

физиологических состояний нормы для детской и взрослой модели кровообращения).

В данном исследовании использовали 4 насоса: два осевых, созданных на базе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России, клинический осевой насос аппарат вспомогательного кровообращения носимый (АВК-Н) для взрослых пациентов, экспериментальная модель детского осевого насоса (ДОН-3) и два центробежных: канальный центробежный насос (КЦН), также создан в ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. ВИ Шумакова» Минздрава России и Rotaflow (Maquet Inc., Германия). Исследования проведены на модели системы большого круга кровообращения при ОЛЖ в режиме ИС и СЛЮ. Каждый насос работал с постоянной скоростью в условиях нормы и сердечной недостаточности. Насосы изображены на рисунке 33.



АВК-Н



ДОН



КНЦ



RotaFlow

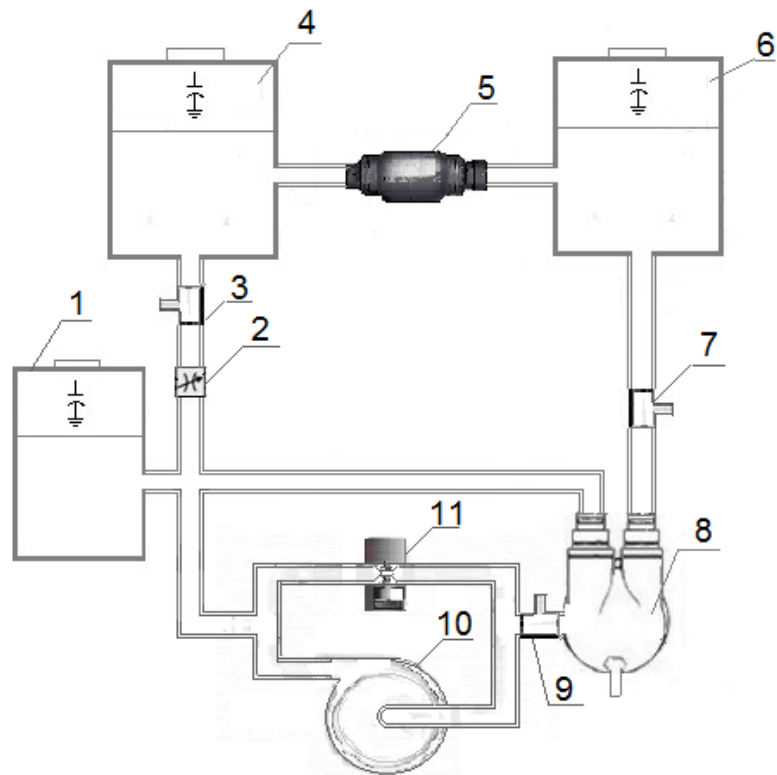
*Рисунок 33. Роторные насосы крови неппульсирующего типа*

### **5.3 Методика оценки неп пульсирующего и пульсирующего потока при обходе левого желудочка сердца**

Для сравнительного исследования работы ННП при ОЛЖ в пульсирующем и неп пульсирующем режимах была собрана гидродинамическая схема подключения, произведено подключение вспомогательной системы блок–схема которой представлена на рисунке 34.

Вход вспомогательного насоса подключался к «верхушке» ИЖС, а выход к аортальному резервуару. Сердечный выброс в неп пульсирующем и пульсирующих режимах при ОЛЖ поддерживали на одном уровне  $5,0 \pm 0,3$  л/мин (взрослый режим) и  $2,5 \pm 0,3$  л/мин (детский режим). Работа ННП в пульсирующем режиме синхронизировалась с работой ЛЖС (режим соп пульсации). В процессе систолы ЛЖС шунт закрывался, позволяя снизить нагрузку на ЛЖС и основной выброс в аорту осуществлялся за счет системы «РН – Ш» работы насоса. При этом амплитуда расхода (систола) на выходе «РН – Ш» задавалась изменением СОР насоса и степенью пережатия шунта. Для достижения максимальной систолической амплитуды степень пережатия шунта выбиралась для получения минимального потока через шунт равным  $0,6 \pm 0,2$  л/мин. Данный поток через шунт выбирался из условий максимальной амплитуды выброса насоса при допустимых сдвиговых напряжений в шунте. Для получения минимального уровня выброса потока в диастолической фазе шунт полностью открывался. Такой режим гарантировал отсутствие разрежения в диастолической фазе, который наблюдался при работе насоса в неп пульсирующем режиме для получения максимальной производительности насоса.

Давление в ИЖС в систолической фазе устанавливали на уровне  $60 \pm 5$  мм рт.ст. при работе насоса в неп пульсирующем режиме и  $40 \pm 5$  мм рт.ст. при работе системы «РН – Ш». Такой выбор давления в ЛЖ при ОЛЖ, наблюдали *in-vivo*, а также на ГС с ИЖС, воспроизводящий механизм Франка–Старлинга [104, 106].



*Рисунок 34. Подключения системы генерации пульсации в ОЛЖ по схеме «левый желудочек – аорта» (1 – артериальная емкость, 2 – системное гидравлическое сопротивление, 3 – датчик измерения артериального давления, 4 – венозный резервуар, 5 – ННП имитирующий ПЖС, 6 – резервуар имитирующий систему «легочные вены – левое предсердие», 7 – датчик измерения давления в левом предсердии, 8 – ИЖС имитирующий ЛЖС, 9 – датчик измерения давления в ИЖС, 10 – испытуемый ННП при ОЛЖ, 11 – электромагнитный клапан)*

Мы исходили из того, что в режиме сопультации ЛЖ более полно опорожнялся, по сравнению с режимом постоянного потока, что должно было в соответствие с механизмом Франка – Старлинга приводить к большему снижению конечно–диастолического объема и давления, и, следовательно, меньшему давлению, развиваемому в систолическую фазу. С другой стороны, разница в 20 мм рт.ст. должна обеспечить более конкурентные условия для получения пульсации аортального давления для насоса, работающего в непультсирующем режиме.

#### 5.4 Методика оценки неп пульсирующего и пульсирующего потока в системе искусственного сердца

Для сравнительного исследования работы ННП при ИС в пульсирующем и неп пульсирующем режимах была собрана гидродинамическая схема подключения, произведено подключение вспомогательной системы блок-схема, которая представлена на рисунке 35.

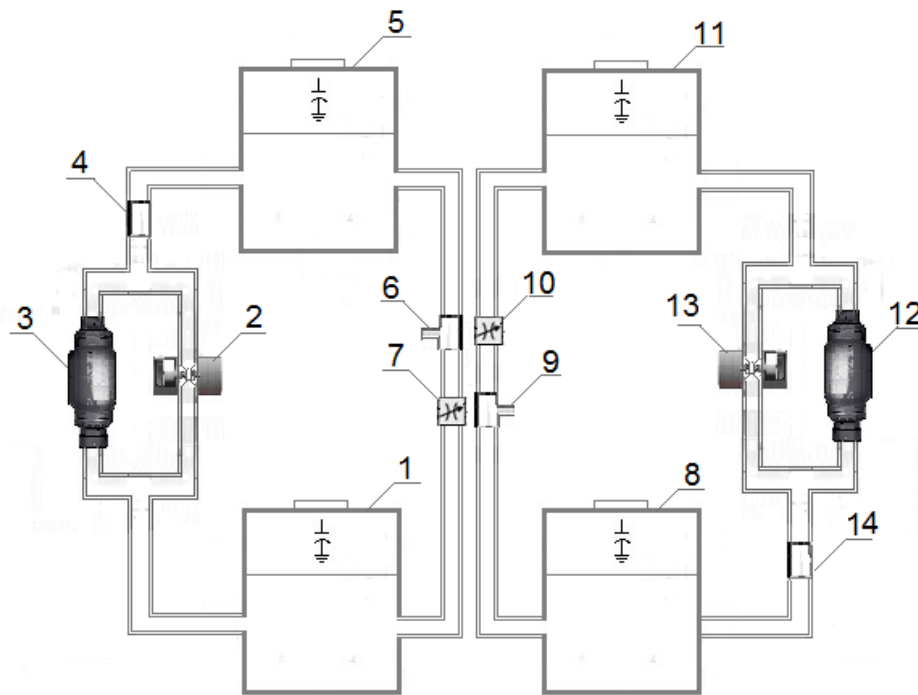


Рисунок 35. Подключения системы генерации пульсации в режиме ИС (1 – резервуар имитирующий левое предсердие, 2 – электромагнитный клапан, 3 – испытуемый ННП большого круга кровообращения, 4 – датчик расхода в аорте, 5 – артериальная емкость, 6 – датчик измерения артериального давления, 7 – системное гидравлическое сопротивление, 8 – резервуар правого предсердия, 9 – датчик измерения давления в правом предсердии, 10 – легочное сопротивление, 11 – емкость легочной артерии, 12 – испытуемый ННП малого круга кровообращения, 13 – электромагнитный клапан, 14 – датчик расхода в легочной артерии)

Вход системы «РН – Ш» в большом круге кровообращения подключался к резервуару имитирующий левое предсердие, а выход к аортальному резервуару. Поток в аорте в неп пульсирующем и пульсирующих режимах при ИС в большом круге кровообращения поддерживали на одном уровне  $5,0 \pm 0,3$  л/мин (взрослый режим) и  $2,5 \pm 0,3$  л/мин (детский режим).

Вход системы «РН – Ш» в малом круге кровообращения подключался к резервуару имитирующий правое предсердие, а выход к резервуару имитирующий легочную артерию. Поток в легочной артерии в неп пульсирующем и пульсирующих режимах при ИС в малом круге кровообращения поддерживали на одном уровне  $5,0 \pm 0,3$  л/мин (взрослый режим) и  $2,5 \pm 0,3$  л/мин (детский режим).

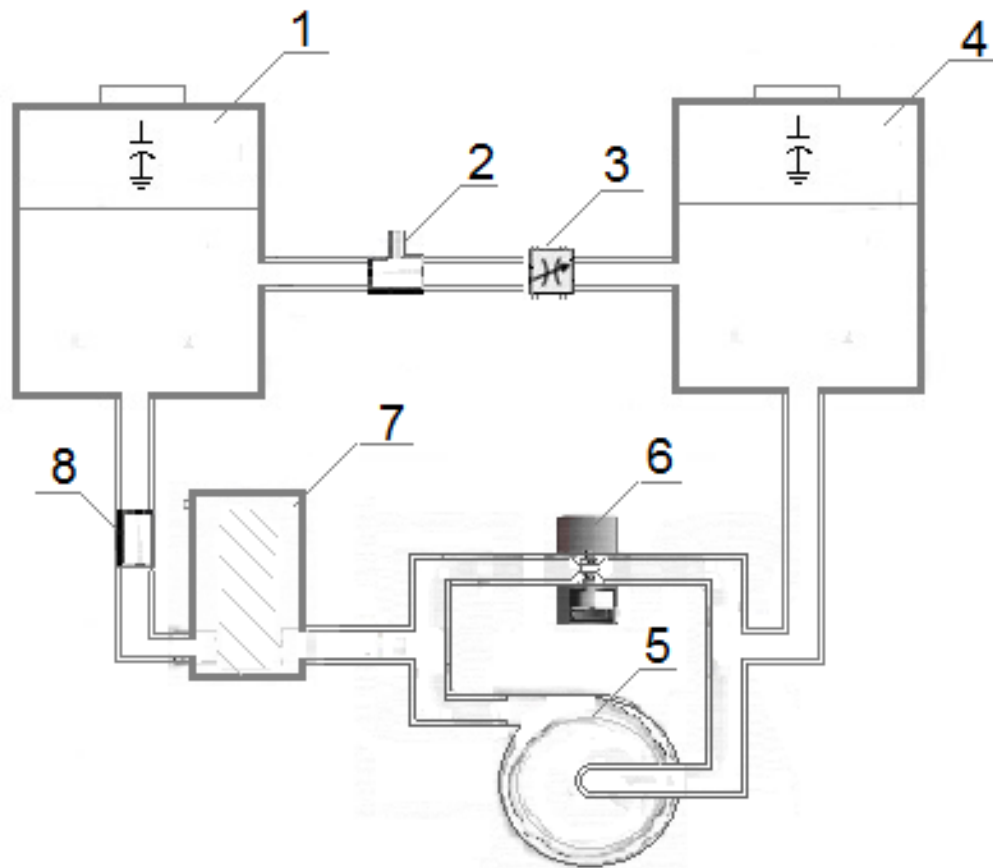
Разница в значениях расхода РН в левой и правой позиции  $0,3$  л/мин для режима взрослого пациента и  $0,1$  л/мин для детского пациента, учитывая бронхиальный сброс.

При Работе системы «РН – Ш» амплитуда расхода на выходе «РН – Ш» задавалась изменением СОР насоса и степенью пережатия шунта.

### **5.5 Методика оценки неп пульсирующего и пульсирующего потока при сердечно - легочном обходе**

Предлагаемая методика для генерации пульсирующего потока в СЛО основан на подключении системы «РН – Ш» и оксигенатора к ГС, блок-схеме показана на рисунке 36.

В качестве ННП при СЛО нами был использован центробежный насос Rotaflow (Maquet Inc.). В фазе нагнетания (систола) на клапан подается напряжение для частичного перекрытия шунта. При этом на выходе системы «РН – Ш» формируется амплитуда импульса потока, которая зависит от заданной постоянной СОР и степени перекрытия шунта. В следующей фазе (диастола) клапан открывает шунт, при этом за счет шунтирования основного потока ННП на выходе системы «РН – Ш» формируется сниженная амплитуда потока, которая зависит в большей степени от диаметра шунта. Таким образом, при постоянной заданной СОР на выходе системы «РН – Ш» формируется импульсный поток.



*Рисунок 36. Подключения системы генерации пульсации в СЛО по схеме «вена-артерия» (1 – аортальная емкость, 2- датчик измерения артериального давления, 3–системное гидравлическое сопротивление, 4 – венозный резервуар, 5 – ННП, 6 – клапан, 7- оксигенатор Quadroх-i Adult (Maquet), 8 – расходомер)*

Сердечный выброс в неп пульсирующем и пульсирующих режимах поддерживали на одном уровне. Амплитуда расхода на выходе системы «РН – Ш» задавалась изменением СОР насоса и степенью пережатия шунта. Для получения минимального уровня расхода на выходе системы (рисунок 37) в фазе диастолы, шунт полностью открывался.

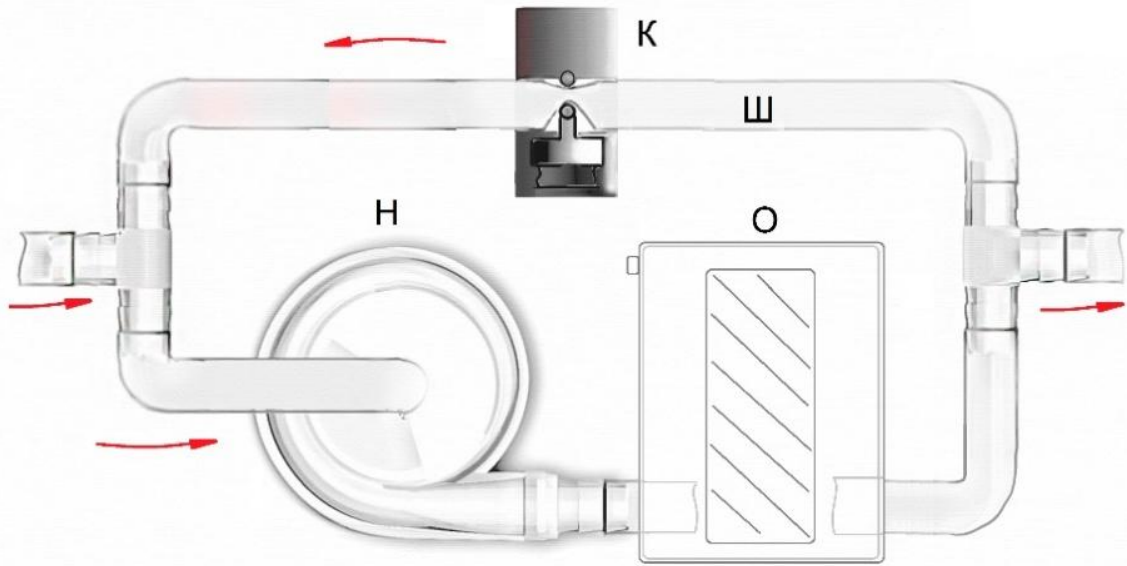


Рисунок 37. Схема генерации пульсации ННП при СЛО: Н – насос, К – клапан, Ш – шунт, О – кислородатор. Движение потока показано красными стрелками

Изменение давления в ИЖС производилась путем изменения величины пневмодавления (снижением или повышением) с привода Синус–ИС, устанавливали на уровне  $60 \pm 5$  мм рт.ст. при работе насоса в неп пульсирующем режиме и  $40 \pm 5$  мм рт.ст. при работе системы «РН – Ш».

### 5.6 Сравнительная оценка эффективности пульсирующего и неп пульсирующего режимов

Аортальная пульсация, полученная в ходе экспериментов в ОЛЖ, ОПЖ, ИС и СЛО, определялась на основании индекса пульсации ( $I_p$ ), определяемого по формуле:

$$I_p = (P_{ao(max)} - P_{ao(min)}) / P_{ao(mean)} \quad (7),$$

где  $P_{ao(max)}$  – аортальное систолического давления,  $P_{ao(min)}$  – аортальное диастолическое давление и  $P_{ao(mean)}$  – среднее аортальное давление.

Эквивалентная энергия давления (ЕЕР) рассчитывались по формуле:

$$EEP(mmHg) = \int_{t_1}^{t_2} f p dt / \int_{t_1}^{t_2} f dt \quad (8),$$

где  $f(t)$  – временная кривая аортального потока за фиксированный период времени,  $p(t)$  – временная кривая давления в аорте за тот же период времени.



Избыточная гемодинамическая энергия (SHE) рассчитывалась по уравнению:

$$SHE \text{ (ergs/cm}^3\text{)} = 1.332 * (EEP - P_{ao \text{ (mean)}}) \quad (9),$$

где  $P_{ao \text{ (mean)}}$  – среднее давление в аорте.

### 5.7 Методика исследования гемолитических характеристик

Травма форменных элементов крови в частности гемолиз эритроцитов является одним из наиболее важных характеристик систем МПК с точки зрения их биосовместимости с организмом [137]. Основной причиной гемолиза является напряжение сдвига, действующего на мембрану эритроцитов. Известно, что летальное напряжение на мембране находится в пределах 0,01 N/m – 0,03 N/m в зависимости от времени экспозиции.

Для оценки гемолиза и объективного сравнения характеристик устройств используют так называемый стандартизированный индекс [138,139,140] который отражает количество свободного гемоглобина плазмы, который выделяется в плазме при прохождении определенного объема крови через экстракорпоральный контур. Рассчитывается по формуле

$$N.I.H. \text{ g / 100l} = \Delta free Hb \times V \times \frac{100 - Ht}{100} \times \frac{100}{Q \times T} \quad (10),$$

где  $\Delta free Hb$  - увеличение свободного гемоглобина плазмы (г/л) в течение интервала времени выборки;

$V$  – Объем контура (л);

$Q$  – Расход крови (л/мин);

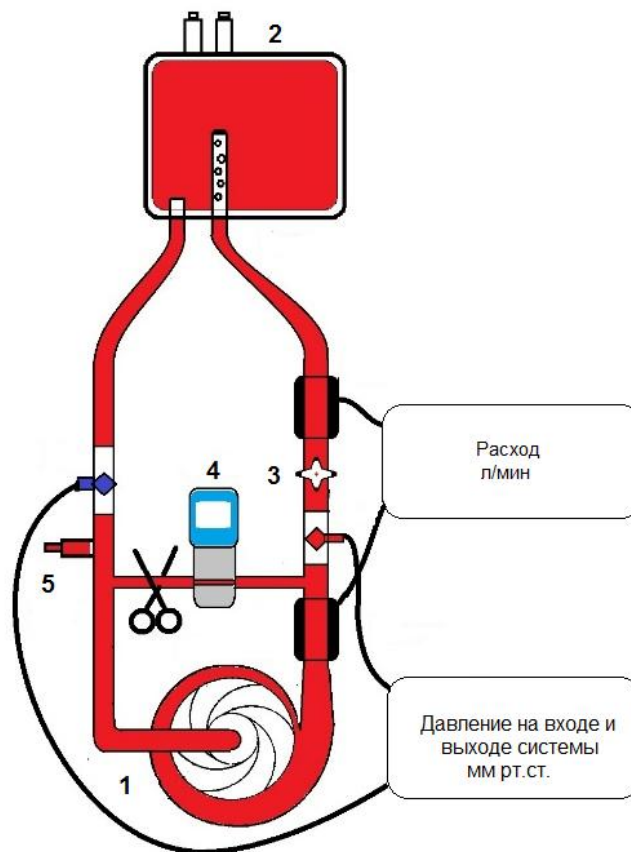
$Ht$  – Гематокрит (%);

$T$  – Время работы насоса (мин).

