

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный
медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Жульков Максим Олегович

**Устройство вспомогательной поддержки кровообращения на основе
насоса дискового типа (экспериментальное исследование)**

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук
3.1.15 – сердечно-сосудистая хирургия

Научный руководитель: д.м.н.,
профессор А.М. Чернявский

Новосибирск - 2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ	5
ВВЕДЕНИЕ	6
ГЛАВА I. МЕХАНИЧЕСКАЯ ПОДДЕРЖКА КРОВООБРАЩЕНИЯ КАК СРЕДСТВО ТЕРАПИИ ТЕРМИНАЛЬНОЙ СТАДИИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ (Литературный обзор)	15
1.1 Общие сведения об устройствах поддержки кровообращения и практике их применения.....	15
1.2 Классификация насосов систем механической поддержки кровообращения и их принципов действия.....	17
1.3 Виды центробежных насосов.....	19
1.3.1 Biorpump (Medtronic, USA).....	20
1.3.2 Cariox (Terumo, Japan).....	22
1.3.3 Rotaflow (Maquet, Germany).....	23
1.3.4 HeartWare (Medtronic, USA).....	24
1.3.5 HeartMate III (Thoratec Inc., USA).....	26
1.4 Предпосылки разработок дискового насоса.....	28
1.5 Резюме.....	32
ГЛАВА II. УСТРОЙСТВО И ТЕХНИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕИСТИКИ ДИСКОВОГО НАСОСА	33
2.1 Медико-технические требования к дисковому центробежному насосу...	33
2.2 Устройство дискового центробежного насоса.....	34
2.3 Принцип действия дискового центробежного насоса.....	35
2.4 Гидродинамический анализ потока в дисковом насосе.....	36
2.5 Изготовление деталей дискового насоса и их механическая обработка...	42
2.6 Резюме.....	46
ГЛАВА III. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	47
3.1 Дизайн исследования.....	47

3.2	Методика исследования адгезии тромбоцитов на образцах кремний-углеродного покрытия (a-C:H:SiO _x).....	48
3.3	Методика определения цитотоксичности образцов с нанесенным кремний-углеродным покрытием (a-C:H:SiO _x) методом экстракции.....	49
3.4	Исследование расходно-напорных и энергетических характеристик дискового насоса.....	50
3.5	Методика проведения гемолитических испытаний дискового насоса.....	52
3.6	Методика проведения острого эксперимента по имплантации дискового насоса.....	54
3.6.1	Выбор модели животного для проведения острых экспериментов.....	55
3.6.2	Условия содержания и анестезиологическое обеспечение экспериментов.....	56
3.6.3	Хирургическая техника имплантации.....	58
3.7	Методика проведения субхронического эксперимента по имплантации дискового насоса.....	61
3.7.1	Выбор модели животного для проведения субхронических экспериментов.....	61
3.7.2	Условия содержания и анестезиологическое обеспечение экспериментов.....	62
3.7.3	Хирургическая техника имплантации.....	64
3.8	Методы статистической обработки полученных данных.....	67
	ГЛАВА IV. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	68
4.1	Результаты исследования адгезии тромбоцитов на образцах кремний-углеродного покрытия (a-C:H:SiO _x).....	68
4.2	Результаты определения цитотоксичности образцов с нанесенным кремний-углеродным покрытием (a-C:H:SiO _x) методом экстракции.....	68
4.3	Результаты исследования расходно-напорных и энергетических характеристик дискового насоса.....	70
4.4	Результаты гемолитических испытаний дискового насоса.....	71

4.5 Результаты острых экспериментов по имплантации дискового насоса....	72
4.6 Результаты субхронических экспериментов по имплантации дискового насоса.....	78
4.7 Резюме.....	87
ГЛАВА V. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	88
ОГРАНИЧЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	95
ВЫВОДЫ.....	95
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	96
БЛАГОДАРНОСТИ.....	97
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	98

СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

- АД_д – диастолическое артериальное давление
- АД_с – систолическое артериальное давление
- АД_{ср} – среднее артериальное давление
- АДФ – аденозиндифосфат
- АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время
- АСТ – активированное время свертывание крови
- ДЗЛК – давление заклинивания легочных капилляров
- ИВЛ – искусственная вентиляция легких
- КПД – коэффициент полезного действия
- ЛДГ – лактатдегидрогеназа
- ЛСС – легочное сосудистое сопротивление
- МНО – международное нормализованное сопротивление
- ННП – насос непульсирующего типа
- ОСН – острая сердечная недостаточность
- РНХ – расходно-напорные характеристики
- СИ – сердечный индекс
- ССС – системное сосудистое сопротивление
- УВК – устройство вспомогательного кровообращения
- УО – ударный объем
- ФЖ – фибрилляция желудочков
- ХСН – хроническая сердечная недостаточность
- ЦВД – центральное венозное давление
- ЦН – центробежный насос
- ЧПЭХОКГ – чреспищеводная эхокардиография
- ЧСС – частота сердечных сокращений
- ЭКГ – электрокардиография