Для проведения гемолизных исследований разработан гидродинамический стенд, который представляет собой замкнутый контур, состоящий из резервуара, соединительных трубок, системы измерения давления и расхода жидкости, гидравлического сопротивления, который представлен в виде винтового зажима, катетера для забора проб крови и испытуемого насоса.

На основании рекомендаций проведения гемолизных исследований [141] нами была создана методика проведения исследования гемолитических характеристик, в которую включается создание стенда гемолитических испытаний, на котором исследовалась травма крови при работе системы ННП в неп пульсирующем и пульсирующем режиме «РН – Ш».

Стенд гемолизных испытаний показан на рисунке 38.



*Рисунок 38. Стенд для проведения гемолизных испытаний: 1-насос, 2-резервуар с кровью, 3- периферическое сопротивление, 4- клапан, 5-клапан забора крови*

ГС состоит из резервуара объем заполнения 400 мл Cariox (Terumo), трубки Tygon (Saint – Gobain, Франция) диаметром 10 мм, гидравлического сопротивления, датчиков давления и расхода, системы генерации пульсации: шунт, электромагнитный клапан и ННП подключенный параллельно в системе генерации пульсации «РН – Ш». Для измерения системного расхода использовали ультразвуковой датчик расхода Transonic TS402 (Transonic Systems Inc., USA) установленный на выходной магистрали стенда. Давления, измеряемые на входной и выходной магистралах ГС, регистрировались датчиками давления Edwards (Life Sciences). Измерения давления и расхода контролировались с помощью многоканального модуля Ангиотон (Биософт- М, Россия) и визуализировались на ПК программой Pumрах (Биософт- М, Россия). Исходные показатели крови (Hb, Ht) определяли с помощью гематологического анализатора Abacus Junior 30 (Diatron, Венгрия). Исследования рHb проводили на анализаторе Plasma/Low (HemoCue, Швеция).

При исследовании гемолиза крови, вызванного работой насоса, использовали донорскую кровь, взятую в день проведения эксперимента.

Собранный контур заполняют физиологическим 0,9% раствором хлорида натрия, после чего включают насос, который обеспечивает циркуляцию жидкости в контуре в течение 10 – 20 минут для промывки всех поверхностей стенда и насоса при дальнейшем заполнении контура кровью. После промывки контура (в течение 10 минут) и удаления раствора стенд заполняют свежей донорской кровью  $450 \pm 45$ мл, тщательно удаляя пузырьки воздуха. Предварительно в кровь добавляют 1 мл гепарина для предотвращения свертывания, которые могут активироваться при заполнении контура и в течение всего эксперимента. После калибровки датчиков давления и расходов происходит запуск ННП. В качестве ННП при проведении гемолизных испытаний нами был использован коммерческий центробежный насос Rotaflow (Maquet Inc). Испытания проводились при температуре крови в  $37 \pm 1$  °С, что соответствует температуре крови в естественных условиях организма. Особенностью нашего метода испытаний является то, что оценка травмы форменных элементов крови в неппульсирующем и пульсирующем режимах

проводилась без смены контура. При этом оценивалась динамика изменения  $\Delta\text{Hb}$  крови при работе насоса в неп пульсирующем и последовательно в пульсирующем режиме, который обеспечивался снятием зажима в системе «РН – Ш». Установка первого (непульсирующего) и второго (пульсирующего) режимов добивалась за счет изменения скорости вращения насоса равного расход крови  $5 \pm 0,3$  л/мин при перепаде давления  $100 \pm 5$  мм рт.ст. После включения в работу ННП и выхода на заданный (непульсирующий) режим производили забор крови из контура (2 мл), для определения исходных значений уровня свободного гемоглобина (рНб). После получения исходного значения уровня рНб в течение 3-х часов каждые полчаса брали пробы крови. Затем, как уже было указано, с шунта снимался зажим и включалась система «РН – Ш» с установкой режима работы  $5 \pm 0,3$  л/мин при перепаде давления  $100 \pm 5$  мм рт.ст. и в течение последующих 3-х часов продолжали каждые полчаса брать пробы крови для анализа рНб.

На втором этапе, после определения травмы крови в неп пульсирующем режиме и снятия зажима с Ш, в работу запускалась система «РН – Ш». Затем производилось повышение СОР для выхода на режим расхода потока  $5 \pm 0,3$  л/мин и перепаде давления  $100 \pm 5$  мм рт.ст. Общая продолжительность испытаний составила 6 часов.

По данной методике было проведено 6 гемолизных исследований. В процессе испытаний заполнялся протокол испытаний. Результаты испытаний представлялся в виде графиков зависимости уровня рНб от времени работы в каждом режиме насоса.

Затем по формуле (10) рассчитывали значения нормализованного индекса гемолиза  $NIH$  в соответствии с исходными параметрами донорской крови и проводили статистическую обработку полученных данных.

### **5.8 Методика статистической обработки данных**

Данная методика предназначена для обработки полученных данных в ходе испытаний методом параметрической статистики при помощи программ Microsoft Excel и IBM SPSS Statistics 21 версии. В исследованиях приведены средние арифметические величины показателей и стандартные отклонения среднего значения.

## ГЛАВА 6. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ НЕПУЛЬСИРУЮЩЕГО И ПУЛЬСИРУЮЩЕГО ПОТОКА

Данная глава посвящена сравнительному анализу результатов, полученных на универсальном гидродинамическом и гемолизном стенде, при работе роторных насосов в режиме генерации пульсирующего и неппульсирующего потока.

Метод проведения предварительных исследований работы РН в пульсирующем и неппульсирующем режимах на ГС позволяет дать предварительный анализ работы насосов до проведения дорогостоящих экспериментов на животных и клинической апробации.

### 6.1 Результаты моделирования нормы и сердечной недостаточности

На первом этапе, на основании предложенной методики (глава 5 п. 5.2) на ГС были установлены гемодинамические параметры для моделирования физиологической нормы и СН для взрослой и детской модели кровообращения.

На рисунке 39 представлены установленные на ГС гемодинамические параметры состояния большого круга кровообращения (БКК) для взрослой модели в физиологической норме (ФН).

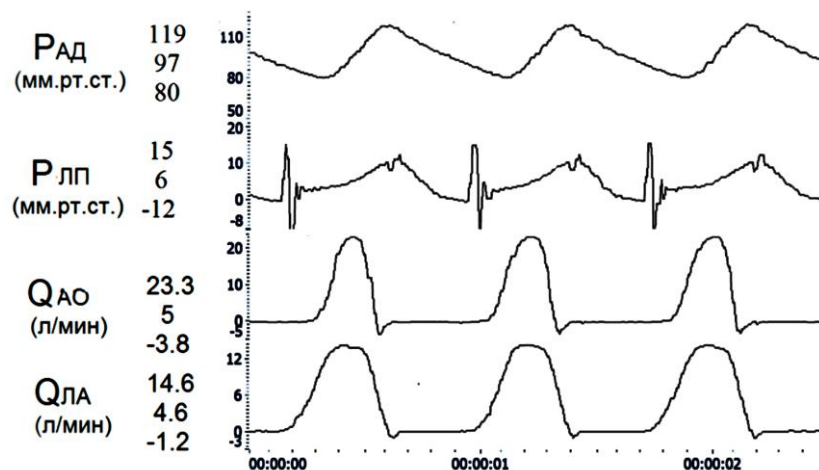


Рисунок 39. Гемодинамические параметры, полученные при моделировании БКК ФН взрослого пациента ( $P_{Ад}$  - артериальное давление,  $P_{Лп}$  - давление в левом предсердии,  $Q_{АО}$  - поток в аорте)

$P_{\text{АД}}$  составляло 119/80 мм рт.ст. (среднее  $P_{\text{АД}}$   $95 \pm 3$  мм рт.ст.),  $P_{\text{ЛП}}$  –  $6 \pm 3$  мм рт.ст. и  $Q_{\text{АО}}$  –  $5 \pm 0,2$  л/мин.

Соответственно на рисунке 40 представлены гемодинамические параметры БКК для взрослой модели при СН.

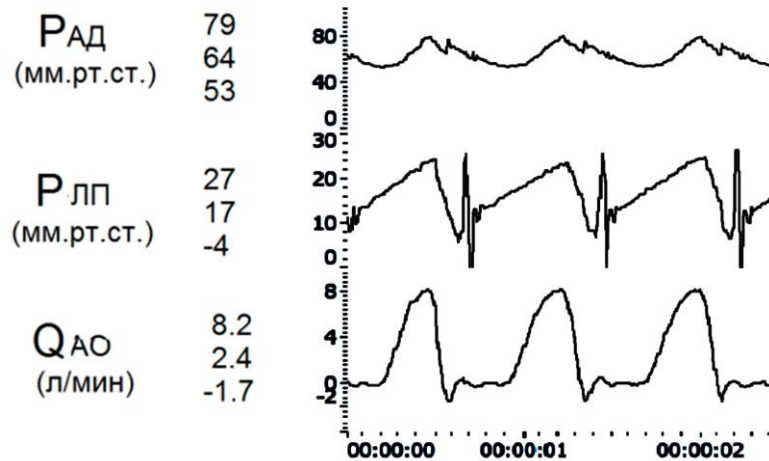


Рисунок 40. Гемодинамические параметры, полученные при моделировании БКК в режиме СН взрослого пациента ( $P_{\text{АД}}$  - артериальное давление,  $P_{\text{ЛП}}$  - давление в левом предсердии,  $Q_{\text{АО}}$  - поток в аорте)

$P_{\text{АД}}$  составляло 79/53 мм рт.ст. (среднее  $P_{\text{АД}}$   $64 \pm 3$  мм рт.ст.),  $P_{\text{ЛП}}$  –  $17 \pm 3$  мм рт.ст. и  $Q_{\text{АО}}$  –  $2,4 \pm 0,2$  л/мин.

На рисунке 41. представлены гемодинамические параметры БКК для детской модели ССС для ФН.

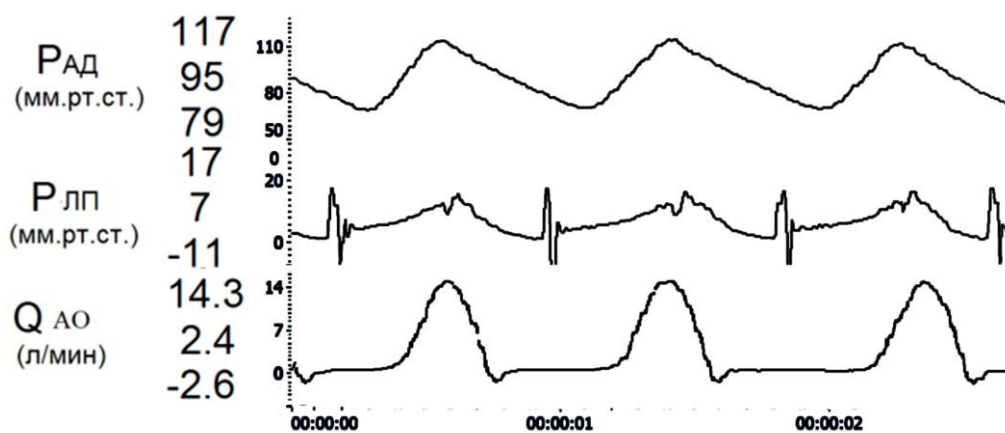
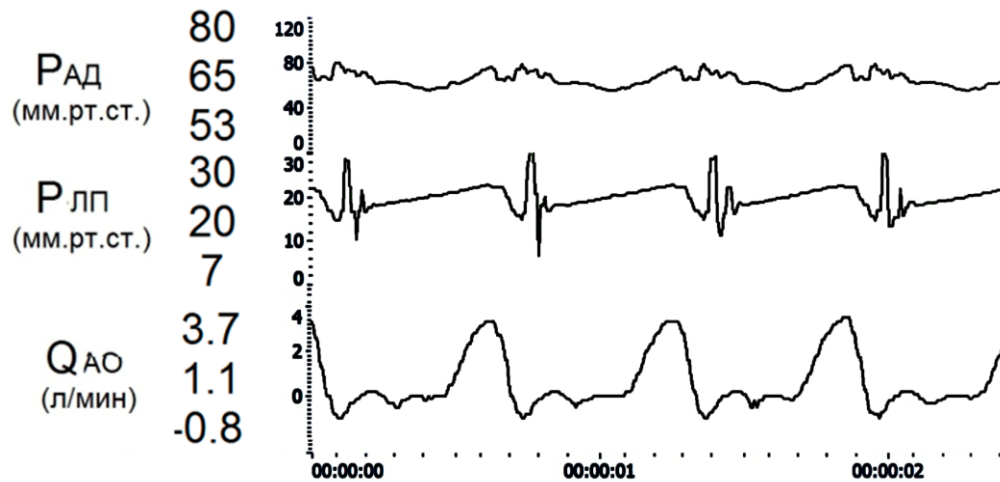


Рисунок 41. Гемодинамические параметры, полученные при моделировании БКК для ФН детского пациента

$P_{AD}$  составляло 117/79 мм рт.ст. (среднее  $P_{AD}$   $95 \pm 3$  мм рт.ст.),  $P_{ЛП}$  –  $7 \pm 2$  мм рт.ст. и  $Q_{АО}$  –  $2,5 \pm 0,2$  л/мин.

На рисунке 42 представлены гемодинамические параметры БКК детской модели ССС в СН.



*Рисунок 42. Гемодинамические параметры, полученные при моделировании БКК в режиме СН детского пациента*

$P_{AD}$  составляло 80/53 мм рт.ст. (среднее  $P_{AD}$   $65 \pm 3$  мм рт.ст.),  $P_{ЛП}$  –  $20 \pm 2$  мм рт.ст. и  $Q_{АО}$  –  $1,1 \pm 0,2$  л/мин.

Полученные данные давлений и расходов при моделировании ФН и СН достаточно точно отражают работу БКК полученные из литературных источников. При этом для сравнительной работы систем в неп пульсирующем и пульсирующем режимах, как указывалось в главе 5, основным изменяемым параметром БКК являлись параметры ИЖС (пневмодавление), эластичность аорты (воздушной подушки), системного сопротивления и резервуара, имитирующего левое предсердие, оставались без изменения.

Полученные на ГС для взрослой и детской модели БКК гемодинамические параметры при моделировании ФН и СН обобщены в таблице 3 в сравнении со средними параметрами, полученными из литературных источников.

Таблица 3. Гемодинамические параметры в норме и при сердечной недостаточности

	Норма (взрослая)		Сердечная недостаточность (взрослая)		Норма (детская)		Сердечная недостаточность (детская)	
	Естественные значения	Стендовые средние значения	Естественные значения	Стендовые средние значения	Естественные значения	Стендовые средние значения	Естественные значения	Стендовые средние значения
Артериальное давление (Рад), мм рт. ст.	(120/80) ± 5	(119/80) ± 5	(80/60) ± 5	(79/53) ± 5	(120/80) ± 5	(117/79) ± 5	(80/60) ± 5	(80/53) ± 5
Давление в левом предсердии (Рлп), мм рт. ст.	(6-8) ± 2	5-8 ± 2	(15-20) ± 2	(17-20) ± 2	(6-8) ± 2	(7-9) ± 2	(15-20) ± 2	(18-20) ± 2
Расход в аорте (Qao), л/мин	(5-6) ± 0,3	5 ± 0,3	(2,5-3) ± 0,3	2,4 ± 0,3	(2-2,5) ± 0,3	2,4 ± 0,3	(1-1,5) ± 0,3	1,1 ± 0,3
Частота сердечных сокращений (ЧСС)	(60-80) ± 5	70 ± 5	(60-80) ± 5	70 ± 5	(100-120) ± 5	100 ± 5	(100-120) ± 5	100 ± 5



## 6.2 Сравнительное исследование работы роторных насосов в неп пульсирующем и пульсирующем режимах при обходе левого желудочка сердца

В результате проведенного исследования на ГС БКК при ОЛЖ в типовых режимах работы различных конструкциях насосов (АВК-Н, ДОН-3, Rotaflow и КНЦ) были получены значения основных гемодинамических параметров в неп пульсирующем и пульсирующем режимах при моделировании ФН и СН.

На рисунке 43 представлены гемодинамические параметры работы АВК-Н в неп пульсирующем режиме.

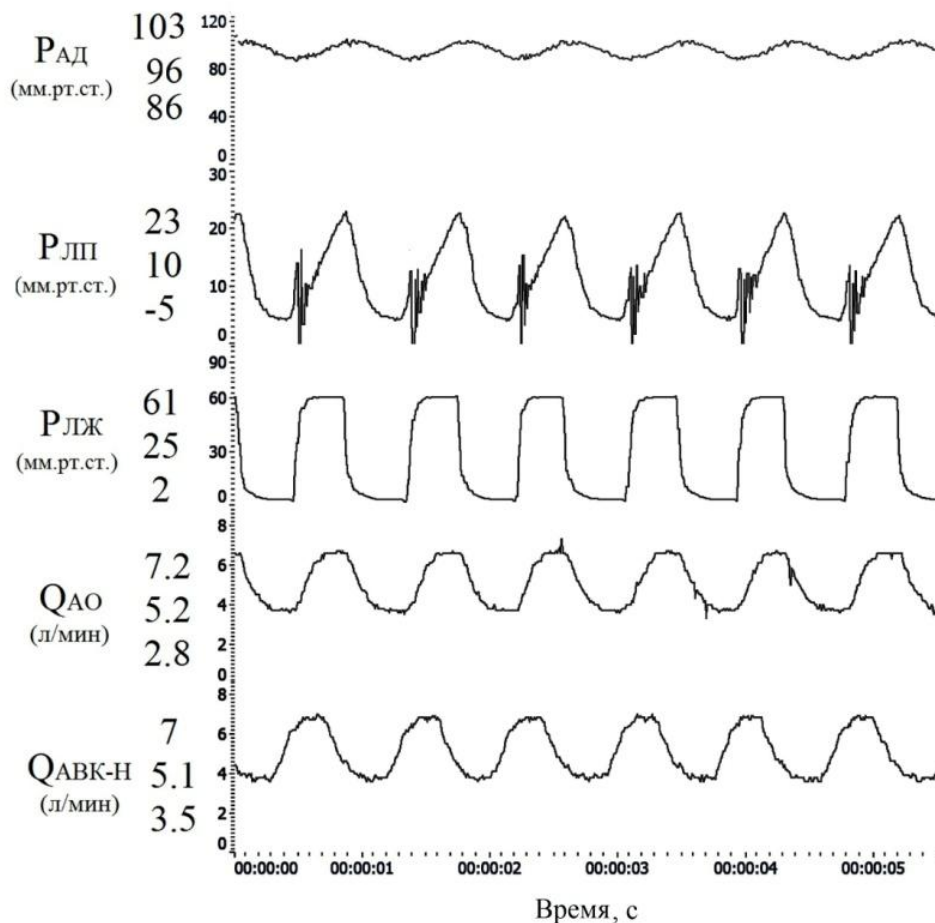


Рисунок 43. Гемодинамические параметры, полученные при работе АВК-Н в неп пульсирующем режиме ОЛЖ ( $P_{AD}$  - артериальное давление,  $P_{ЛП}$  - давление в левом предсердии,  $P_{ЛЖ}$  - давление в левом желудочке,  $Q_{АО}$  - поток в аорте,  $Q_{АВК-Н}$  - поток через АВК-Н)

$P_{\text{АД}}$  повышалось до 103/86 ( $\Delta P = 17 \pm 1$  мм рт.ст.) при среднем значении  $96 \pm 3$  мм рт.ст.,  $P_{\text{ЛП}}$  снижалось до  $10 \pm 3$  мм рт.ст. Системный кровоток поддерживали в диапазоне  $5,1 \pm 0,2$  л/мин. За счет увеличения СОР до  $9500 \pm 50$  об/мин.

По условиям работы насоса в неп пульсирующем режиме, исходя из литературных источников, давление в  $P_{\text{ЛЖ}}$  снижали до  $60 \pm 3$  мм рт.ст.

Таким образом, основные показатели системной гемодинамики при моделировании СН и подключении работы АВК-Н в неп пульсирующем режиме возвращались к норме.

При режиме генерации пульсирующего потока подключение АВК-Н увеличивало  $P_{\text{АД}}$  113/79 ( $\Delta P = 34 \pm 1$  мм рт.ст.) при среднем значении  $95 \pm 3$  мм рт.ст. Давление в левом предсердии  $P_{\text{ЛП}}$  снижалось до  $9 \pm 3$  мм рт.ст. По условиям работы насоса в пульсирующем режиме, исходя из литературных источников, давление  $P_{\text{ЛЖ}}$  снижали до  $40 \pm 3$  мм рт.ст. Системный кровоток поддерживали в диапазоне  $5,1 \pm 0,2$  л/мин, за счет увеличения СОР до  $11300 \pm 50$  об/мин (рисунок 44). Параллельно измеряли диастолический /систолический поток через шунт  $Q_{\text{ш}}$ , который составлял в систолической фазе  $0,5 \pm 0,2$  л/мин и в диастолической фазе  $7,3 \pm 0,2$  л/мин. При этом систолический поток через шунт определялся предварительной настройкой просвета в шунте, а диастолический поток создавался при полном раскрытие шунта.

Таким образом, несмотря на то, что давление в ИЖС, которое способствует увеличению аортального потока согласно кривым РНХ в неп пульсирующем режиме работы АВК-Н, было выше чем при работе АВК-Н в пульсирующем режиме на 20 мм рт.ст., проведенные испытания показали существенное увеличение аортальной пульсации в пульсирующем режиме (сопульсация) на 100%.

На рисунке 45. представлены гемодинамические параметры при работе ДОН-3 в неп пульсирующем режиме.

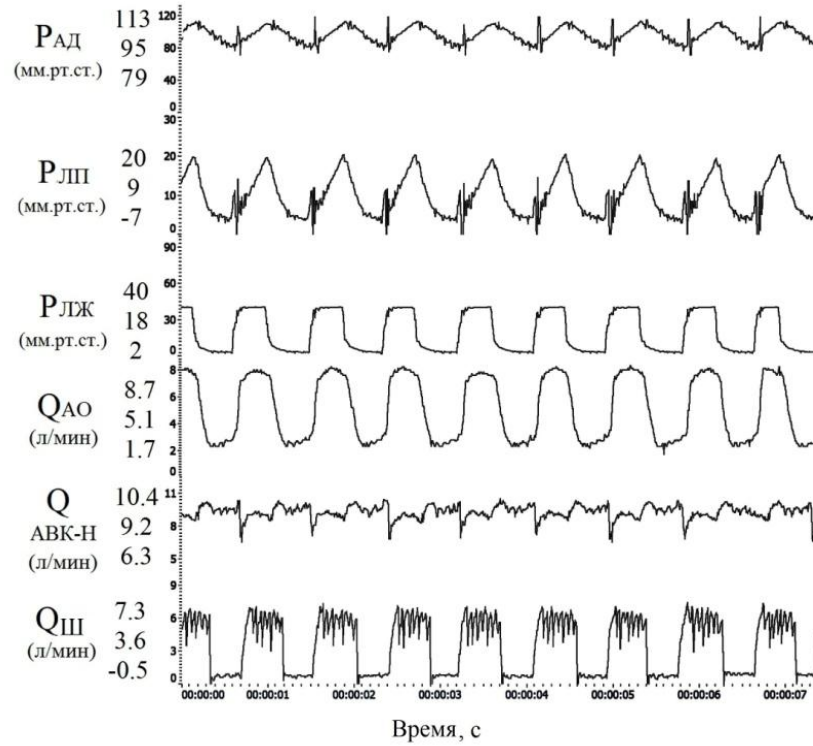


Рисунок 44. Гемодинамические параметры БКК, полученных при работе АВК-Н в пульсирующем режиме ОЛЖ ( $P_{AD}$  - артериальное давление,  $P_{ЛП}$  - давление в левом предсердии,  $P_{ЛЖ}$  - давление в левом желудочке,  $Q_{АО}$  - поток в аорте,  $Q_{АВК-Н}$  - поток через АВК-Н,  $Q_{Ш}$  - поток через шунт)

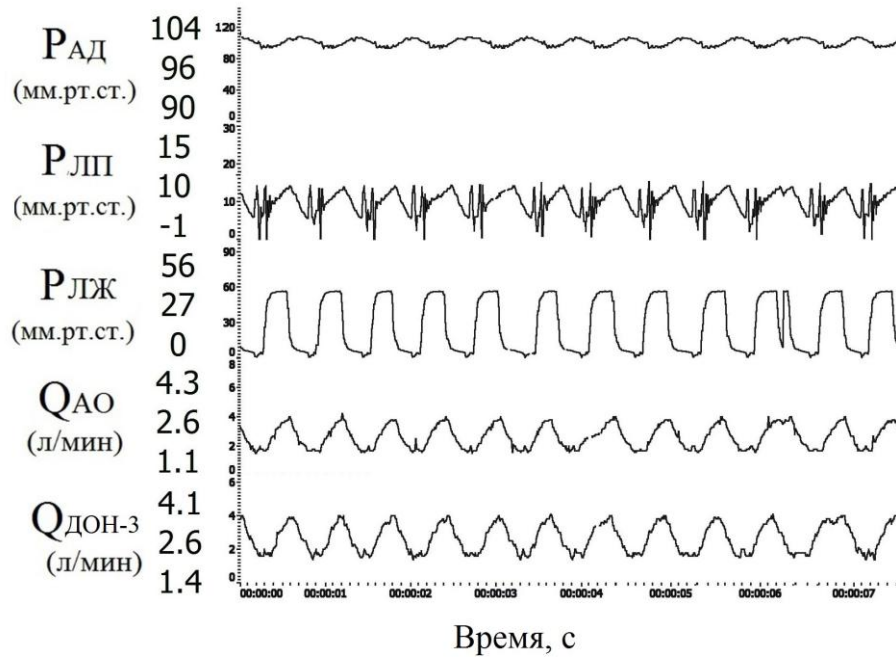


Рисунок 45. Гемодинамические параметры, полученные при работе ДОН-3 в неппульсирующем режиме ОЛЖ

$P_{AD}$  повышалось до 104/90 ( $\Delta P = 14 \pm 1$  мм рт.ст.) при среднем значении  $96 \pm 3$  мм рт.ст., давление в  $P_{ЛП}$  снижалось до  $10 \pm 3$  мм рт.ст. Системный кровоток поддерживали в диапазоне  $2,6 \pm 0,2$  л/мин. за счет увеличения СОР до  $16100 \pm 50$  об/мин. По условиям работы насоса в неппульсирующем режиме, исходя из литературных источников давление  $P_{ЛЖ}$  снижали до  $60 \pm 3$  мм рт.ст.

Таким образом, основные показатели системной гемодинамики при моделировании СН и подключении работы ДОН-3 в неппульсирующем режиме возвращались к норме.

При режиме генерации пульсирующего потока подключение ДОН-3 увеличивало  $P_{AD}$  до 115/81 ( $\Delta P = 34 \pm 1$  мм рт.ст.) при среднем значении  $96 \pm 3$  мм рт.ст. Давление в левом предсердии  $P_{ЛП}$  снижалось до  $6 \pm 3$  мм рт.ст. По условиям работы насоса в пульсирующем режиме, исходя из литературных источников, давление  $P_{ЛЖ}$  снижали до  $40 \pm 3$  мм рт.ст. Системный кровоток поддерживали в диапазоне  $2,2 \pm 0,2$  л/мин за счет увеличения СОР до  $17000 \pm 100$  об/мин. (рисунок 46). Параллельно измеряли диастолический /систолический поток через шунт  $Q_{Ш}$ , который составлял в систолической фазе  $0,5 \pm 0,2$  л/мин и в диастолической фазе  $5,8 \pm 0,2$  л/мин. При этом систолический поток через шунт определялся предварительной настройкой просвета в шунте, а диастолический поток создавался при полном раскрытие шунта.

Таким образом, несмотря на то, что давление в ИЖС, которое способствует увеличению аортального потока согласно кривым РНХ, в неппульсирующем режиме работы ДОН-3 было выше, чем при работе ДОН-3 в пульсирующем режиме на 20 мм рт.ст., проведенные испытания показали существенное увеличение аортальной пульсации в пульсирующем режиме (сопульсация) на 143%.

На рисунке 47. представлены гемодинамические параметры при работе центробежного насоса Rotaflow в неппульсирующем режиме.

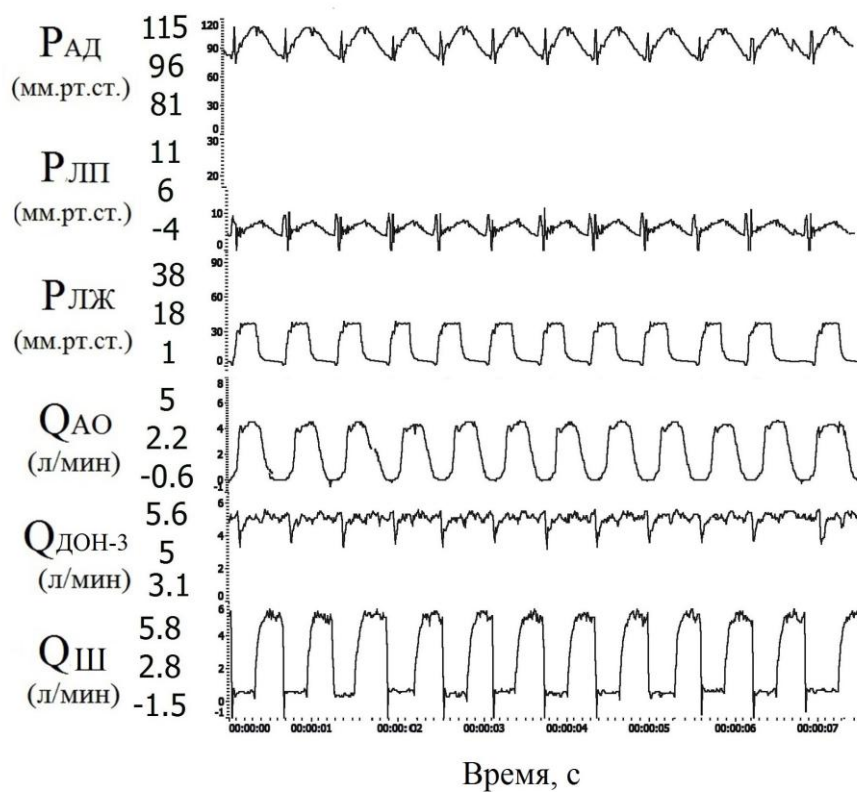


Рисунок 46. Гемодинамические параметры, полученные при работе ДОН-3 в пульсирующем режиме ОЛЖ

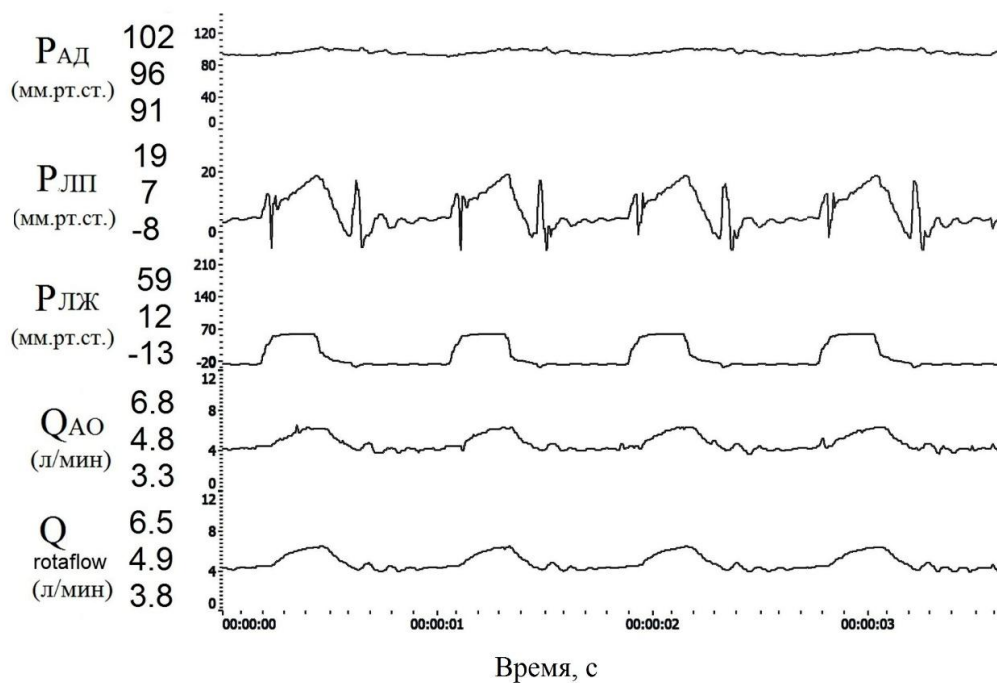


Рисунок 47. Гемодинамические параметры, полученные при работе Rotaflow в неппульсирующем режиме ОЛЖ

$P_{АД}$  повышалось до 102/91 ( $\Delta P = 11 \pm 1$  мм рт.ст.) при среднем значении  $96 \pm 3$  мм рт.ст., давление в  $P_{ЛП}$  снижалось до  $7 \pm 3$  мм рт.ст. Системный кровоток поддерживали в диапазоне  $4,8 \pm 0,2$  л/мин за счет увеличения  $СОР$  до  $2200 \pm 50$  об/мин. По условиям работы насоса в непульсирующем режиме, исходя из литературных источников, давление  $P_{ЛЖ}$  снижали до  $60 \pm 3$  мм рт.ст.

Таким образом, основные показатели системной гемодинамики при моделировании СН и подключении работы Rotaflow в непульсирующем режиме возвращались к норме.

При режиме генерации пульсирующего потока подключение Rotaflow увеличивало  $P_{АД}$  до 115/82 ( $\Delta P = 33 \pm 1$  мм рт.ст.) при среднем значении  $94 \pm 3$  мм рт.ст. Давление в левом предсердии  $P_{ЛП}$  снижалось до  $6 \pm 3$  мм рт.ст. По условиям работы насоса в пульсирующем режиме, исходя из литературных источников, давление  $P_{ЛЖ}$  снижали до  $40 \pm 3$  мм рт.ст. Системный кровоток поддерживали в диапазоне  $4,8 \pm 0,2$  л/мин за счет увеличения  $СОР$  до  $2500 \pm 100$  об/мин. (рисунок 48). Параллельно измеряли диастолический /систолический поток через шунт  $Q_{Ш}$ , который составлял в систолической фазе  $0,6 \pm 0,2$  л/мин и в диастолической фазе  $7,5 \pm 0,2$  л/мин. При этом систолический поток через шунт определялся предварительной настройкой просвета в шунте, а диастолический поток создавался при полном раскрытие шунта.

Таким образом, несмотря на то, что давление в ИЖС, которое способствует увеличению аортального потока согласно кривым РНХ, в непульсирующем режиме работы Rotaflow было выше, чем при работе Rotaflow в пульсирующем режиме на 20 мм рт.ст., проведенные испытания показали существенное увеличение аортальной пульсации в пульсирующем режиме (сопульсация) на 200%.

На рисунке 49. представлены гемодинамические параметры при работе КНЦ в непульсирующем режиме.

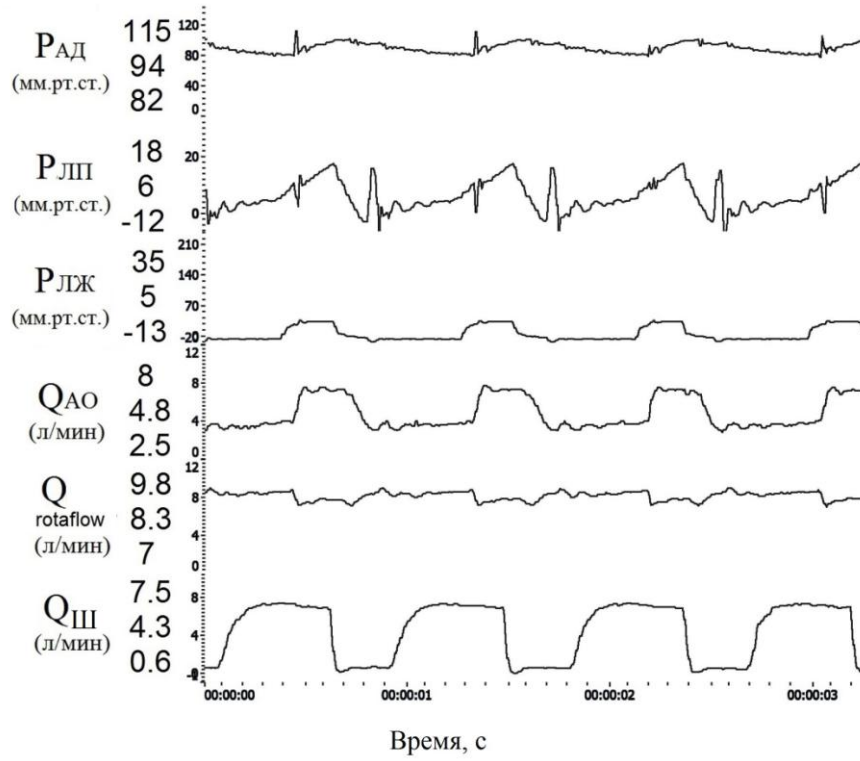


Рисунок 48. Гемодинамические параметры, полученные при работе насоса *Rotaflow* в пульсирующем режиме ОЛЖ

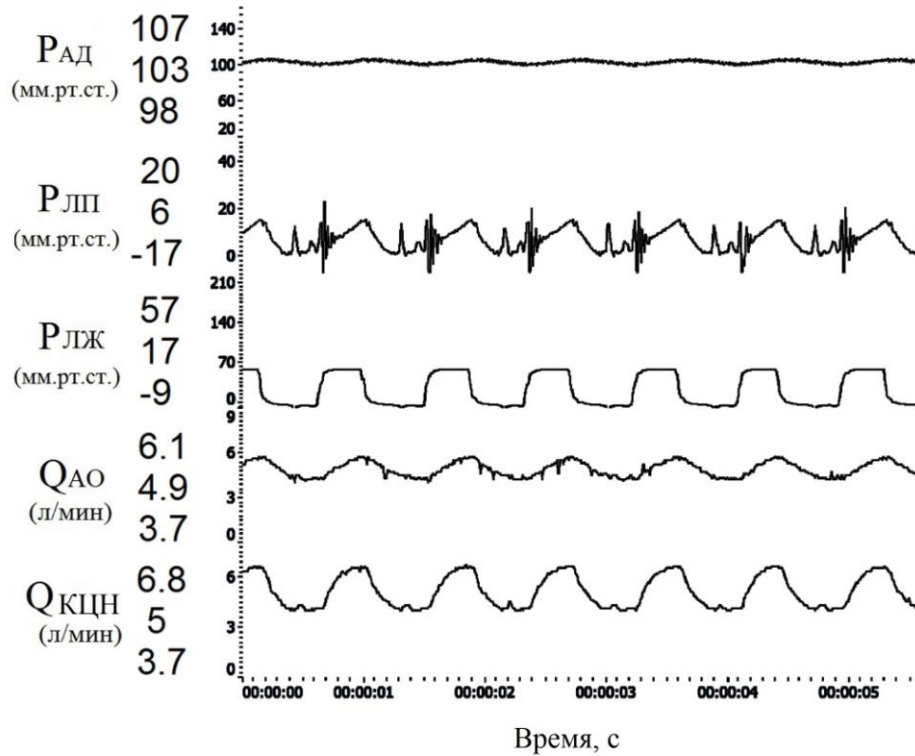


Рисунок .49. Гемодинамические параметры, полученные при работе КНЦ в неппульсирующем режиме ОЛЖ

$P_{АД}$  повышалось до 107/98 ( $\Delta P = 9 \pm 1$  мм рт.ст.) при среднем значении  $103 \pm 3$  мм рт.ст., давление в  $P_{ЛП}$  снижалось до  $6 \pm 3$  мм рт.ст. Системный кровоток поддерживали в диапазоне  $4,9 \pm 0,2$  л/мин за счет увеличения СОР до  $2300 \pm 50$  об/мин. По условиям работы насоса в неп пульсирующем режиме, исходя из литературных источников, давление  $P_{ЛЖ}$  снижали до  $60 \pm 3$  мм рт.ст.