ВВЕДЕНИЕ

В течении последних 15 лет ХСН остается основной причиной смерти. Около 1-2% всего населения в мире страдает сердечной недостаточностью разной степени и стадии, при этом риск развития этой патологии в возрасте до 55 лет составляет 33% у мужчин и 28% у женщин [1]. Артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца остаются наиболее частыми предшествующими состояниями [2,3]. Учитывая увеличение продолжительности жизни по всему миру, в условиях сохраняющихся факторов риска, таких как артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца, прогнозируемое увеличение распространенности сердечной недостаточности составит 46% за период с 2012 по 2030 год и, следовательно, останется главной причиной смерти [4].

Даже, несмотря на значительные достижения кардиологов в области терапии сердечной недостаточности, 5-летняя смертность остается на уровне примерно 50% [5]. В нашей стране по последним данным XI сообщения регистра Российского трансплантологического общества за период с 2012 года по 2018 число пациентов в листе ожидания донорского сердца увеличилось в 2 раза при том, что средний срок ожидания органа не изменился [6]. Важно отметить тот факт, что на 2018 год из 60 трансплантологических центров в Российской Федерации только в 18 выполняются пересадки сердца [6]. Тогда как центров, оказывающих высокотехнологичную помощь пациентам с патологией сердечно-сосудистой системы и способных выполнять процедуры имплантации УВК значительно больше.

Методы вспомогательной поддержки кровообращения в последние десятилетия стали одним из наиболее эффективных средств помощи для лечения пациентов с ХСН [7]. Применение имплантируемых желудочковых устройств предусмотрено действующими клиническими рекомендациями

ведущих профильных клинических обществ и ассоциаций мира. Мировой опыт демонстрирует значительное улучшение качества жизни пациентов – они автономны, способны вести активный образ жизни, многие из них возвращаются к работе. Тем не менее, функциональные ограничения: отсутствие свободы от связи с устройством и от целого ряда осложнений – значительно влияют на качество жизни пациентов с имплантированными УВК. Несмотря на опубликованные ранее, довольно оптимистичные отдалённые результаты имплантации последних моделей УВК, пересадка сердца, по-прежнему, остается «золотым» стандартом лечения ХСН в терминальной стадии [8].

Ограничения долгосрочного использования УВК определяются развитием типичных осложнений, приводящих к постепенному снижению выживаемости таких пациентов с течением времени. Так, например, для HeartMate II; кровотечение (54%), инфекция кабеля питания (19%), сепсис (19%), правожелудочковая сердечная недостаточность (18%), инсульты (11,7%), механические неисправности, требующие замены (4%) и образование тромбов (3,6%) [9]. Последующая генерация этого устройства HeartMate III позволила уменьшить число осложнений и достичь сопоставимые показатели общей выживаемости в первые два года с пациентами, перенесшими трансплантацию сердца [8]. Однако, даже последним моделям УВК трудно конкурировать с медианой общей выживаемости, которая составила 10,7 года для всех пациентов, получивших донорское сердце в период с 1982 по 2015 год [10].

Инсульт по-прежнему остается основной причиной смерти у пациентов после имплантации LVAD, при этом частота событий остается сопоставимой между осевыми и центробежными устройствами, в том числе HeartMate III [11,12]. Так или иначе за период с 2009 по 2017 год число имплантаций УВК увеличилось на 43,9% и продолжает расти во всем мире [13].

В нашей стране существует большая потребность в подобных устройствах, но использование зарубежных аппаратов значительно ограничивается их высокой стоимостью, что диктует необходимость в разработках и клиническом применении отечественных моделей [14,15]. В то же время разработка новых моделей систем поддержки кровообращения обусловлена тем, что на сегодняшний день не существует ни одного идеального устройства, которое на 100% было бы физиологично и безопасно для пациентов [16]. Поэтому исследования в области разработки систем вспомогательного кровообращения являются актуальными и востребованными. В последние два десятилетия в нашей стране активно ведутся работы по созданию отечественных устройств механической поддержки кровообращения [17–19]. Одной из перспективных является идея использования дискового насоса вязкого трения, основанного на принципе работы насоса Теслы [20].

Цель – исследовать технические и медико-биологические характеристики устройства вспомогательной поддержки кровообращения на основе дискового насоса вязкого трения.

Для достижения цели работы были поставлены следующие **задачи**:

1. Исследовать цитотоксические и тромбогенные свойства кремний-углеродного покрытия ($\alpha\text{-C:H:SiO}_x$) внутренней поверхности дискового насоса.
2. Исследовать гемодинамические характеристики потока разработанной модели УВК в стендовых испытаниях.
3. Исследовать гемолитические свойства разработанного опытного образца УВК.