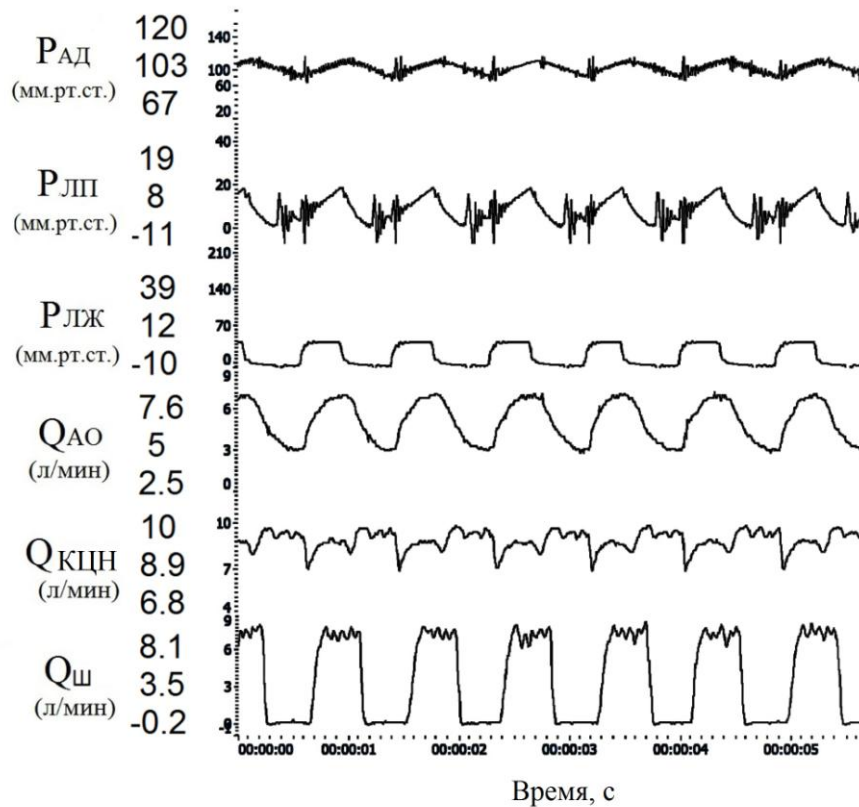
Таким образом, основные показатели системной гемодинамики при моделировании СН и подключении работы КНЦ в неп пульсирующем режиме возвращались к норме.

При режиме генерации пульсирующего потока подключения КНЦ увеличивало  $P_{АД}$  до 120/67 ( $\Delta P = 53 \pm 1$  мм рт.ст.) при среднем значении  $103 \pm 3$  мм рт.ст. Давление в левом предсердии  $P_{ЛП}$  снижалось до  $8 \pm 3$  мм рт.ст. По условиям работы насоса в пульсирующем режиме, исходя из литературных источников, давление  $P_{ЛЖ}$  снижали до  $40 \pm 3$  мм рт.ст. Системный кровоток поддерживали в диапазоне  $5,0 \pm 0,2$  л/мин, за счет увеличения СОР до  $2900 \pm 50$  об/мин. (рисунок 50). Параллельно измеряли диастолический /систолический поток через шунт  $Q_{Ш}$ , который составлял в систолической фазе  $0,2 \pm 0,2$  л/мин и в диастолической фаза  $8,1 \pm 0,2$  л/мин. При этом систолический поток через шунт определялся предварительной настройкой просвета в шунте, а диастолический поток создавался при полном раскрытие шунта.

Таким образом, несмотря на то, что давление в ИЖС, которое способствует увеличению аортального потока согласно кривым РНХ, в неп пульсирующем режиме работы КНЦ было выше, чем при работе КНЦ в пульсирующем режиме на 20 мм рт.ст., проведенные испытания показали существенное увеличение аортальной пульсации в пульсирующем режиме (сопульсация) на 488%.

Проведенный анализ 4-х РН показал, что в неп пульсирующем режиме ОЛЖ, несмотря на разницу в конструкциях насосов, отмечается восстановление системного кровотока и низкое пульсовое давление  $P_{АД}$  в среднем  $10 - 15 \pm 2$  мм рт.ст. Это обусловлено тем, что после включения ННП и разгрузки ИЖС по объему и давлению реакция сосудистой системы на мало пульсирующий поток, работа насоса дополнительно «сглаживает» кривую  $P_{АД}$ .





*Рисунок 50. Гемодинамические параметры, полученные при работе КНЦ в пульсирующем режиме ОЛЖ*

Включении в работу системы «РН – Ш» приводит к большей разгрузки миокарда по объему, за счет снижения диастолической составляющей выходного потока и увеличения систолической составляющей при нормализации системного кровотока до  $5 \pm 0,2$  л/мин (взрослый) и  $2,5 \pm 0,2$  л/мин (детский). Это приводит к возрастанию систолической составляющей Рад и уменьшению диастолической составляющей Рад, что в конечном итоге приводит к значительному увеличению пульсации артериального давления до 30 – 35 мм рт.ст.

В таблице 4 приведены сравнительные расчетные показатели индексов  $I_p$ ,  $EER$ ,  $SHE$  для всех исследованных насосов в режимах неп пульсирующего и пульсирующего потока в ОЛЖ.

Таблица 4. Сравнительные расчетные показатели индексов пульсации в ОЛЖ

режим	$P_{ад}$ (мм рт.ст.)	$Q_{АО}$ (л/мин)	$I_p$	БЕР (мм рт.ст.)	SHE (ergs/cm <sup>3</sup> )	Насос
НП	103/96/86	7,2/5,2/2,8	0,17 ± 0,1	96,356	474,2	АВК-Н
ИП	113/95/79	8,7/5,1/1,7	0,35 ± 0,1	101,642	8847,1	
НП	104/96/90	4,3/2,6/1,1	0,15 ± 0,1	96,126	436,2	ДОН-3
ИП	115/96/81	5,0/2,2/0,1	0,35 ± 0,05	102,382	8500,8	
НП	102/96/91	6,8/4,8/3,3	0,11 ± 0,05	96,452	335,7	Rotaflo
ИП	115/94/82	8,0/4,8/2,5	0,35 ± 0,05	102,566	11409,9	
НП	107/103/98	6,1/4,9/3,7	0,09 ± 0,05	103,156	207,8	КНЦ
ИП	120/103/67	7,6/5,0/2,5	0,51 ± 0,1	108,023	6690,6	

По данным таблицы 4 среднее значение индекса  $I_p$  в пульсирующем режиме по сравнению с неппульсирующим режимом увеличился в 2 раза, индекс EEP увеличивался в среднем на 5,5% и SHE увеличивался в 20 раз для всех РН.

### **6.3 Сравнительные исследования работы роторных насосов в неппульсирующем и пульсирующем режиме в системе искусственного сердца**

В результате проведенного исследования на ГС большого и малого круга кровообращения (МКК) были получены значения основных гемодинамических параметров в неппульсирующем и пульсирующем режимах РН АВК-Н в режиме ИС. На рисунке 51 представлены гемодинамические параметры работы правого и левого насосов АВК-Н в неппульсирующем режиме.

В неппульсирующем режиме СОР АВК-Н в БКК составляло  $9400 \pm 50$  об/мин, СОР АВК-Н в МКК  $6900 \pm 50$  об/мин. Пульсация  $P_{Ad}$  составляло 80/77 мм рт.ст. ( $\Delta P = 3$  мм рт.ст.), при среднем  $P_{Ad}$   $79 \pm 1$  мм рт.ст., пульсация  $P_{LA}$  составляла 25/24 мм рт.ст. ( $\Delta P = 1$  мм рт.ст.), при среднем  $P_{LA}$  24 мм рт.ст., давление  $P_{ПП}$  –  $8 \pm 1$  мм рт.ст., давление  $P_{ПП}$  –  $7 \pm 1$  мм рт.ст. Сердечный выброс в  $Q_{AO}$  составлял  $5,3 \pm 0,2$  л/мин и  $Q_{LA}$  составлял  $4,9 \pm 0,2$  л/мин. Разница в значениях расхода для насосов в левой и правой позиции (0,3 л/мин) в системе ИС по левому и правому кругу кровообращения связана с бронхиальным сбросом крови из БКК в венозное русло БКК.

На основании полученных данных было показано, что при работе двух РН в ИС в неппульсирующем режиме основные показатели гемодинамики (аортальное давление, давление в легочные артерии, давление в правом и левом предсердии, сердечный выброс по большому и малому кругам кровообращения) достаточно адекватно воспроизводят гемодинамическую картину физиологической нормы, при отсутствии пульсового аортального и легочного давления.

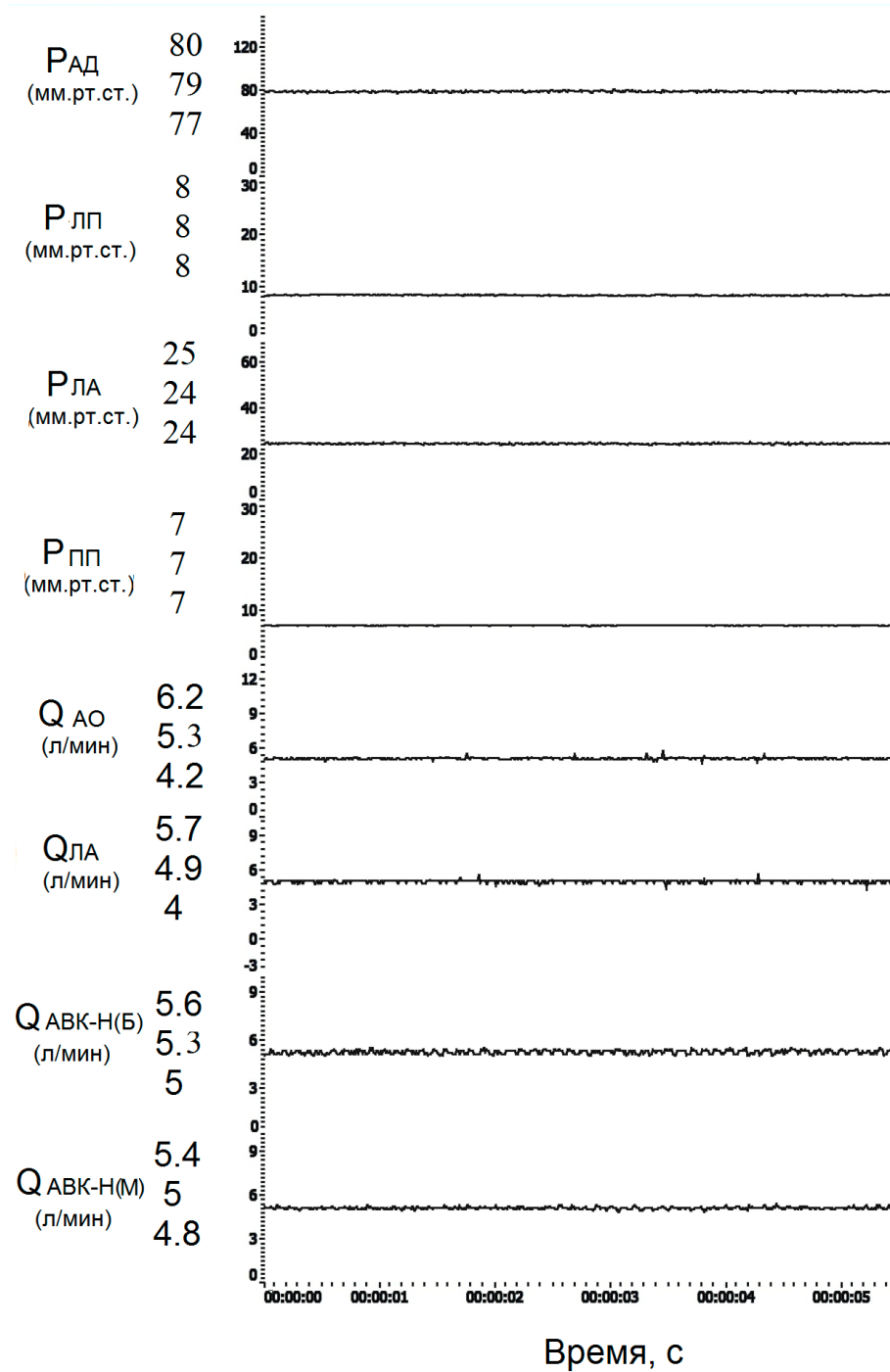


Рисунок 51. Гемодинамические параметры, полученные при работе АВК-Н в непугсирующем режиме ИС ( $P_{AD}$  - артериальное давление,  $P_{ЛП}$  - давление в левом предсердии,  $P_{ЛА}$  - давление в легочной артерии,  $P_{ПП}$  - давление в правом предсердии,  $Q_{АО}$  - поток в аорте,  $Q_{ЛА}$  - расход в легочной артерии,  $Q_{АВК-Н(Б)}$  - поток через насос АВК-Н в большом круге кровообращения,  $Q_{АВК-Н(М)}$  - поток через насос АВК-Н в малом круге кровообращения)

При реализации пульсирующего режима ИС с помощью двух насосов АВК-Н и системы генерации пульсирующего потока были получены основные показатели гемодинамики большого и малого кругов кровообращения.

Работы правого и левого насосов в пульсирующем режиме обеспечивала средний расход по малому кругу кровообращения  $5,0 \pm 0,2$  л/мин. и  $5,3 \pm 0,2$  л/мин по БКК (с учетом бронхиального сброса). При этом давление в аорте  $P_{АД}$  составляло 90/68 мм рт.ст. ( $\Delta P = 22$  мм рт.ст.), при среднем  $P_{АД}$   $79 \pm 3$  мм рт.ст. Давление в легочной артерии  $P_{ЛА}$  составляло 32/17 мм рт.ст. ( $\Delta P = 22$  мм рт.ст.) при среднем давлении  $P_{ЛА}$   $23 \pm 3$  мм рт.ст. Соответственно давление  $P_{ЛП} - 8 \pm 2$  мм рт.ст., давление  $P_{ПП} - 4 \pm 2$  мм рт.ст. Для поддержания системного кровотока в БКК СОР АВК-Н в БКК составляло  $11500 \pm 50$  об/мин и СОР в МКК составляло  $8500 \pm 50$  об/мин. При этом обеспечивалась относительно высокая пульсация в самом насосе  $Q_{АВК-Н(Б)} - 4,4 \pm 0,2$  л/мин и  $Q_{АВК-Н(М)} - 3,2 \pm 0,2$  л/мин, что благоприятно сказывается на снижении вероятности тромбообразования. [115]

Параллельно с измерение потока крови в насосах измеряли диастолический /систолический потоки через шунт, который составлял  $Q_{Ш(Б)} 5,2/0,3 \pm 0,2$  л/мин и  $Q_{Ш(М)} 8,1/0,3 \pm 0,2$  л/мин. Параметры систолического потока через шунт определялся предварительной настройкой просвета в шунте, а диастолический поток практически отражал полное раскрытие шунта (рисунок 52). На рисунке 53 представлены гемодинамические параметры работы правого и левого насосов ДОН-3 в неппульсирующем режиме.

В неппульсирующем режиме СОР ДОН-3 в БКК составляло  $11600 \pm 100$  об/мин, СОР ДОН-3 в МКК  $9100 \pm 100$  об/мин. Пульсация  $P_{АД}$  составляло 77/76 мм рт.ст. ( $\Delta P = 1$  мм рт.ст.), при среднем  $P_{АД}$   $77 \pm 1$  мм рт.ст., пульсация  $P_{ЛА}$  составляла 25/23 мм рт.ст. ( $\Delta P = 2$  мм рт.ст.), при среднем  $P_{ЛА}$  24 мм рт.ст., давление  $P_{ЛП} - 9 \pm 1$  мм рт.ст., давление  $P_{ПП} - 9 \pm 1$  мм рт.ст. Сердечный выброс в  $Q_{АО}$  составлял  $2,4 \pm 0,2$  л/мин и  $Q_{ЛА}$  составлял  $2,3 \pm 0,2$  л/мин. Разница в значениях расхода для насосов в левой и правой позиции (0,1 л/мин) в системе ИС по левому и правому кругу кровообращения связана с бронхиальным сбросом крови из БКК в венозное русло БКК.