4. Исследовать эффективность и безопасность системы механической поддержки кровообращения на базе насоса дискового типа в острых и субхронических экспериментах на животных.

Научная новизна работы

1. Разработанное устройство механической поддержки кровообращения на основе насоса дискового типа обладает расходно-напорными характеристиками, необходимыми для осуществления эффективной циркуляции (производительность 5-7 л/мин при минимальном числе оборотов ротора (2500-3000 об/мин), давлении в отточной магистрали 100 мм.рт.ст., потребляемой мощности 7-10 Вт).

2. Разработанная модель насоса вызывает минимальный уровень гемолиза при расчетных параметрах производительности (расход 5-7 л/мин, минимальном числе оборотов ротора (2500-3000 об/мин), давлении в отточной магистрали 100 мм.рт.ст., потребляемой мощности 7-10 Вт).

3. Впервые было использовано а-С:Н:SiO_x покрытие, уменьшающее адгезию тромбоцитов крови и обладающее минимальной цитотоксичностью.

Практическая значимость исследования

Проведенные исследования позволили дать оценку конструкции модели дискового насоса, определить недостатки, разработать медико-технические и медико-биологические требования. Разработана конструкторская документация и изготовлены образцы имплантируемого дискового насоса. Разработан комплекс гидродинамических стендов для исследования расходно-напорных, энергетических и гематологических характеристик дискового насоса. Разработаны методики имплантации дискового насоса в остром и хроническом экспериментах.

Положения, выносимые на защиту

1. Разработанная модель дискового насоса обладает параметрами, позволяющими обеспечить эффективную механическую поддержку кровообращения.

2. Устройство вспомогательной поддержки кровообращения на базе насоса вязкого трения не вызывает клинически значимую травму эритроцитов крови.

3. Опытный образец УВК на базе насоса дискового типа позволяет эффективно и безопасно осуществлять длительную механическую поддержку кровообращения в живом организме по данным серии острых и субхронических экспериментов.

4. Внутренняя поверхность дискового насоса, модифицированная а-С:Н:SiO_x покрытием, обладает низкими цитотоксическими и тромбогенными свойствами.

Объекты и методы исследования

В ходе выполнения работы были использованы методы математического моделирования, методы стендовых исследований, методы экспериментальных исследований на животных и методы статистической обработки полученных данных.

Степень достоверности, апробация результатов и публикации по теме диссертации

Достоверность результатов определяется репрезентативным объемом проведенных экспериментальных исследований, использованием современных методов исследования и методов статистической обработки.

Работа получила поддержку Фонда содействия инновациям в рамках научно-исследовательской и опытно-конструкторской работы: «Разработка имплантируемого насоса механической и экстракорпоральной поддержки работы сердца (LVAD), основанного на эффекте вязкого трения, с применением магнито-гидродинамического подвеса и проведение комплекса медико – биологических исследований» (2019-2020 гг.).

Материалы работы докладывались и обсуждались на следующих российских и международных конференциях:

1. IV Национальный конгресс "Трансплантация и донорство органов", Москва, Россия, 2019 г.
2. XIX International conference on the methods of aerophysical research (ICMAR 2018), Новосибирск, Россия, 2018
3. III Национальный конгресс "Трансплантация и донорство органов", Москва, Россия, 2018 г.

Основные результаты работы изложены в 12 научных публикациях, в том числе индексируемых базой Web of Science и Scopus.

1. Жульков М.О., Головин А.М., Головина Е.О., Гренадеров А.С., Фомичев А.В., Альсов С.А., Чернявский А.М. Исследование гемолитических свойств насоса дискового типа //Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2020. – Т. 24. – №. 1.
2. Жульков М.О., Головин А.М., Гренадеров А.С., Цирихов Р.В., Сабетов А.С., Агаева Х.А., Чернявский А.М. Методика проведения испытаний нового типа аппарата вспомогательного кровообращения на основе насоса вязкого трения //Bulletin of Experimental & Clinical Surgery. – 2020. – Т. 13. – №. 3.
3. Жульков М.О., Головин А.М., Головина Е.О., Гренадеров А.С., Фомичев А.В., Альсов С.А., Чернявский А.М. Первый опыт имплантации аппарата механической поддержки кровообращения на основе насоса

дискового типа в остром эксперименте //Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2020. – Т. 22. – №. 2. – С. 113-116.

4. Жульков М.О., Сирота Д.А., Фомичев А.В., Гренадеров А.С., Чернявский А.М. Проблема биосовместимости и тромбогенности устройств вспомогательного кровообращения //Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2021. – Т. 22. – №. 4. – С. 83-88.

5. Жульков М.О., Гренадёрв А.С., Корнеев Д.С., Агаева Х.А., Чернявский А.М., Хлусов И.А. Исследование реакции тромбоцитов на аС:Н:SiO_x покрытие, полученное методом плазмохимического осаждения с использованием импульсного биполярного смещения //Бюллетень сибирской медицины. – 2020. – Т. 19. – №. 3. – С. 15-21.

6. Жульков М.О., Зыков И.С., Головин А.М., Головина Е.О., Гренадеров А.С., Чернявский А.М., Сирота Д.А., Сергеевичев Д.С. Результаты экспериментальных исследований аппарата вспомогательного кровообращения нового типа на основе насоса дискового типа //Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского. – 2021. – Т. 9. – №. 2. – С. 90-95.

7. Чернявский А.М., Жульков М.О., Головин А.М., Головина Е.О., Гренадерова А.С., Фомин В.М. Результаты первых экспериментальных испытаний аппарата механической поддержки кровообращения на основе насоса дискового типа с применением магнитно-гидродинамического подвеса //Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2020. – Т. 22. – №. 5. – С. 125-126.

8. Medvedev A.E., Fomin A.M., Chernyavskiy A.M., Prikhodko Yu.M., Zhulkov M.O., Golovin A.M. Implanted system of mechanical support of the disk-based heart pump viscous friction //AIP Conference Proceedings.- 2018. – Т. 2027. – №. 1. – С. 030149.

9. Чернявский А.М., Жульков М.О., Головин А.М., Головина Е.О., Фомин В.М., Караськов А.М. Результаты первых экспериментальных

испытаний аппарата механической поддержки кровообращения на основе насоса дискового типа //Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2019. – Т. 21. – №. 5. – С. 134-134.

10. Grenadyorov A.S., Solovyev A.A., Oskomov K.V., Onischenko S.A., Chernyavskiy A.M., Zhulkov M.O., Kaichev V.V. Modifying the surface of a titanium alloy with an electron beam and aC: H: SiO_x coating deposition to reduce hemolysis in cardiac assist devices //Surface and Coatings Technology. – 2020. – Т. 381. – С. 125113.

11. Grenadyorov A.S., Solovyev A.A., Ivanova N.M., Zhulkov M.O., Chernyavskiy A.M., Malashchenko V.V., Khlusov I.A. Enhancement of the adhesive strength of antithrombogenic and hemocompatible aC: H: SiO_x films to polypropylene //Surface and Coatings Technology. – 2020. – Т. 399. – С. 126132.

12. Grenadyorov A.S., Zhulkov M.O., Solovyev A.A., Oskomov K.V., Semenov V.A., Chernyavskiy A.M., Khlusov I.A. Surface characterization and biological assessment of corrosion-resistant aC: H: SiO_x PACVD coating for Ti-6Al-4 V alloy //Materials Science and Engineering: C. – 2021. – С. 112002.

Внедрение в практику

Результаты исследования внедрены в практику лаборатории экспериментальной хирургии и морфологии Национального медицинского исследовательского центра имени академика Е.Н. Мешалкина (ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России), на их основе проводятся доклинические испытания.

Личный вклад автора

Автор принимал непосредственное участие в постановке задач исследования и разработке концепции, осуществлял сбор материала для исследования, выполнял стендовые исследования, участвовал в экспериментальных исследованиях на животных. Автором самостоятельно сформирована база данных, проведена статистическая обработка, анализ и интерпретация полученных результатов.

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа состоит из введения, пяти глав, содержащих литературный обзор, описание используемых материала и методов исследования, результаты собственных исследований, обсуждение полученных результатов; ограничения исследования, выводы, список используемой литературы. Настоящая работа изложена на 115 страницах машинописного текста, включающих 43 рисунка, 15 таблиц. Указатель литературы содержит 37 отечественных и 98 зарубежных источников.

ГЛАВА I. МЕХАНИЧЕСКАЯ ПОДДЕРЖКА КРОВООБРАЩЕНИЯ КАК СРЕДСТВО ТЕРАПИИ ТЕРМИНАЛЬНОЙ СТАДИИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ.

1.1 Общие сведения об устройствах поддержки кровообращения и практике их применения

С момента первой операции трансплантации сердца человеку прошло много лет, однако проблема нехватки донорских органов во всем мире только усложнилась. В 2015 году в Соединенных Штатах Америки было проведено 2804 трансплантаций сердца, в то время как в листе ожидания продолжает находиться еще более 4000 человек [21].

В Великобритании, из приблизительно 75 000 пациентов, нуждающихся в трансплантации сердца, только 0,02% получают ее. Вследствие этого несоответствия, почти 10% пациентов в листе ожидания продолжают ежегодно погибать [22].

По данным отчета Канадского института медицинской информации, за последние 10 лет в Канаде годовая смертность пациентов, ожидающих трансплантацию сердца, составила 16% [23].