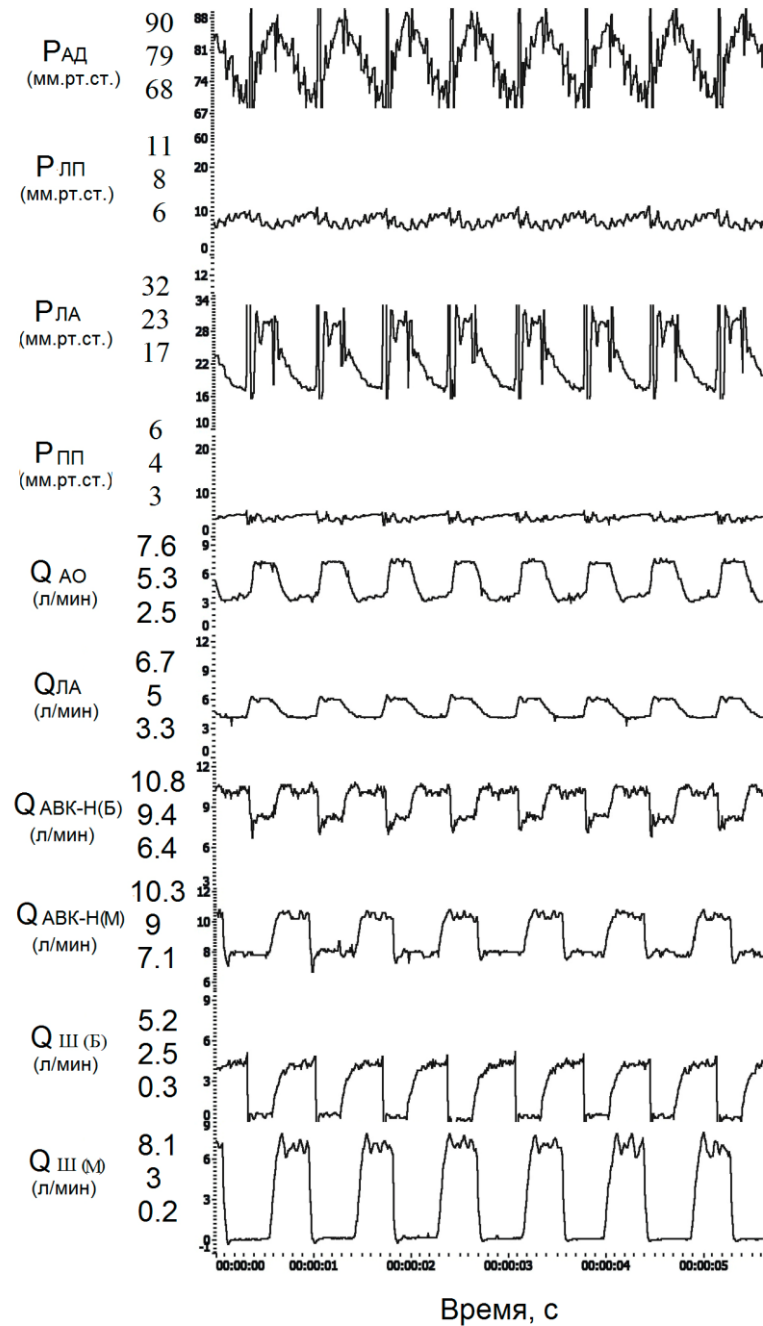
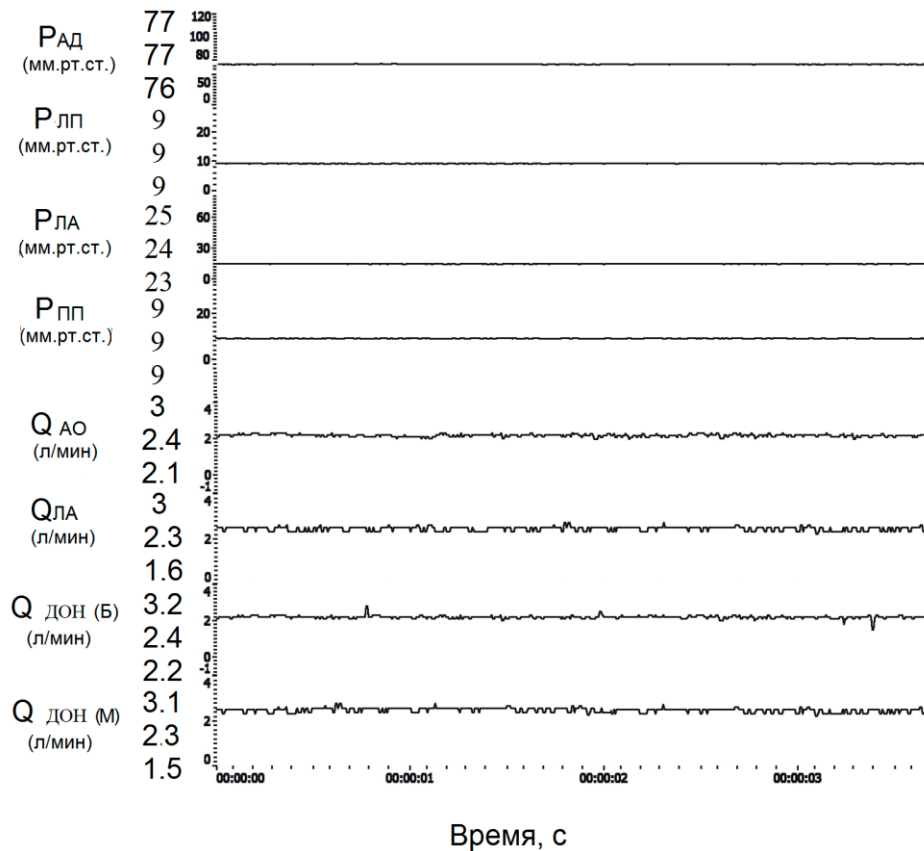


Рисунок 52. Гемодинамические параметры, полученных при работе АВК-Н в пульсирующем режиме ( $P_{АД}$  - артериальное давление,  $P_{лп}$  - давление в левом предсердии,  $P_{ла}$  - давление в легочной артерии,  $P_{пп}$  - давление в правом предсердии,  $Q_{АО}$  - поток в аорте,  $Q_{ла}$  - расход в легочной артерии,  $Q_{АВК-Н(Б)}$  - поток через насос АВК-Н в большом круге кровообращения,  $Q_{АВК-Н(М)}$  - поток через насос АВК-Н в малом круге кровообращения,  $Q_{Ш(Б)}$  - поток через шунт в большом круге кровообращения,  $Q_{Ш(М)}$  - поток через шунт в малом круге кровообращения)



*Рисунок 53. Гемодинамические параметры, полученные при работе ДОН-3 в неп пульсирующем режиме ИС*

На основании полученных данных было показано, что при работе двух РН в ИС в неп пульсирующем режиме основные показатели гемодинамики (аортальное давление, давление в легочные артерии, давление в правом и левом предсердии, сердечный выброс по большому и малому кругам кровообращения) достаточно адекватно воспроизводят гемодинамическую картину физиологической нормы, при отсутствии пульсового аортального и легочного давления.

При реализации пульсирующего режима ИС с помощью двух насосов ДОН-3 и системы генерации пульсирующего потока были получены основные показатели гемодинамики большого и малого кругов кровообращения.

Работы правого и левого насосов в пульсирующем режиме обеспечивала средний расход по малому кругу кровообращения  $2,4 \pm 0,2$  л/мин. и  $2,5 \pm 0,2$  л/мин по БКК (с учетом бронхиального сброса). При этом давление в аорте  $P_{Ад}$  составляло 93/70 мм рт.ст. ( $\Delta P = 23$  мм рт.ст.), при среднем  $P_{Ад}$   $75 \pm 3$  мм рт.ст.

Давление в легочной артерии  $P_{\text{ЛА}}$  составляло 22/10 мм рт.ст. ( $\Delta P = 12$  мм рт.ст) при среднем давлении  $P_{\text{ЛА}}$   $20 \pm 3$  мм рт.ст. Соответственно давление  $P_{\text{ЛП}}$  –  $6 \pm 2$  мм рт.ст., давление  $P_{\text{ПП}}$  –  $5 \pm 2$  мм рт.ст. Для поддержания системного кровотока в БКК СОР ДОН-3 в БКК составляло  $17000 \pm 50$  об/мин и СОР в МКК составляло  $11000 \pm 50$  об/мин. При этом обеспечивалась относительно высокая пульсация в самом насосе  $Q_{\text{ДОН-3(Б)}} = 3,3 \pm 0,2$  л/мин и  $Q_{\text{ДОН-3(М)}} = 2,6 \pm 0,2$  л/мин, что благоприятно сказывается на снижении вероятности тромбообразования.

Параллельно с измерение потока крови в насосах измеряли диастолический /систолический потоки через шунт, который составлял  $Q_{\text{Ш(Б)}} 5,9/0,1 \pm 0,2$  л/мин и  $Q_{\text{Ш(М)}} 5,0/0,2 \pm 0,2$  л/мин. Параметры систолического потока через шунт определялся предварительной настройкой просвета в шунте, а диастолический поток практически отражал полное раскрытие шунта (рисунок 54).

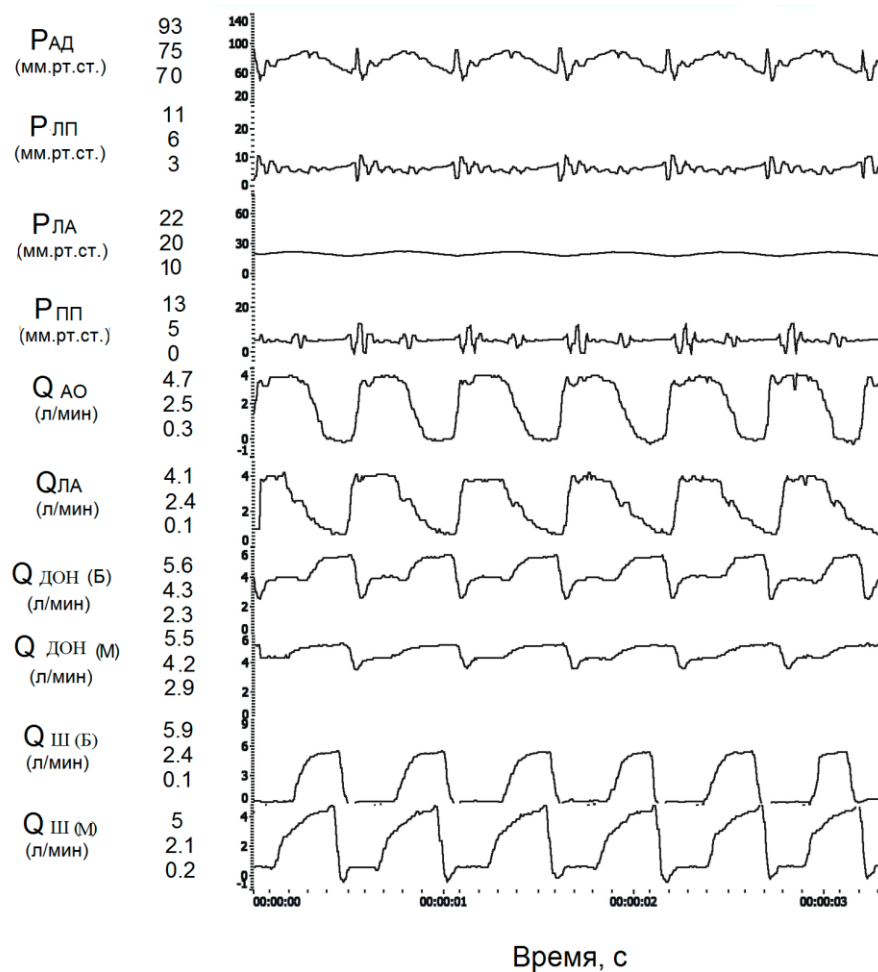


Рисунок 54. Гемодинамические параметры, полученных при работе ДОН-3 в пульсирующем режиме ИС



Совместная работа ННП и системы «РН – Ш» в большом круге кровообращения в режиме ИС, позволила преобразовать постоянный поток в пульсирующий, что приводит к росту значения пульсации артериального давления  $22 \pm 2$  мм рт.ст.

Внутринасосная пульсация расхода в правом насосе в режиме искусственного сердца составила  $3,2 \pm 0,2$  л/мин (для АВК-Н) и  $2,6 \pm 0,2$  л/мин (для ДОН-3), что теоретически создает лучшие условия для минимизации тромбообразования в насосе.

Сравнительные результаты основных гидродинамических показателей БКК, индексов  $I_p$ ,  $EER$ ,  $SHE$  для режимов неппульсирующего и пульсирующего потока ННП в режиме ИС показаны в таблице 5.

Таблица 5. Сравнительные расчетные показатели индексов пульсации в ИС

Режим	Р <sub>АО</sub> (мм рт.ст.)	Q <sub>АО</sub> (л/мин)	Р <sub>ЛА</sub> (мм рт.ст.)	Q <sub>ЛА</sub> (л/мин)	I <sub>p</sub>	ЕЕР <sub>АД</sub> (мм рт.ст.)	SHE <sub>АД</sub> (ergs/cm <sup>3</sup> )	Насос
НП	80/79/77	6,2/5,3/4,2	25/24/24	5,7/4,9/4,0	0,04 ± 0,1	79,031	41,3	АВКН
ПП	92/79/68	7,6/5,3/2,5	32/23/17	6,8/5,0/3,3	0,30 ± 0,05	81,844	3788,2	
НП	77/77/76	2,6/2,4/2,1	25/24/23	2,5/2,3/2,0	0,01 ± 0,05	77,020	26,64	Дон
ПП	93/76/70	4,7/2,5/0,3	22/20/15	4,2/2,4/0,1	0,30 ± 0,05	79,195	4255,74	

По данным таблицы 5 средние значения индекса  $I_p$  в пульсирующем режиме по сравнению с неппульсирующим режимом насоса увеличивался в 10 раз, EEP увеличился в среднем на 3% и SHE увеличивался в 18 раз.

#### 6.4 Сравнительные исследования работы роторных насосов в неппульсирующем и пульсирующем режиме при сердечно- легочном обходе

На рисунке 55 представлены полученные на ГС гемодинамические параметры для взрослой модели ССС в СЛЮ.

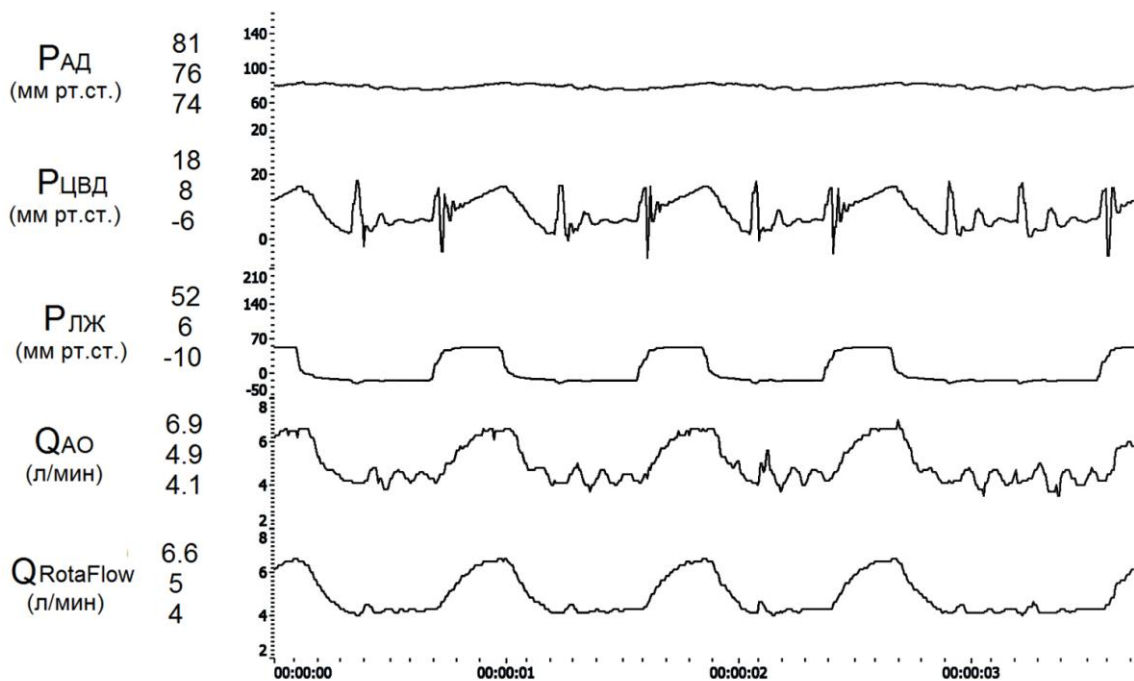


Рисунок 55. Гемодинамические параметры, полученные при работе Rotaflow в неппульсирующем режиме для СЛЮ ( $P_{АО}$  – артериальное давление,  $P_{ЦВД}$  – центральное венозное давление,  $P_{ЛЖ}$  – давление в ЛЖ,  $Q_{АО}$  – аортальный поток,  $Q_{Rotaflow}$  – поток через Rotaflow)

Пульсация  $P_{Ад}$  составляла 81/74 мм рт.ст. ( $\Delta P = 7 \pm 1$  мм рт.ст.) при среднем значении  $76 \pm 3$  мм рт.ст., давление в  $P_{ЦВД}$  равнялось  $8 \pm 3$  мм рт.ст. Для получения заданного системного кровотока  $4,9 \pm 0,2$  л/мин, устанавливали СОР  $2100 \pm 50$  об/мин. Потери давления на оксигенаторе составили 40 мм рт.ст., что оказало влияние на полученные данные значения СОР.

В пульсирующем режиме Rotaflow COP составляло 2600 об/мин. Пульсация  $P_{\text{АД}}$  составляло 91/74 мм рт.ст. ( $\Delta P = 17 \pm 1$  мм рт.ст.) при среднем значении  $76 \pm 3$  мм рт.ст., давление в  $P_{\text{ЦВД}}$  равнялось  $7 \pm 3$  мм рт.ст., средний артериальный расход равнялся  $5,0 \pm 0,2$  л/мин.

Параллельно измеряли диастолический /систолический поток через шунт, который составлял  $Q_{\text{Ш}}$  6,9/0,3 л/мин. При этом систолический поток через шунт определялся предварительной настройкой просвета в шунте, а диастолический поток практически отражал полное раскрытие шунта (рисунок 56).

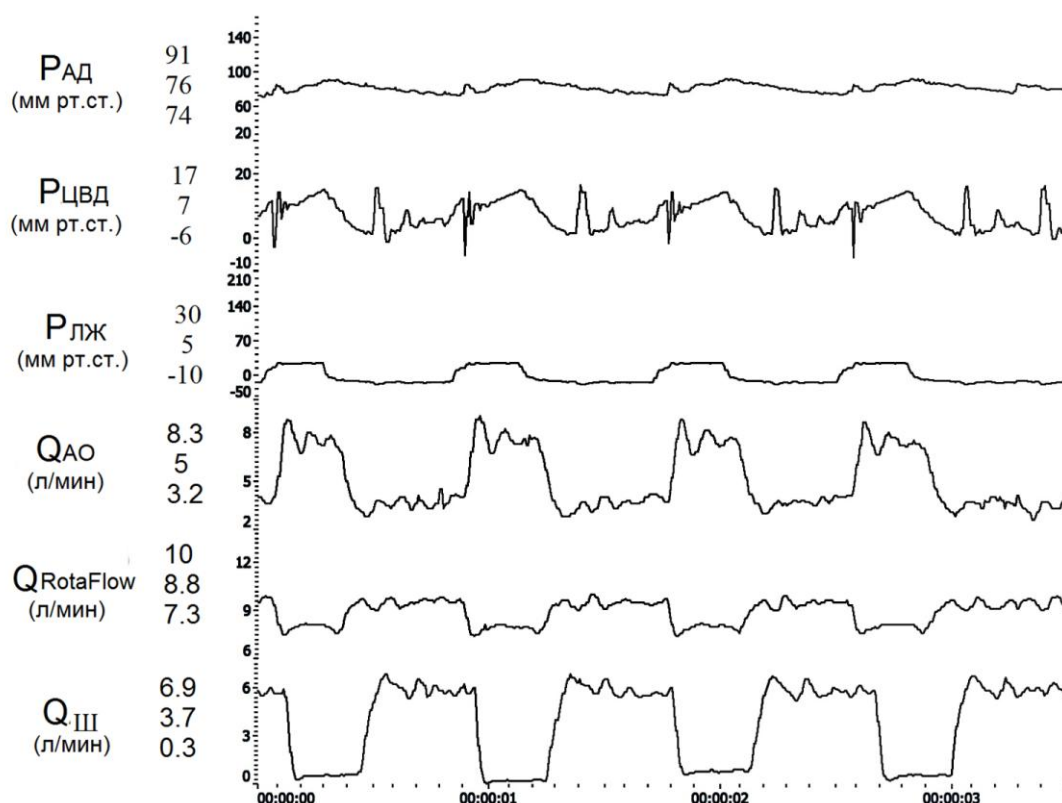


Рисунок 56. Гемодинамические параметры, полученные при работе Rotaflow в пульсирующем режиме для СЛО ( $P_{\text{АО}}$  – артериальное давление,  $P_{\text{ЦВД}}$  – центральное венозное давление,  $P_{\text{ЛЖ}}$  – давление в ЛЖ,  $Q_{\text{АО}}$  – аортальный поток,  $Q_{\text{Rotaflow}}$  – поток через Rotaflow,  $Q_{\text{Ш}}$  – поток через шунт)

Сравнительные результаты основных гидродинамических показателей, индексов  $I_p$ ,  $EER$ ,  $SHE$  для режимов неппульсирующего и пульсирующего потока ННП в режиме ИС показаны в таблице 6.

Таблица 6. Сравнительные расчетные показатели индексов пульсации в СЛЮ

Режим	$P_{AD}$ (мм рт.ст.)	$Q_{AO}$ (л/мин)	$I_p$	ЕЕР (мм рт.ст.)	SHE (ergs/cm <sup>3</sup> )
НП	81 / 76 / 74	6,9 / 4,9 / 4,1	$0,092 \pm 0,002$	$77,07 \pm 1,20$	$1333,5 \pm 1598,4$
ПП	91 / 76 / 69	8,3 / 5 / 3,2	$0,29 \pm 0,007$	$79,86 \pm 1,94$	$5141,2 \pm 2584,0$

По данным таблицы 6 индекс  $I_p$  в пульсирующем режиме по сравнению с неппульсирующим режимом увеличивался в 3 раза, индекс ЕЕР увеличивался на 3,76% и индекс SHE увеличивался в 4 раза.

Данный метод может быть использован для генерации пульсирующего потока в системах СЛЮ и экстракорпоральном обходе ЛЖ, которые в последние годы привлекают внимание все большее количество исследователей [31, 96].

В настоящей работе продемонстрирован первый этап исследований метода генерации пульсирующего потока для насосов неппульсирующего потока без изменения СОР насоса, который можно рассматривать как эффективный метод повышения аортальной пульсации в системах ЭКМО. Мы предполагаем, что пульсирующий поток в этих системах позитивно влияет на насыщение крови кислородом из-за рециркуляции крови через оксигенатор.

### 6.5 Результаты испытаний на гемолиз

На основании разработанной методики был собран стенд, и проведены испытания на гемолиз совместной работы системы генерации пульс «РН – Ш» с ННП Rotaflow рисунок 57. Типовой неппульсирующий режим гемолизных испытаний показан на рисунке 58.



Рисунок 57. Стенд для проведения сравнительных гемолизных испытаний насоса Rotaflow в неп пульсирующем (с зажимом на Ш) и пульсирующем режимах (без зажима)

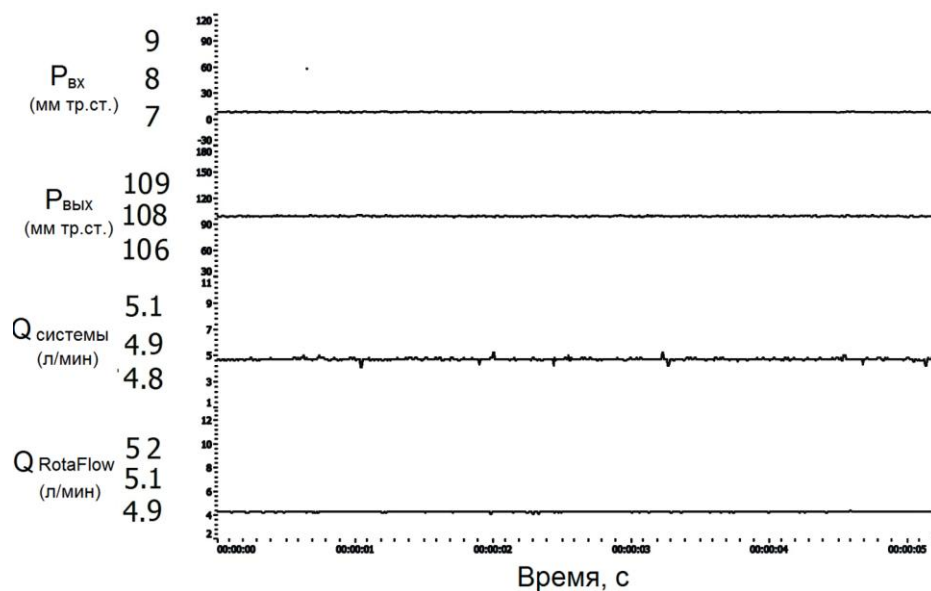


Рисунок 58. Гемодинамические параметры, полученные с использованием работы Rotaflow в неп пульсирующем режиме ( $P_{вх}$ - давление на входе насоса,  $P_{вых}$ — давление на выходе из насоса,  $Q_{системы}$  – системный расход в ГС  $Q_{Rotaflow}$  – расход насоса Rotaflow)

Типовой непульсирующий режим работы Rotaflow: COP Rotaflow =  $2500 \pm 100$  об/мин, перепад давления  $\Delta P$  ( $P_{\text{ВЫХ}} - P_{\text{ВХ}}$ ) =  $100 \pm 5$  мм рт.ст., расход  $Q_{\text{системы}} = 4,9 \pm 0,2$  л/мин.

Типовой пульсирующий режим гемодинамических испытаний рисунок 59

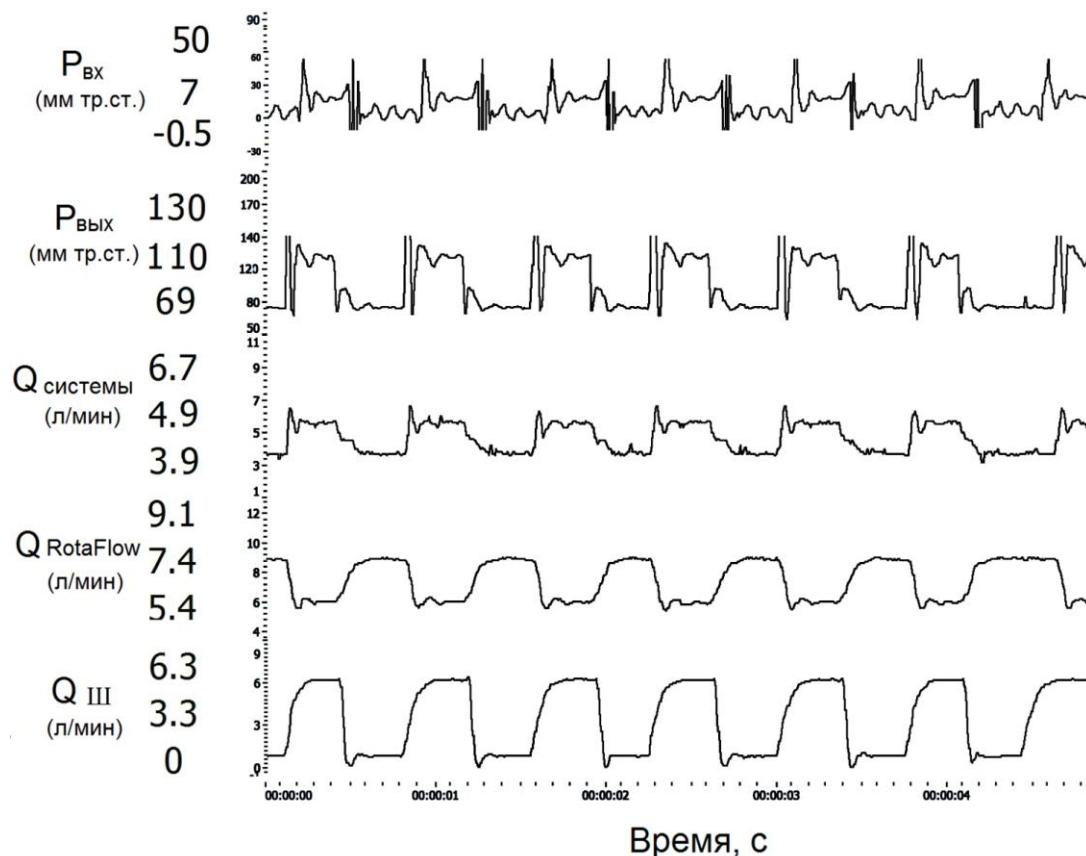
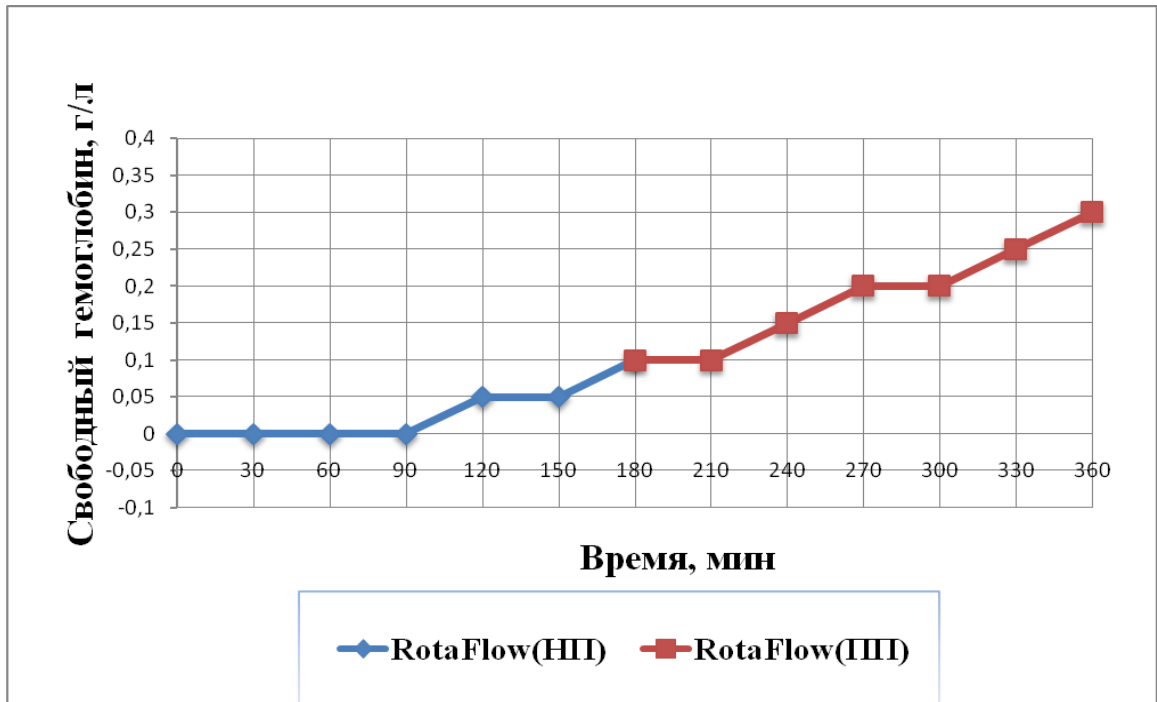


Рисунок 59. Гемодинамические параметры, полученные с использованием работы Rotaflow в пульсирующем режиме

Типовые параметры при работе системы «РН – Ш» в пульсирующем режиме: COP Rotaflow =  $2800 \pm 100$  об/мин, перепад давления  $\Delta P = 103 \pm 5$  мм рт.ст., расход  $Q_{\text{системы}} = 4,9 \pm 0,2$  л/мин., напряжение, подаваемое на электромагнитный клапан - 16 В, ток - 0,8 А, время пережатия клапана 10 мс, частота ударов 70, длительность пережатия 0,35 с, диаметр шунта 7 мм. В пульсирующем режиме пульсация потока  $Q_{\text{системы}}$  составляла приблизительно  $2,5 \pm 0,2$  л/мин и пульсовое давление составляло  $50 \pm 5$  мм рт.ст.

За три часа работы системы «РН – Ш» значение свободного гемоглобина составило  $0,3 \pm 0,05$  г/л.

На рисунке 60 показана динамика рНв плазмы при сравнительном испытании насоса Rotaflow в неп пульсирующем и пульсирующем режимах.



*Рисунок 60. Динамика уровня свободного гемоглобина плазмы крови*

Стандартизованного индекса (НИИ) насоса Rotaflow в неп пульсирующем режиме составил  $0,003376368$  [g/100L], НИИ Rotaflow в пульсирующем режиме составил  $0,006202304$  [g/100L]. Полученные данные, показывают, что травма крови, вызываемая работой Rotaflow в пульсирующем режиме при реализации предложенного метода генерации пульсирующего потока, находится в пределах нормы.



## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Метод механической поддержки кровообращения с использованием насосов неп пульсирующего потока, построенных на принципе центробежных и осевых устройств, занял ведущее направление в мировой клинической практике для лечения больных с терминальной сердечной недостаточностью. Это связано с существенными преимуществами данных насосов по сравнению с пульсирующими насосами и прежде всего малыми размерами, высокой энергетической эффективностью, большей надежностью и ресурсом.

Несмотря на значительный прогресс в области применения МПК на базе ННП, обеспечивающих эффективность и надежность метода, клиническая практика выявила ряд недостатков, связанных с генерацией потока низких значений пульсации и давления на выходе системы. Данные системы не обеспечивают необходимой чувствительности к преднагрузке и сверхчувствительны к постнагрузке. Поэтому вне стационара пациентам при МПК на базе ННП не могут обеспечить высокое качество жизни в условиях изменяющейся физической активности, а также статуса жидкостного баланса, включая гиповолемию, гипертензию и т.д., по сравнению с НПП. В последние годы вновь стали подниматься вопросы как о важности для организма пульсирующего давления и кровотока, так и их значений для микроциркуляции органов и тканей. Появилось много работ, которые подтверждают важность влияния пульсирующего потока на функцию органов и снижения инфламаторной реакции у взрослых и детских пациентов.

Многочисленные клинические исследования применения ННП показали, что одним из наиболее часто встречающихся осложнений при использовании ННП является желудочно-кишечное кровотечение, которое авторы связывают с влиянием мало пульсирующего потока на микроциркуляцию органов и тканей.

Одна из проблем, связанных с работой ННП в режиме повышенных СОР, необходимая для нормализации системного кровообращения и лучшей разгрузки ЛЖ, является опасность развития разрежения в полости ЛЖ, связанного с несоответствием притока и оттока крови через насос в диастолической фазе. Это

может привести к повреждению ткани в области входной канюли, смещению межжелудочковой перегородки, ухудшению функции правого желудочка, аритмии, ишемии сердца и гемолизу.

С другой стороны, нижней границей СОР является режим, при котором в диастолической фазе возникают условия регургитации потока крови из аорты в ЛЖ, что создает неблагоприятные условия для наполнения правого желудочка и, в конечном итоге, приводит к правожелудочковой недостаточности.

Для решения данного комплекса проблем была предложена концепция с преобразованием режима постоянных оборотов ННП в режим модуляции СОР, синхронизированных с работой собственного сердца.

Несмотря на очевидное преимущество идеи преобразования неп пульсирующего потока в насосах ННП в пульсирующий поток с помощью модуляции СОР, остается достаточно много вопросов, связанных с конкретной реализацией данного режима: оптимизация фазового сдвига импульсного потока относительно сокращений собственного сердца (сопульсация, контрпульсация, асинхронный режим), формы кривой потока, энергетики пульсирующего режима ННП, травмы форменных элементов крови и др.

На основании проведенного обзора и с учетом того, что технология МПК с использованием отечественных имплантируемых осевых насосов успешно внедряется в клиническую практику, считаем целесообразным проведение работ по разработке и исследованию системы генерации пульсирующего потока с помощью подключения параллельно РН рециркуляционного канала с регулируемым клапаном без изменения СОР. В качестве насосов могут быть использованы клинический имплантируемый осевой насос, входящий в состав аппарата АВК-Н, экспериментальный детский насос ДОН-3, канальный центробежный насос КНЦ, разработанные в ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова». Дополнительно, объектом исследования служил широко используемый в клинической практике центробежный насос Rotaflow. Предложенный в ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» метод генерации пульсирующего потока с помощью роторных насосов без их изменения скорости вращения был детально рассмотрен с данными насосами в режимах обхода левого желудочка, сердечно-легочного обхода и в режиме искусственного сердца. Было

показано, что данный метод имеет значительные преимущества перед работой насосов в режиме постоянной скорости вращения и, в частности, при ОЛЖ и СЛО в части нормализации пульсации аортального давления. Проведенные гемолизные испытания показали допустимую травму крови при сравнительном исследовании насоса Rotaflow в неп пульсирующем и пульсирующем режимах. Наибольшее внимание следует уделить режимам работы системы генерации пульсирующего потока при обходе правого желудочка сердца, при бивентрикулярном обходе и искусственном сердце. В режиме работы данной системы при ОЛЖ и СЛО главной задачей было нормализация аортальной пульсации, а в режиме ОПЖ и ИС основная задача исследований сводилась к получению относительно высокой пульсации внутринасосной гемодинамики для минимизации вероятности тромбообразования в насосах. Опыт применения неп пульсирующих насосов в правой позиции показал, что при бивентрикулярном обходе и ИС тромбоз данных насосов связан, главным образом, с малопульсирующей внутринасосной гемодинамикой.

В настоящее время единственной системой для МПК у новорожденных и детей младшего возраста, используемой в клинической практике, является двухжелудочковый экстракорпоральный пульсирующий насос EXOR (Berlin Heart, Germany). Данному насосу присущи основные недостатки пульсирующих устройств (тромбоз, относительно невысокая надежность и ресурс, большие габариты). В связи с этим нами выдвигается концепция генерации пульсового потока на базе роторных насосов в качестве альтернативы системы EXOR для лечения застойной сердечной недостаточности. Реализация данного метода может быть основана на минимизации как конструкции собственно насоса, так системы генерации пульсирующего потока.

Одним из ключевых элементов данной системы является разработка блока измерения объема ударного выброса искусственного желудочка сердца, необходимого для реализации адаптивного управления работой искусственного желудочка при варьировании таких параметров, как периферическое сопротивление сосудов, давление и частота сердечных сокращений.

## ВЫВОДЫ

1. Разработана система генерации пульсирующего потока на основе параллельного подключения к роторному насосу шунта с регулируемым электромагнитным клапаном, позволяет генерировать пульсирующий поток за счет кардиосинхронизированного закрытия и открытия шунта при постоянной скорости вращения насоса. Данный метод позволяет достичь нормализации аортального пульсового давления в условиях моделирования сердечной недостаточности. Быстродействие электромагнитного клапана (15-20 мс), в режиме сопультации, обеспечивает эффективную и малоинерционную работу системы.
2. Разработанный гидродинамический стенд, моделирования физиологической нормы и патологии (сердечная недостаточность) модели кровообращения взрослых и детей позволяет воспроизвести физиологические параметры сердечно-сосудистой системы (артериальное давление 120/80 мм рт.ст. при системном кровотоке  $5 \pm 0,2$  л/мин (у взрослых) и  $2,5 \pm 0,2$  л/мин (у детей)) и параметры сердечной недостаточности (артериальное давление 80/50 мм рт.ст. при системном кровотоке  $2,5 \pm 0,2$  л/мин (для взрослых) и  $1 \pm 0,2$  л/мин (для детей)).
3. С использованием метода 3-х мерного компьютерного моделирования системы генерации пульсирующего потока доказано, что минимальные сдвиговые напряжения (115 Па для взрослой и 93 Па для детской) позволяют определить оптимальные геометрические параметры шунта. Результаты 3-х мерного компьютерного моделирования системы свидетельствуют об отсутствии зон стагнации и рециркуляции потока жидкости в непультсирующем и пультсирующем режимах.
4. Исследование системы генерации пульсирующего потока на гидродинамическом стенде при обходе левого желудочка сердца показали увеличение значения аортальной пульсации с 10-15 мм рт.ст. в непультсирующем режиме до 30 – 35 мм рт.ст. в пультсирующем режиме при системном кровотоке  $5 \pm 0,2$  л/мин для взрослой и  $2,5 \pm 0,2$  л/мин для детской систем кровообращения.

Эффективность пульсирующего режима подтверждена увеличением средних значений индекса пульсации в 2 раза и индекса избыточной гемодинамической энергии в 20 раз, в сравнении с неппульсирующим режимом. В условиях сердечно-легочного обхода индекс пульсации увеличивался в 3 раза, а индекс избыточной гемодинамической энергии в 4 раза. Пульсация потока расхода в правом насосе в режиме искусственного сердца ( $3,2 \pm 0,2$  л/мин для АВК-Н и  $2,6 \pm 0,2$  л/мин для ДОН-3) создает условия для минимизации тромбообразования в насосе.