С целью улучшения показателей выживаемости и улучшения качества жизни пациентов, страдающих ХСН и нуждающихся в трансплантации, было разработано множество устройств вспомогательной поддержки кровообращения.

С каждым годом число имплантаций УВК увеличивается [24,25]. По данным за 2014 год, около половины всех трансплантаций сердца в мире были выполнены на фоне ранее имплантированного УВК [26].

Устройства механической поддержки кровообращения позволяют увеличить сердечный выброс путем перемещения крови из левого желудочка в аорту [27,28]. Разработка и модернизация УВК в последние годы позволили

значительно уменьшить эти насосы по массе и размерам в сравнении с первыми поколениями, что значительно облегчило процедуру имплантации [29].

В настоящее время использование УВК показано пациентам с тяжелой сердечной недостаточностью, которые не могут быть отлучены от инотропной поддержки, с сердечным индексом менее $2,0 \text{ л}/(\text{мин} \cdot \text{м}^2)$, фракцией выброса левого желудочка $<25\%$, пиковым потреблением кислорода ($\leq 12 \text{ мл}/(\text{кг} \cdot \text{мин})$), и сохранной функцией правого желудочка (фракцией выброса $\geq 35\%$) [30].

Можно выделить несколько основных направлений применения УВК:

- «мост» к трансплантации донорского сердца (bridge to transplant - ВТТ). Устанавливается больным с терминальной стадией ХСН для продления жизни пациентов в ожидании донорского органа;
- постоянная имплантация (destination therapy - DT). Применяется в случаях, когда пациент по каким-либо причинам не может быть включен в лист ожидания донорского органа (возраст, хронические заболевания, религиозные убеждения);
- временная имплантация насоса до принятия решения (bridge to candidacy - ВТС). Применяется в практике лечения ОСН, когда нет окончательно выработанной стратегии лечения пациента, но степень поражения миокарда не позволяет провести необходимые исследования ввиду повышенного риска смертельного исхода;
- временная имплантация насоса до восстановления миокарда (bridge to recovery - ВТР). Применяется, в основном, после перенесенных обширных инфарктов миокарда, кардиогенного шока и т.п [30].

В связи с тем, что системы поддержки кровообращения все больше используются как ВТТ, к ним предъявляются особенно строгие требования по безопасности и длительности работы. Поиск наиболее совершенных

устройств и механизмов перекачивания крови неизбежно приводил к созданию множества разновидностей насосов для перекачивания крови.

1.2 Классификация насосов систем механической поддержки кровообращения и их принципов действия

Первыми системами, используемыми для обеспечения вспомогательного кровообращения, были системы пульсирующего типа, имитирующие работу живого сердца [24]. Принципиально подобный насос представлял собой эластичную камеру, изменяющую объем за счет специальной установки, использующей силу нагнетающегося газа, жидкости или электромеханический способ. На входе и выходе из этой камеры устанавливались клапаны, обеспечивающие однонаправленность тока крови.

Подобно живому сердцу, в фазу наполнения кровь поступала в эластическую камеру насоса, после чего, в фазу изгнания, выбрасывалась в артериальную систему пациента. Подобные аппараты были достаточно громоздкими, требовали синхронизации с собственным ритмом сердца и сложны в эксплуатации. Основные представители этой группы насосов описаны в таблице 1.1.

Таблица 1.1. Системы пульсирующего типа и их способы имплантации

Тип имплантации системы вспомогательного кровообращения	Существующие системы пульсирующего типа, торговые названия
Интракорпоральные	-HeartMate IP (Thoratec Corporation); -Thoratec IVAD (Thoratec Corporation); -HeartMate XVE (Thoratec Corporation); -NovaCor PCq (WorldHeart, Inc);

Экстракорпоральные	-Thoratec PVAD (Thoratec Corporation) -Heart Excor (Berlin Heart GmbH);
--------------------	--

Однако, несмотря на то, что пульсирующий характер движения крови является физиологичным, в последние годы применения УВК в клинической практике применения УВК у взрослых пациентов наибольшее распространение получили ННП (более 94%) [24].

Применение этих насосов позволило снизить массогабаритные и энергетические характеристики устройств механической поддержки, а простота и надежность конструкции привели к снижению стоимости производства [24]. Разработанные устройства неппульсирующего потока подразделяют на два основных класса – осевые и центробежные.

Принцип действия этих видов насосов основан на силовом воздействии вращающейся структуры с обтекающим ее потоком крови. При схожем процессе передачи механической энергии, в осевых насосах движение потока направлено параллельно оси вращения ротора, тогда как в центробежных радиально за счет центробежной силы [31]. По типу имплантации ННП также подразделяют на экстра- и интракорпоральные (табл. 1.2.).

Таблица 1.2. Современные системы поддержки кровообращения неппульсирующего типа

Тип имплантации системы вспомогательного кровообращения	Существующие системы неппульсирующего типа, торговые названия
Интракорпоральные	- Heartware (Heartware Network); - HeartMate II (Thoratec Corporation); - HeartMateIII (Thoratec Corporation); - MicroMed DeBakey (MicroMed Cardiovascular, Inc);

	<ul style="list-style-type: none"> - Jarvik 2000 (Jarvik Heart, Inc.); - DexAide (Lerner Research Institute); - VentAssist (Philips);
Экстракорпоральные	<ul style="list-style-type: none"> - Levitronix Centrimag (Texas Heart Institute); - Biopump (Texas Heart Institute);

На сегодняшний день один из наиболее совершенных насосов для перекачивания крови (HeartMate III, Thoratec Corporation) представляет собой насос центробежного типа [32–34].

1.3 Виды центробежных насосов

За многолетний период разработок в области создания систем вспомогательного кровообращения было создано достаточно много конструкций этого вида насосов. ЦН, используемые для механической поддержки кровообращения, подразделяются на лопаточные, канальные и дисковые [35].

Принцип действия ЦН основан на создании разности давлений на входе и выходе за счет центробежной силы. Воздействие лопастей импеллера на поток заставляет жидкость совершать вращательное и поступательное движение, увеличивая ее механическую энергию т.е. скорость и давление [36].

Высокий атрауматизм в отношении форменных элементов крови, а также особенность РНХ (отсутствие избыточно высокого давления на отточной магистрали и чрезмерного разряжения на входе в насос в случае окклюзии), позволили широко внедрить данный вид насосов в системы вспомогательного кровообращения [37].

В первых моделях движение ротора обеспечивалось механическим приводом, за счет прямого соединения с валом двигателя (Vienna Pump [38], Nikkiso НРМ-15 [39]).

Однако, в последующих поколениях насосов была успешно реализована идея использования магнитного подвеса ротора, который вращался за счет вращения магнитного поля статора (DuraHeart™ Terumo [40], и Levitronix CentriMag [41]).

При этом, модель, использующая принцип магнитного подвеса Dura Heart™ Terumo, обладала массогабаритными характеристиками, позволяющими выполнить имплантацию в предбрюшинное пространство [42].

Также были созданы и другие ЦН с магнитным подвесом, позволяющие выполнить интракорпоральную имплантацию: Ibaraki University's Heart [43], Levitronix Ultra Mag™ [44], MiTi Heart™ [45], Heart Quest [46], Heart Mate III [47]. Рассмотрим особенности наиболее успешно зарекомендовавших себя ЦН.

1.3.1 Biopump (Medtronic, USA)

Одним из первых ЦН, получившим широкое распространение, был насос Biopump (Medtronic, USA). Внешний вид насоса изображен на рисунке 1.1.



Рисунок 1.1. Внешний вид Biopump VP-80 [48]

Конструкция данного насоса представляет собой три конусообразных лопатки, соединенных между собой и помещенных в конусообразный корпус. Вращение лопаток происходит за счет магнитного сцепления со статором. При этом вращающийся ротор вызывает вращение жидкости внутри головки насоса через поверхностное трение, а результирующая центробежная сила выталкивает поток наружу через выходной патрубок (рис. 1.2.).

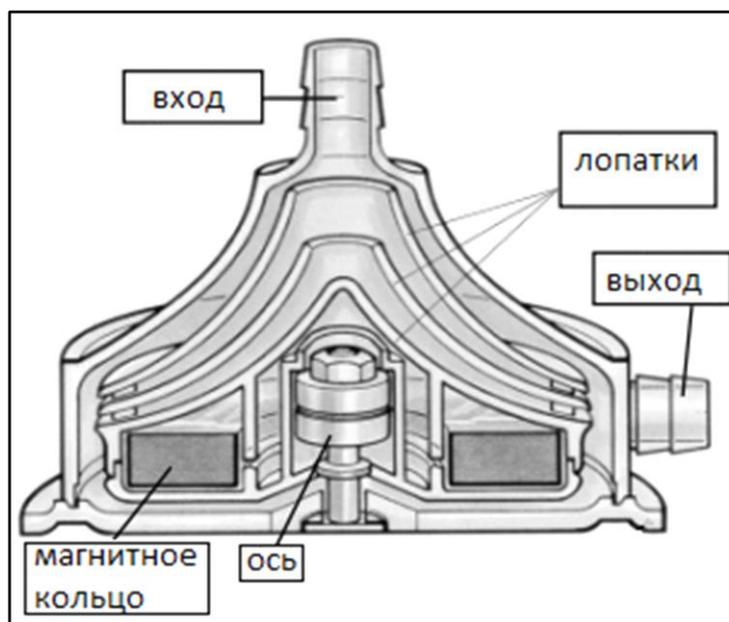


Рисунок 1.2. Устройство Viopump VP-80 [48]

Целый ряд преимуществ, а именно: способность ограничивать развитие опасного разрежения на входе в насос и сверхвысоких давлений на выходе, удержание пузырьков газа при появлении их на входе в насос, позволили насосу Viopump VP-80 надежно закрепиться в клинической практике. Также, перечисленные преимущества VP-80 по сравнению с роликовыми насосами доказали необходимость их применения в случаях проведения длительного искусственного кровообращения [48–50].