5. Разработана методика и проведены сравнительные гемолизные исследования системы генерации пульсирующего потока; результаты показали увеличение индекса НИН в пульсирующем режиме ( $НИН = 0,00620$ ) в 2 раза в сравнении с неппульсирующим режимом ( $НИН = 0,0033$ ), что не превышает границ допустимых пределов.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

(EER) – Эквивалентная энергия давления

(I<sub>p</sub>) – индекс пульсации

(SHE) – избыточная гемодинамическая энергия

«РК – Ш» – система генерации пульсирующего потока

ΔP – перепад давления

CFD – Computational Fluid Dynamics

MVO<sub>2</sub> – потребность кислорода сердечной мышцы

НИН – Стандартизированный индекс гемолиза

ТТИ – Tension-timeindex

АВК – Н – аппарат вспомогательного кровообращения носимый

АК – аортальный клапан

БКК – большой круг кровообращения

ВАБ – внутриаортальный баллонный насос

ВАНБ – внутриаортальная баллонная контрпульсация

ВК – вспомогательное кровообращение

ГС – гидродинамический стенд

ДКМП – дилатационная кардиомиопатия

Д–О – давление-объем

ДОН– 3 – детский осевой насос

ЖКК – желудочно-кишечное кровотоечение

ИЖС – искусственный желудочек сердца

ИС – искусственное сердце

КДО – конечно-диастолический объем

КМ – компьютерная модель

КЦН – канальный центробежный насос

ЛЖ – левый желудочек сердца

МКК – малый круг кровообращения  
МОК – минутный объем кровообращения  
МПК – механическая поддержка кровообращения  
НАК – недостаточность аортального клапана  
ННП – насос неппульсирующего потока  
НП – неппульсирующий поток  
НПП – насос пульсирующего потока  
ОЛЖ – обход левого желудочка  
ОПЖ – обход правого желудочка  
ПП – пульсирующий поток  
РК – регулируемый клапан  
РН – роторный насос  
РНХ – расходно-напорная характеристика  
СЛО – сердечно-легочный обход  
СН – сердечная недостаточность  
СО – скорость оборотов  
СОР – скорость оборотов ротора  
ССС – сердечно-сосудистая система  
ТС – трансплантация сердца  
УВ – ударный выброс  
ФН – физиологическая норма  
ЦН – центробежный насос  
ЧСС – частота сердечных сокращений  
Ш – шунт  
ШИМ – широтно-импульсная модуляция  
ЭКМО – экстракорпоральная мембранная оксигенация

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Терещенко С. Н. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической и острой сердечной недостаточности / С. Н. Терещенко и др. // Министерство Здравоохранения Российской Федерации. –2013. – с.52
2. Yancy C.W. ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines.C.W. Yancy, M. Jessup, B. Bozkurt et al. // Circulation. – 2013. – №128. – P.1810–1852.
3. Mosterd A. Clinical epidemiology of heart failure / A. Mosterd, A.W. Hoes // Heart. – 2007. – №93. – P.1137–1146.
4. Jessu M. Heart failure / M. Jessu, S. Brozena // N Engl J Med. – 2003. P.348.
5. Costanzo M.R. Wynne J. Characteristics of “stage D” heart failure: insights from the Acute Decompensated Heart Failure National Registry Longitudinal Module (ADHERE LM) / M.R Costanzo, R.M. Mills // Am Heart J. – 2008. – №155. – P.339–347.
6. Adler E.D. Palliative care in the treatment of advanced heart failure / E.D. Adler, J.Z. Goldfinger, J. Kalman , et al. // Circulation. – 2009. – №120. – P.2597–2606.
7. Peura J.L. Recommendations for the use of mechanical circulatory support: device strategies and patient selection: a scientific statement from the American Heart Association / J.L. Peura, M. Colvin-Adams, G.S. Francis et al. // Circulation. – 2012. – №120. – P.2648–2667.
8. Birati E.Y. Left ventricular assist device management and complications / E.Y. Birati, J.E. Rame // Crit Care Clin. – 2014. – №30. – P.607–627.
9. Birati E.Y. Post-heart transplant complications / E.Y. Birati, J.E. Rame JE.// Crit Care Clin – 2014. – №30. – P.629–637.
10. Rihal C.S. Systolic and diastolic dysfunction in patients with clinical diagnosis of dilated cardiomyopathy: relation to symptoms and prognosis / C.S. Rihal, R.A. Nishimura, L.K. Hatle, K.R. Bailey, A.J. Tajik // Circulation. – 1994. – №90(6). – P.2772–2779.
11. Manolio T.A. Prevalence and etiology of idiopathic dilated cardiomyopathy (summary of a National Heart, Lung, and Blood Institute workshop) / T.A. Manolio,



- K.L. Baughman, R. Rodeheffer et al. // *American Journal of Cardiology*. – 1992. – №69(17). – P.1458–1466.
12. Beltrami C.A. Structural basis of end-stage failure in ischemic cardiomyopathy in humans / C.A. Beltrami, N. Finato, M. Rocco et al.// *Circulation*. – 1994. – №89(1). – P.151–163.
13. Slaughter M.S. Clinical management of continuous-flow left ventricular assist devices in advanced heart failure / M.S. Slaughter, F.D. Pagani, J.G. Rogers et al. // *Journal of Heart and Lung Transplantation*. – 2010. – №29(4). – P.1–39.
14. Miller L.W. Left ventricular assist devices are underutilized.// *Circulation*. –2011. – №123. – P. 15528-8.
15. Ferrari M. An insight into short- and long-term mechanical circulatory support systems. / M. Ferrari, P. Kruzliak, K. Spiliopoulos. // *Clin Res Cardiol*. – 2015. – №104. – P.95-111.
16. Hiraoka A. Evaluation of late aortic insufficiency with continuous flow left ventricular assist device. / A. Hiraoka, J.E. Cohen, Y. Shudo, J.W. MacArthur, J.L. Howard, A.S. Fairman et al. // *Eur J Cardio-Thorac*. – 2015. – №48. – P. 400-6.
17. Schumer E.M. The current state of left ventricular assist devices: challenges facing further development. / E.M. Schumer, M.S. Ising, M.S. Slaughter. // *Expert Rev Cardiovasc Ther*. – 2015. – №13. – P.1185-93.
18. Wong K. Intraventricular flow patterns and stasis in the LVAD-assisted heart. / K. Wong, G. Samaroo, I. Ling, W. Dembitsky, R. Adamson, J.C. Alamo et al. // *J Biomech*. – 2014. – №47. – P.1485-94.
19. Ising M. Flow modulation algorithms for continuous flow left ventricular assist devices to increase vascular pulsatility: a computer simulation study. / M. Ising, S. Warren, M. Sobieski, M. Slaughter, S. Koenig, G. Giridharan. // *Cardiovascular engineering and technology* – 2011. – №2. – P.90-100.
20. Kirklin J.K. Seenth INTERMACS annual report: 15,000 patients and counting. / J.K. Kirklin, D.C. Naftel, F.D. Pagani, R.L. Kormos, L.W. Stevenson, E.D. Blume et al. // *J. Heart Lung Transplant*. – 2015. – №34(12). – P.1495–1504.

21. Haft, J. Hemodynamic and exercise performance with pulsatile and continuous-flow left ventricular assist devices. / J. Haft, W. Armstrong, D.B. Dyke, K.D. Aaronson, T.M. Koelling D.J. Farrar et al. // *Circulation*. – 2007. – №116(11). – P.18–15.
22. Slaughter M.S. Advanced heart failure treated with continuous-flow left ventricular assist device. / S.M. Slaughter, J.G. Rogers, C.A. Milano, S.D. Russell, J.V. Conte, D. Feldman et al. // *N Engl J Med*. – 2009. – №361. – P.2241–2251.
23. Rogers J.G. Continuous flow left ventricular assist device improves functional capacity and quality of life of advanced heart failure patients. / J.G. Rogers, K.D. Aaronson, A.J. Boyle, S.D. Russell, C.A. Milano, F.D. Pagani et al. // *J Am Coll Cardiol*. – 2010. – №55. – P.1826–1834.
24. Birks E.J. Reversal of severe heart failure with a continuous-flow left ventricular assist device and pharmacological therapy: a prospective study. / E.J. Birks, R.S. George, M. Hedger, T. Bahrami, P. Wilton, C.T. Bowles et al. // *Circulation*. – 2011. – №123(4). – P.381–390.
25. Birks E.J. Long-term outcomes of patients bridged to recovery versus patients bridged to transplantation. / E.J. Birks, R.S. George, A. Firouzi, G. Wright, T. Bahrami, M.H. Yacoub et al. // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg*. – 2012. – №144. – P.190–196.
26. Simon M.A. Myocardial recovery using ventricular assist devices: prevalence, clinical characteristics, and outcomes. / M.A. Simon, R.L. Kormos, S. Murali, P. Nair, M. Heffernan, J. Gorcsan et al. // *Circulation*. – 2005. – №112(9). – P.I32–I36.
27. Drakos S,G. Advancing the Science of Myocardial Recovery With Mechanical Circulatory Support. / S.G. Drakos, F.D. Pagani, M.S. Lundberg, D.T. Baldwin.T // *JACC Basic Transl Sci*. – 2017. – №2(3). – P.335-340.
28. Rose E.A. The REMATCH trial: rationale, design, and end points. / E.A. Rose, A.J. Moskowitz, M. Packer, J.A. Sollano, D.L. Williams, A.R. Tierney et al. // *Ann. Thorac. Surg*. – 1999; – №67(3). – P.723–730.
29. Kirklin J.K. Long-term mechanical circulatory support (destination therapy): on track to compete with heart transplantation? / J.K. Kirklin, D.C. Naftel, F.D. Pagani, R.L. Kormos, L. Stevenson, M. Miller et al. // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg*. – 2012. – №144(3). – P.584–603.

30. Drews T. Mechanical circulatory support in patient of advanced age. / T. Drews, A. Stepanenko, M. Dandel, S. Buz, H.B. Lehmkuhl, R. Helzer. // *Eur. J. Heart. Fail.* – 2010. – №12(9). – P.990–994.
31. Soucy K.G. Rotary pumps and diminished pulsatility: do we need a pulse? / K.G. Soucy, S.C. Koenig, G.A. Giridharan, M.A. Sobieski, M.S. Slaughter. // *ASAIO J.* – 2013. – №59(4). – P.355-66.
32. Moazami N. Does pulsatility matter in the era of continuous-flow blood pumps? / N. Moazami, W.P. Dembitsky, R. Adamson, R.J. Steffen, E.G. Soltesz, R.C. Starling, K.Fukamachi. // *J Heart Lung Transplant.* – 2015. – №34(8). – P.999-1004.
33. Saeed O. Blood pressure and adverse events during continuous flow left ventricular assist device support. / O. Saeed, R. Jermyn, F. Kargoli, S. Madan, S. Mannem, S. Gunda et.al. // *Circ Heart Fail.* – 2015. – №8(3). – P.551-556.
34. Koenig G.A. Slaughter M. S. Do Axial-Flow LVADs Unload Better than Centrifugal-Flow LVADs? / G.A. Koenig., M.S. Slaughter // *ASAIO Journal.* – 2014. – №60. – P.137–139.
35. Hickey P.R. Pulsatile and nonpulsatile cardiopulmonary bypass: review of a counterproductive controversy. / P.R. Hickey, M.J. Buckley, D.M. Philbin. // *Ann Thorac Surg.* – 1983. – №36. – P.720–727.
36. Wilson E. Mechanical strain induces growth of vascular smooth muscle cells via autocrine action of PDGF. / E. Wilson, Q. Mai, K. Sudhir, R.H. Weiss, H.E. Ives. // *J Cell Biol.* – 1993. – №123. – P.741–747.
37. Burton A.C. Relation of structure to function of the tissues of the wall of blood vessels. // *Physiol Rev.* – 1954. – №34. – P.619–642.
38. Takeda J. Experimental study of peripheral circulation during extracorporeal circulation with a special reference to a comparison of pulsatile flow with non-pulsatile flow. // *Arch Jap Chir.* – 1960. – №29. – P.1407–1412.
39. Crow S. Gastrointestinal bleeding rates in recipients of nonpulsatile and pulsatile left ventricular assist devices. / S. Crow, R. John, A. Boyle, S. Shumway, K. Liao, M. Colvin-Adams et al. // *J Thorac Cardiovasc Surg.* – 2009. – №137. – P.208–215.

40. Stern D.R. Increased incidence of gastrointestinal bleeding following implantation of the HeartMate II LVAD. / D.R. Stern, J. Kazam, P. Edwards et al. // *J Card Surg.* – 2010. – №25. – P.352–356.
41. Demirozu Z.T. Arteriovenous malformation and gastrointestinal bleeding in patients with the HeartMate II left ventricular assist device. / Z.T. Demirozu, R. Radovancevic, L.F. Hochman, I.D. Gregoric, G.V. Letsou, B. Kar et al. // *J Heart Lung Transplant.* – 2011. – №30. – P.849–853.
42. Muthiah K. Increased incidence of angiodysplasia of the gastrointestinal tract and bleeding in patients with continuous flow left ventricular assist devices (LVADs). / K.Muthiah, D. Robson, P.S. Macdonald, A.M. Keogh, E. Kotlyar, E. Granger et al. // *J Artif Organs.* – 2013. – №36. – P.449–454.
43. Warkentin T.E. Aortic stenosis and bleeding gastrointestinal agiodysplasia: is acquired von Willebrand's disease the link? / T.E. Warkentin, J.C. Moore, D.G. Morgan. // *Lancet.* – 1992. – №340. – P.35–37.
44. Geisen U. Non-surgical bleeding in patients with ventricular assist devices could be explained by acquired von Willebrand disease. / U. Geisen, C. Heilmann, F.Beyersdorf, C. Benk, M. Berchtold-Herz, C Schlensak et al. // *J Cardiothorac Surg.* – 2008. – №33. – P.679–684.
45. Meyer A.L. Acquired von Willebrand syndrome in patients with an axial flow left ventricular assist device. / A.L. Meyer, D. Malehsa, C. Bara, U. Budde, M.S. Slaughter, A. Haverich et al. // *Circ Heart Fail.* – 2010. – №3. – P.675–681.
46. Davies P.F. Spatial relationships in early signaling events of flow-mediated endothelial mechano transduction. / P.F. Davies, K.A. Barbee, M.V. Volin, A. Robotewskyj, J. Chen, L. Joseph et al. // *Annu Rev Physiol.* – 1997. – №59. – P.527–549.
47. Barakat A. Differential responsiveness of vascular endothelial cells to different types of fluid mechanical shear stress. / A. Barakal, D. Lieu. // *Cell Biochem Biophys.* – 2003– №38. – P.323–43
48. Nakano T. Impacts of pulsatile systemic circulation on endothelium-derived nitric oxide release in anesthetized dogs. / T. Nakano, R. Tominaga, S. Morita, M Masuda, I. Nagano, K. Imasaka et al. // *Ann Thorac Surg.* – 2001.– №72. – P.156–162.

49. Hornick P. Pulsatile and nonpulsatile perfusion: the continuing controversy. / P. Hornick, K. Taylor. // *J Cardiothorac Vasc Anesth.* – 1997.– №11. – P.310–315.
50. Videcoq M. Effects of droperidol on peripheral vasculature: use of cardiopulmonary bypass as a study model. / M. Videcoq, J.M. Desmonts, J. Marty, J Hazebroucq, J. Langlois. // *Acta Anaesthesiol Scand.* – 1987.– №31. – P.370–374.
51. Gambillara V. Effects of reduced cyclic stretch on vascular smooth muscle cell function of pig carotids perfused ex vivo / V. Gambillara, T. Thacher, P Silacci et al. // *Am J Hypertens.* – 2008.– №21. – P.425-31.
52. Nishinaka T. Change in vasoconstrictive function during prolonged nonpulsatile left heart bypass. / T. Nishinaka, E. Tatsumi, T. Nishimura et al. // *Artif Organs.* – 2001.– №25. – P.371-5
53. Hutcheson I.R. Release of endothelium-derived relaxing factor is modulated both by frequency and amplitude of pulsatile flow. / R. I. Hutcheson, T.M. Griffith. // *Am J Physiol.* – 1991.– №261. – P.257-62.
54. Nakano T. Impacts of pulsatile systemic circulation on endothelium-derived nitric oxide release in anesthetized dogs. / T. Nakano, R. Tominaga, S. Morita et al. // *Ann Thorac Surg.* – 2001.– №72. – P.156-62.
55. Thacher T. Reduced cyclic stretch, endothelial dysfunction, and oxidative stress: an ex vivo model. / T. Thacher, V. Gambillara, R.F. da Silva et al. // *Cardiovasc Pathol* – 2010.– №19. – P.91-8.
56. Habazettl H. Arteriolar blood flow pulsatility in a patient before and after implantation of an axial flow pump. / H. Habazettl, M. Kukucka, Y.G. Weng, W.M. Kuebler, R. Hetzer, H. Kuppe et al. // *Ann Thorac Surg.* – 2006.– №81.– P.1109–1111.
57. Nishimura T. Prolonged nonpulsatile left heart bypass diminishes vascular contractility. / T. Nishimura, E. Tatsumi, T. Nishinaka, Y. Taenaka, M. Nakata, H. Takano. // *Int J Artif Organs.* – 1999.– №22.– P.492–498.
58. Nishimura T. Morphologic changes of the aortic wall due to reduced systemic pulse pressure in prolonged non pulsatile left heart bypass. / T. Nishimura, E. Tatsumi, S. Takaichi, Y. Taenaka, Y. Wakisaka, T. Nakatani et al. // *ASAIO J.* – 1997.– №43.– P.691–695.

59. Kihara S. Smooth muscle cell hypertrophy of renal cortex arteries with chronic continuous flow left ventricular assist. / S. Kihara, K.N. Litwak, L. Nichols, P. Litwak, M.V. Kameneva, Z. Wu et al. // *Ann Thorac Surg.* – 2003.– №75.– P.178–83.
60. Orime, Y. The role of pulsatility in end-organ microcirculation after cardiogenic shock. / Y. Orime, M. Shiono, K. Nakata et al. // *ASAIO J.* – 1996.– №42.– P.724-9.
61. Sezai A. Major organ function under mechanical support: comparative studies of pulsatile and nonpulsatile circulation. / A. Sezai, M. Shiono, Y. Orime et al. // *Artif Organs.* – 1999.– №23.– P.280-5.
62. Baba A. Microcirculation of the bulbar conjunctiva in the goat implanted with a total artificial heart: effects of pulsatile and nonpulsatile flow. / A. Baba, P. Dobsak, I. Saito et al. // *ASAIO J.* – 2004.– №50.– P.321-7.
63. Lee J. J. Evaluation of pulsatile and nonpulsatile flow in capillaries of goat skeletal muscle using intravital Microscopy. / J.J. Lee, K. Tyml, A.H. Menkis, R.J. Novick, F.N. & McKenzie. // *Microvascular Research.* – 1994.– №48.– P.316–327.
64. Potapov E.V. Arterial wall histology in chronic pulsatile-flow and continuous-flow device circulatory support. / E.V. Potapov, N. Dranishnikov, L. Morawietz, A. Stepanenko, S. Rezai, C. Blechschmidt et al. // *J Heart Lung Transplant.* – 2012.– №31.– P.1171–6
65. Sandner S. E. Renal function after implantation of continuous versus pulsatile flow left ventricular assist devices. / S.E. Sandner, D. Zimpfer, P. Zrunek, D. Dunkler, H. Schima, A. Rajek et al. // *Journal of Heart and Lung Transplantation.* – 2008.– №27.– P.469–473.
66. Loebe M. Inflammatory response after implantation of a left ventricular assist device, comparison between the axial flow MicroMed debakey vad and the pulsatile novacor device. / M. Loebe, A. Koster, S. Saßner, E.V. Potapov, H. Kuppe, G.P. Noon, R. & Hetzer. // *ASAIO Journal.* – 2001.– №47.– P.272–274.
67. Ootaki C. Reduced pulsatility induces periar- teritis in kidney: role of the local renin–angiotensin system. / C. Ootaki, M. Yamashita, Y. Ootaki, K. Kamohara, S. Weber, R.S. Klatte et al. // *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery.* – 2008.– №136.– P.150–158.

68. Undar A. Myths and truths of pulsatile and nonpulsatile perfusion during acute and chronic cardiac support. // *Artificial Organs.* – 2004.– №28.– P.439–443.
69. Undar A. Benefits of pulsatile flow during and after cardiopulmonary bypass procedures. // *Artificial Organs.* – 2005.– №29.– P.688–690.
70. Guan Y. Physiologic benefits of pulsatile perfusion during mechanical circulatory support for the treatment of acute and chronic heart failure in adults. / Y. Guan, T. Karkhanis, S. Wang, A. Rider, S.C. Koenig, M.S. Slaughter, et al. // *Artificial Organs.* – 2010.– №34.– P.529–536.
71. Koenig S.C. Hemodynamic and pressure-volume responses to continuous and pulsatile ventricular assist in an adult mock circulation. / S.C. Koenig, G.M. Pantalos, K.J. Gillars, D.L. Ewert, K.N. Litwak, S.W. Etoch. // *ASAIO J.* – 2004.– №50.– P.15–24.
72. Letsou G.V. Improved left ventricular unloading and circulatory support with synchronized pulsatile left ventricular assistance compared with continuous-flow left ventricular assistance in an acute porcine left ventricular failure model. / G.V. Letsou, T.D. Pate, J.R. Gohean, M. Kurusz, R.G. Longoria, L. Kaiser et al. // *J Thorac Cardiovasc Surg.* – 2010. – №140(5).– P.1181-1188
73. Bartoli C.R. Hemodynamic responses to continuous versus pulsatile mechanical unloading of the failing left ventricle. / C.R. Bartoli, G.A. Giridharan, K.N. Litwak et al. // *ASAIO J.* – 2010.– №56.– P.410-6.
74. Kato T.S. Effects of continuous-flow versus pulsatile-flow left ventricular assist devices on myocardial unloading and remodeling. / T.S. Kato, A. Chokshi, P. Singh, T. Khawaja, F. Cheema, H. Akashi et al. // *Circ Heart Fail.* – 2011.– №4.– P.546–53.
75. Klotz S. Left ventricular pressure and volume unloading during pulsatile versus nonpulsatile left ventricular assist device support. / S. Klotz, M.C. Deng, J. Stypmann, J. Roetker, M.J. Wilhelm, D. Hammel et al. // *Ann Thorac Surg.* – 2004.– №77.– P.143–9.
76. Haft J. Hemodynamic and exercise performance with pulsatile and continuous-flow left ventricular assist devices *Circulation.* / J. Haft, W. Armstrong, D.B. Dyke, K.D. Aaronson, T.M. Koelling, D.J Farrar, F.D. Pagani. // *Circulation.* – 2007.– №11.– P.116.
77. Krabatsch T. Is bridge to recovery more likely with pulsatile left ventricular assist devices than with nonpulsatile-flow systems? / T. Krabatsch, M. Schweiger. , MDandel,

A. Stepanenko, T. Drews, R. Hetzer et al. // *Ann Thorac Surg.* – 2011.– №91(5).– P.1335-40.

78. Cheng A. Left Ventricular and Vascular Biomechanics in Advanced Heart Failure Patients Supported by Continuous and Pulsatile LVADS. / A. Cherg, K. G. Soucy, G.A. Giridharan et al. // Presented at 2013 Annual Academic Surgical Congress, San Diego, CA, 2013.

79. Thohan V. Cellular and hemodynamics responses of failing myocardium to continuous flow mechanical circulatory support using the DeBakey-Noon left ventricular assist device: a comparative analysis with pulsatile-type devices. / V. Thohan, S.J. Stetson, S.F. Nagueh et al. // *J Heart Lung Transplant.* – 2005.– №24.– P.566-75.

80. Garcia M.A. The Effect of Aortic Valve Incompetence on the Hemodynamics of a Continuous Flow Ventricular Assist Device in a Mock Circulation. / M.A. Garcia, L.A. Enriquez, W. Dembitsky, K. May-Newman. // *ASAIO Journal.* – 2008.– №54.– P.237–244.

81. May-Newman K. Biomechanics of the aortic valve in the continuous flow VAD-assisted heart. / K. May-Newman, L. Enriquez-Almaguer, P. Posuwattanakul, W. Dembitsky. // *ASAIO J.* – 2001.– №56.– P.301–308.

82. Mudd J. O. Fusion of aortic valve commissures in patients supported by a continuous axial flow left ventricular assist device. / J.O. Mudd, J.D. Cuda, M. Halushka, K.A. Soderlund, J. Conte, S.D. Russell. // *J Heart Lung Transplant.* – 2008. – №27.– P.1269–1274.

83. Rose, A.G. Partial aortic valve fusion induced by left ventricular assist device. / A.G. Rose, S.J. Park, A.J. Bank A, L.W. Miller. // *Ann Thorac Surg.* – 2000. – №70. – P.1270–1274.

84. Mahr C. Intermittent Aortic Valve Opening and Risk of Thrombosis in Ventricular Assist Device Patients. / C. Mahr, V.K. Chivukula, P. McGah, A.R. Prisco, J.A. Beckman, N.A. Mokadam, A. Aliseda. // *ASAIO J.* – 2017. – №63(4). – P.425-432.

85. Hatano M. Less frequent opening of the aortic valve and a continuous flow pump are risk factors for postoperative onset of aortic insufficiency in patients with a left



ventricular assist device./ M. Hatano, K. Kinugawa, T. Shiga, N. Kato, M. Endo, M. Hisagi et al. // *Circulation*. – 2011. – №75. – P.1147–1155.

86. Martina J.R. Analysis of aortic valve commissural fusion after support with continuous-flow left ventricular assist device. / J.R. Martina, M.E. Schipper, N. de Jonge, F. Ramjankhan, R.A. de Weger, J.R. Lahpor, A. Vink. // *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. – 2013. – №17. – P.616-24.

87. Pak S.W. Prevalence of de novo aortic insufficiency during long-term support with left ventricular assist devices. / S.W. Pak, N. Uriel, H. Takayama, S. Cappleman, R. Song, P.C. Colombo et al. // *J Heart Lung Transplant*. – 2010. – №29. – P.1172–1176.

88. Cowger J. The development of aortic insufficiency in left ventricular assist device-supported patients. / J. Cowger, F.D. Pagani, J.W. Haft, M.A. Romano, K.D. Aaronson, T.J. Koliass. // *Circ Heart Fail*. – 2010. – №3. – P.668-74.

89. Tuzun E. The effect of intermittent low speed mode upon aortic valve opening in calves supported with a Jarvik 2000 axial flow device. / E. Tuzun, I.D. Gregoric, J.K. Conger, K. Golden, R. Jarvik, O.H. Frazier. // *ASAIO J*. – 2005. – №51(2). – P.139-143.

90. Tolpen S. Programmed speed reduction enables aortic valve opening and increased pulsatility in the LVAD-Assisted heart. / S. Tolpen, J. Janmaat, C. Reider, F. Kallel, D. Farrar, K. May-Newman. // *ASAIO J*. – 2015. – №61(5). – P.540-547.

91. Yuhki A. Detection of suction and regurgitation of the implantable centrifugal pump based on the motor current waveform analysis and its application to optimization of pump flow. / A. Yuhki, E. Hatoh, M. Nogawa, M. Miura, Y. Shimazaki, S. Takatani. *Artificial Organs*. – 1999. – №23(6). – P.532-527.

92. Tchanchaleishvili V. Clinical implications of physiological flow adjustment in continuous-flow left ventricular assist devices. / V. Tchanchaleishvili, G.Y. Jessica, G.Y. Luc, C.M. Cohan, K. Phan, L. Hübbert et al. // *ASAIO J*. – 2017. – №63. – P.241-250.

93. Soucy K.G. Defining pulsatility during continuous-flow ventricular assist device support. / K.G. Soucy, S.C. Koenig, G.A. Giridharan, M.A. Sobieski, M.S. Slaughter. // *J Heart Lung Transplant*. – 2013. – №32. – P.581–587.

94. Guan Y. Physiologic benefits of pulsatile perfusion during mechanical circulatory support for the treatment of acute and chronic heart failure in adults. / Y. Guan, T.

Karkhanis S. Wang, A. Rider, S.C. Koenig, M.S. Slaughter et al. // *Artificial Organs.* – 2010. – №34. – P.529–536.

95. Иткин Г.П. Проблемы применения и пути оптимизации непульсирующих (роторных) насосов механической поддержки кровообращения. / Г.П. Иткин, С.В. Готье. // *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* – 2018. - № 1. - С.138-143.

96. Ising M.S. Feasibility of Pump Speed Modulation for Restoring Vascular Pulsatility with Rotary Blood Pumps. / M.S. Ising, M.A. Sobieski, M.S. Slaughter, S.C. Koenig, G.A. Giridharan. // *ASAIO J.* – 2015. – №61(5). – P.526-532.

97. Vandenberghe S. Rapid Speed Modulation of a Rotary Total Artificial Heart Impeller. / S. Vandenberghe, P. Segers, J.F. Antaki, B. Meyns, P.R. Verdonck. // *Artificial Organs.* –.2016. – №40. – P.824-833.

98. Bourque K. In vivo assessment of a rotary left ventricular assist device-induced artificial pulse in the proximal and distal aorta. / K. Bourque, C. Dague, D. Farrar et al. // *Artificial Organs.* –.2006. – №30. – P.638–642.

99. Pirbodagyi T. Power consumption of rotary blood pumps: pulsatile versus constant-speed mode. / T. Pirbodagyi, C. Cotter, K. Bourque. // *Artificial Organs.* –. 2014. – №38. – P.1024-1028.

100. Kishimoto S. Influence of a novel electrocardiogram-synchronized rotational-speed-change system of an implantable continuous-flow left ventricular assist device (EVAHEART) on hemolytic performance. / S. Kishimoto, K. Date, M. Arakawa, Y. Takewa, T. Nishimura, T. Tsukiya et al. // *Artificial Organs.* –.2014. – №17. – P.373-377.

101. Ising M. Flow modulation algorithms for continuous flow left ventricular assist devices to increase vascular pulsatility. / M. Ising, S. Warren, M.A. Sobieski, M.S. Slaughter, S.C. Koenig, G.A.Giridharan. // *Cardiovasc. Eng. Technol.* –.2011. – №2. – P.90–100.

102. Shi Y. Numerical modeling of hemodynamics with pulsatile impeller pump support. / Y. Shi, P.V. Lawford, D.R. Hose. // *Ann Biomed Eng.* –.2010. – №38. – P.2621 – 2634.

103. Иткин Г.П. Математическое моделирование работы роторных насосов крови в пульсирующем и неппульсирующем режимах / Г.П. Иткин, А.И. Сырбу // Медицинская техника. –2018. – №3. С.30-32.
104. Granegger M. Interaction transapical miniaturized ventricular assist device with the left ventricle: Hemodynamic evaluation and visualization in an isolated heart setup. / M. Granegger P. Aigner, T. Haberl, S. Mahr, D.A. Tamez, J. Graham et al. // Artificial Organs. –2016. – №40. – P.1113-112.
105. De Hart J. An ex vivo platform to simulate cardiac physiology: a new dimension for therapy development and assessment. / J. de Hart, A. de Weger, S. van Tuijl, J.M. Stijnen, C.N. van den Broek, M.C. Rutten, B.A. de Mol. // Artificial Organs. – 2011. – №34. – P.495-505.
106. Soucy K.G. Rotary pump speed modulation for generating pulsatile flow and phasic left ventricular volume unloading in a bovine model of chronic ischemic heart failure. / K.G. Soucy, G.A. Giridharan, Y. Choi, M.A. Sobieski, G. Monreal, A. Cheng et. // J Heart Lung Transplant. – 2015. – №34. – P.122-131.
107. Umeki A. Alteration of LV end-diastolic volume by controlling the power of the continuous-flow LVAD, so it is synchronized with cardiac beat: development of a native heart load control system (NHLCS). / A. Umeki, T. Nishimura, M. Ando, Y. Takewa, K. Yamazaki, S. Kyo et al. // Artificial Organs. – 2012. – №15. – P.128-133.
108. Pirbodaghi T. Asymmetric speed modulation of a rotary blood pump affects ventricular unloading. / T. Pirbodaghi, A. Weber, S. Axiak, T. Carrel. S. Vandenberghe. // European Journal of Cardio Thoracic Surgery. – 2013. – №43. – P.383–388.
109. Pirbodaghi T. Pulsatile control of rotary blood pumps: does the modulation waveform matter? / T. Pirbodaghi, S. Axiak, A. Weber, T. Gempp, S. Vandenberghe. // J Thorac Cardiovasc Surg. – 2012. – №144. – P.970-977.
110. Wang S. Does an open recirculation line affect the flow rate and pressure in a neonatal extracorporeal life support circuit with a centrifugal or roller pump? / S. Wang, S.B. Spencer K. Woitas, K Glass, A.R. Kunselman, A.A. Ündar. // Artificial Organs. – 2017. – №41. – P.70-75.

111. Clark J.B. An investigational study of minimum rotational pump speed to avoid retrograde flow in three centrifugal pumps in a pediatric extracorporeal life support model. / J.B. Clark, Y. Guan, R. McCoach, A.R. Kunselman, J.L. Myers, A. Ündar. // *Perfusion*. – 2011. – №26. – P.185–90.
112. Palanzo D. Evolution of the extracorporeal life support circuitry. / D. Palazo, F. Qiu, L. Baer, J.B. Clark, J.L. Myers, A.A. Ündar. // *Artificial Organs*. – 2010. – №34. – P.869–873.
113. Wang S. Novel ECG-Synchronized pulsatile ECLS system with various heart rates and cardiac arrhythmias: an in vitro study. / S. Wang, A. Shannon, B. Spencer, A.R. Kunselman A. Undar. // *Artificial Organs*. – 2017. – №41(1) – P.55–65.
114. Sugita Y. Comparison of osmotic and body fluid balance in chronic nonpulsatile biven- tricular bypass and total artificial heart experiments. / Y. Sugita, L. Golding, G. Jacobs, H. Harasaki, R. Yozu, N. Sato, L. Fujimoto et al // *ASAIO Trans* – 1984. – №30. – P 148.
115. Karimov J.H. Thrombotic depositions on right impeller of double-ended centrifugal total artificial heart in vivo. / J.H. Karimov, D.J. Horvath, S. Okano, M. Goodin, G. Sunagawa, N. Byram et al. // *Artificial Organs*. – 2017. – №41. – P.476-481.
116. Sagawa K. The end-systolic pressure-volume relation of the ventricle: definition, modifications and clinical use. / K. Sagawa. // *Circulation*. – 1981. – №63. – P.1223–1227.
117. Burkhoff D. Hemodynamics of mechanical circulatory support. / D. Burkhoff, G. Sayer, D. Doshi, N. Uriel. // *J Am Coll Cardiol*. – 2015. – №66 (23). – P.2663-2674.
118. Gohean J.R. Verification of a computational cardiovascular system model comparing the hemodynamics of a continuous flow to a synchronous valveless Pulsatile flow left ventricular assist device. / J.R. Gohean, M.J. George, T.D. Pate, M. Kurusz, R.G. Longoria R.W. Smalling. // *ASAIO Journal*. – 2013. – №59. – P.107–116.
119. Monroe R.G. Left ventricular pressure-volume relationships and miocardial oxygen consumption in isolated heart. / R.G. Monroe, G.N. French. // *Circul. Research*. – 1961. – №9. – P.362-374.

120. Evans C.L. Effects of various mechanic conditions on gaseous metabolism and efficiency of memmalian heart. / C.L. Evans, Y. Matsuoka. // *J.Physiol.* – 1915. – №209. – P.378-405.
121. Katz L.N. Relation of cardiac effort to myocardial oxygen consumption and coronary flow. / L.N. Katz, G.N. Feinch. // *Circul. Res.* – 1958. – №6. – P.656-669.
122. Sarnoff S.J. Hemodynamic determinants of oxygen consumption of heart with special reference to tention-time index. / S.J. Sarnoff, E.W. Braunwald, G.H. Welch et al. *Am.J.Physiol.* – 1958. – №192. – P.148-1.
123. Шумаков В.И. Моделирование физиологических систем организма. / В.И. Шумаков, В.Н. Новосельцев, М.П. Сахаров, Е.Ш. Штенгольд. // Москва. Изд-во Медицина. – 1971. – №351.С 48.
124. Ross J.Jr. Contractile state of heart characterized by force-velocity relations in variably afterloaded and isovolumic beats. / J. Jr. Ross, J.W. Covell, E.H. Sonnenblick et al. // *Circul. Res.* – 1966. – №18. – P.149-163.
125. Shepard R.B. Energy equivalent pressure. / R.B. Shepard, D.C. Simpson, J.F. Sharp. // *Arch Surg* – 1966. – №93. – P.730–40.
126. Spalart P. R. A One–Equation Turbulence Model for Aerodynamic Flows. / P. R. Spalart, S. R. Allmaras // *La RechercheAérospatiale.* – 1994. – №1. – P.5–21.
127. Щербаков М. А. Щербаков, М. А. Сравнительный анализ моделей турбулентности с использованием научного кода «FASTEST–3D» икоммерческого пакета ANSYSCFX / М. А. Щербаков, А. А., Б. А. Крылов // *Вестник МАИ.* – 2009. –. № 5. – С. 116–122.
128. Yu H. Computational Fluid Dynamics–Based Design Optimization Method for Archimedes Screw Blood Pumps / H. Yu, G. Janiga, and D. Thévenin // *Artificial Organs.* – 2016. – № 40. – P.341–352.
129. Kido K. Computational fluid dynamics analysis of the pediatric tiny centrifugal blood pump (TinyPump). / K. Kido, H. Hoshi, N. Watanabe, H. Kataoka, K. Ohuchi, J. Asama et al. // *Artificial Organs.* – 2006. – №30. – P.392–399.

130. Kijima T. A straight path centrifugal blood pump concept in the Capiox centrifugal pump / T. Kijima, H. Oshiyama, K. Horiuchi, A. Nogawa, H. Hamasaki, N. Amano, C. Nojiri, H. Fukasawa T. Akutsu // *Artificial Organs*. – 1993. – № 7. – P.593–598.
131. Nojiri C. Recent progress in the development of Terumo implantable left ventricular assist system / C. Nojiri et al // *ASAIO J*. – 1999. – №45. – P.392–399.
132. Thamsen B. Numerical analysis of blood damage potential of the HeartMate II and HeartWare HVAD rotary blood pumps / B. Thamsen, B. Blümel, J. Schaller, C.O. Paschereit, K. Affeld, L. Goubergrits, U. Kertzschler // *Artificial Organs*. – 2015. – № 8. P.651–659.
133. Affeld K. Novel cardiac assist valve with a purge flow in the valve sinus. / K. Affeld, L. Goubergrits, O. Holberndt // *ASAIO J*. – 1998. – №44. – P.642–647.
134. Kawahito K. Hemolysis in different centrifugal pumps / K. Kawahito, Y. Nosé // *Artif Organs*. – 1997. – №21. – P.323–6.
135. Физиология человека: В 3 томах. Т. 2 / Под ред. Р. Шмидта, Г. Тевса. // М. Мир, – 2004. – С.314.
136. Westerhijf N. An artificial arterial system for pumping hearts / N. Westerhijf G. Elzinger, P. Sipkema // *Journal of applied physiology*. – 1971. – №31(5). – P. 776-781.
137. Itkin G.P. Comparative hemolysis tests of rotary blood pump / G.P. Itkin, Y.G. Matveev, O.V. Romanov // *Artificial Organs*. – 1995. – №19(7). – P. P.616-619.
138. Tamari Y. The effects of pressure and flow on hemolysis caused by Bio-Medicus centrifugal pumps and roller pumps. Guidelines for choosing a blood pump / Y. Tamari, K. Lee-Sensiba, E.F. Leonard, et al. // *J Thorac Cardiovasc Surg*. – 1993. – №106. – P.997–1007.
139. Shimono T. Total erythrocyte destruction time. The new index for the haemolytic performance of rotary blood pumps / T. Shimono, K. Makinouchi, Y. Nosé // *Artif Organs*. – 1995. – №19. – P.571–5.
140. Mueller M.R. In vitro hematological testing of rotary blood pumps; remarks on standardization and data interpretation / M.R. Mueller, H. Schima, H. Engelhardt, et al. // *Artificial Organs*. – 1993. – №17. – P.103–10.
141. ASTM F1841-97: Standard Practice for Assessment of Hemolysis in Continuous Flow Blood Pumps. – 2005.