Одним из основных недостатков этого насоса является высокий риск развития тромбоза в полости головки, во время его эксплуатации в качестве УВК [51].

1.3.2 Cariox (Terumo, Japan)

Одним из успешно применяемых насосов центробежного типа является насос канального типа Cariox (Terumo, USA). Общий вид насоса Cariox изображен на рисунке 1.3.



Рисунок 1.3. Внешний вид насоса Cariox (Terumo, USA) [52]

Корпус данного насоса выполнен из поликарбоната. В основании ротора встроен магнит, благодаря которому происходит передача вращения от статора за счет магнитного сцепления (рис. 1.4.). Объем заполнения рабочей камеры 45 мл., а рабочий диапазон оборотов колеблется от 1000 до 3000 об/мин.

ЦН канального типа Cariox успешно применяется при проведении процедур экстракорпоральной мембранной оксигенации [52,53].

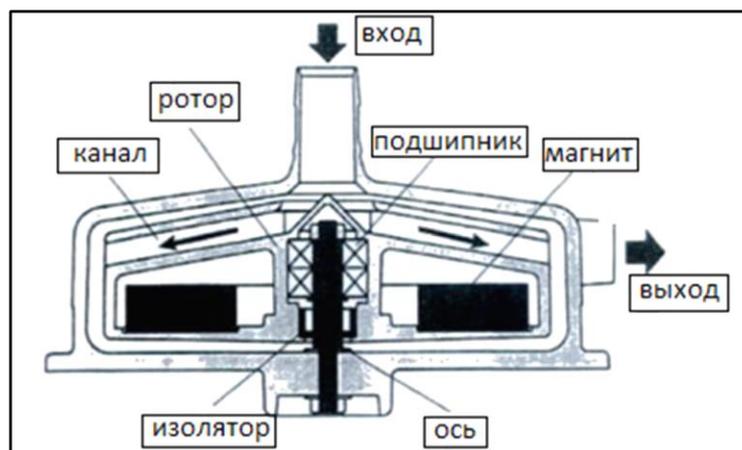


Рисунок 1.4. Устройство насоса Cariox (Terumo, USA) [52]

1.3.3 Rotaflow (Maquet, Germany)

Широкое распространение в экстракорпоральных системах вспомогательного кровообращения получила модель центробежного насоса Rotaflow (Maquet, Германия). Внешний вид съемной головки насоса представлен на рисунке 1.5. Высота рабочей камеры данного насоса составляет 25 мм, а окружной диаметр 50 мм. Внутри насоса располагается рабочее колесо с лопастями, приводимое в движение посредством магнитной передачи от статора. Рабочий диск с лопастями вращается в камере, имея одну шарнирную опору в нижней части корпуса. Рабочий диапазон частот вращения колеблется от 1500 до 2500 об/мин [54].



Рисунок 1.5. Внешний вид насоса Rotaflow (Maquet, Germany) [55]

Rotaflow имеет входной патрубок диаметром 13 мм, а зазор между движущимся диском и корпусом составляет 3 мм. Корпус головки насоса выполнен из биосовместимого пластика с помощью литья и имеет объем заполнения 35 мл. Изготовление корпуса литьевым методом определяет гладкость поверхностей, контактирующих с кровью.

Однако малая площадь рабочего диска не позволяет разместить достаточное количество магнитов, для того чтобы обеспечить надежное сцепление с магнитной муфтой при больших скоростях вращения ротора. Также было доказано значимое повышение уровня свободного гемоглобина при длительной работе насоса. Тем не менее, модель Rotaflow остается оптимальной для экстракорпорального применения благодаря своей бесшумной работе, низкому энергопотреблению и минимальному количеству зон трения [56]

1.3.4 HeartWare (Medtronic, USA)

Данная система была разработана для имплантации больным с терминальной стадией ХСН. Внешний вид HeartWare представлен на рисунке 1.6. Испытания показали высокую надежность и простоту клинической эксплуатации данной модели. Выживаемость в течении 1 и 2 лет составила 85% и 79% соответственно [57]

HeartWare имеет 50 мл объем заполнения и массу 145 г., обеспечивая расход до 9-10 л/мин.



Рисунок 1.6. Внешний вид насоса HeartWare (Medtronic, USA) [58]

В верхней части насоса установлена приточная канюля (диаметр 21 мм), в нижней магнитная центральная стойка с рабочим колесом, все основные детали этого насоса выполнены из титана. Рабочее колесо диаметром 34 мм содержит 4 больших магнита и имеет гибридную подвеску, позволяющую устранить трение, тепловыделение и износ компонентов. В данном насосе реализуется магнитный и гидродинамический подвес. При этом зазор между дном камеры и нижней поверхностью ротора варьируется в пределах 40-160 мкм в зависимости от оборотов (1800 - 4500 об/мин). Рабочий режим этого насоса рассчитан на перепад давления 80 мм рт. ст. при 4,5 л/мин производительности. РНХ HeartWare представлены на рисунке 1.7.

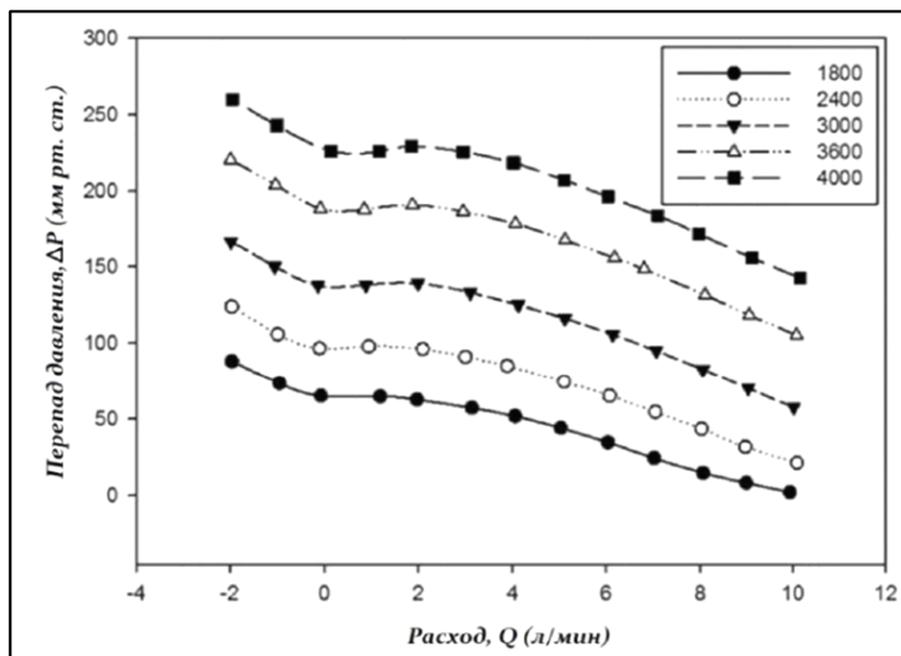


Рисунок 1.7. Расходно-напорные характеристики HeartWare (Medtronic, USA) [58]

Имплантацию HeartWare широко используют у пациентов в качестве «моста» к трансплантации на протяжении многих лет. Этот вид насосов зарекомендовал себя как надежное и достаточно безопасное устройство [59].

Однако, бесспорным лидером среди насосов центробежного типа является последняя генерация насосов фирмы Thoratec Inc. - HeartMate III [32].

1.3.5 HeartMate III (Thoratec Inc., USA)

Конечный срок службы УВК, предназначенных для использования в качестве альтернативы трансплантату, должен составлять от 10 до 15 лет. Столь длительный срок службы устройства невозможно достичь, используя контактные способы передачи механической энергии вращения. Именно поэтому, в третьем поколении HeartMate был реализован полностью магнитный подвес ротора, обеспечивающий бесконтактное вращение последнего, предупреждающее образование застойных зон и снижающее

тромбогенный потенциал. Третья генерация насосов HeartMate представляет собой наиболее совершенное устройство. В таблице 1.3. представлены некоторые параметры всех трех поколений.

Таблица 1.3. Некоторые параметры насосов HeartMate (ThoratecInc., USA)

Название	Объем заполнения, миллилитры	Масса, граммы
HeartMateI	153	1.050
HeartMateII	25	281
HeartMateIII	175	475

Общий вид насоса представлен на рисунке 1.8. Рабочее колесо представляет собой лопасти закрытого типа со встроенными в них магнитами. Общая масса HeartMate III составляет 475 г. и объемом заполнения 175 мл. Насос выполнен из титана с текстурированной поверхностью, предназначенной для адгезии белка при контакте с кровью.



Рисунок 1.8. Внешний вид HeartMate III (Thoratec Inc., USA) [58]

Производительность 6-7 л/мин достигается при перепаде давления 135 мм.рт.ст. при потреблении менее 10 Вт [60,61]. PHX показаны на рисунке 1.9.

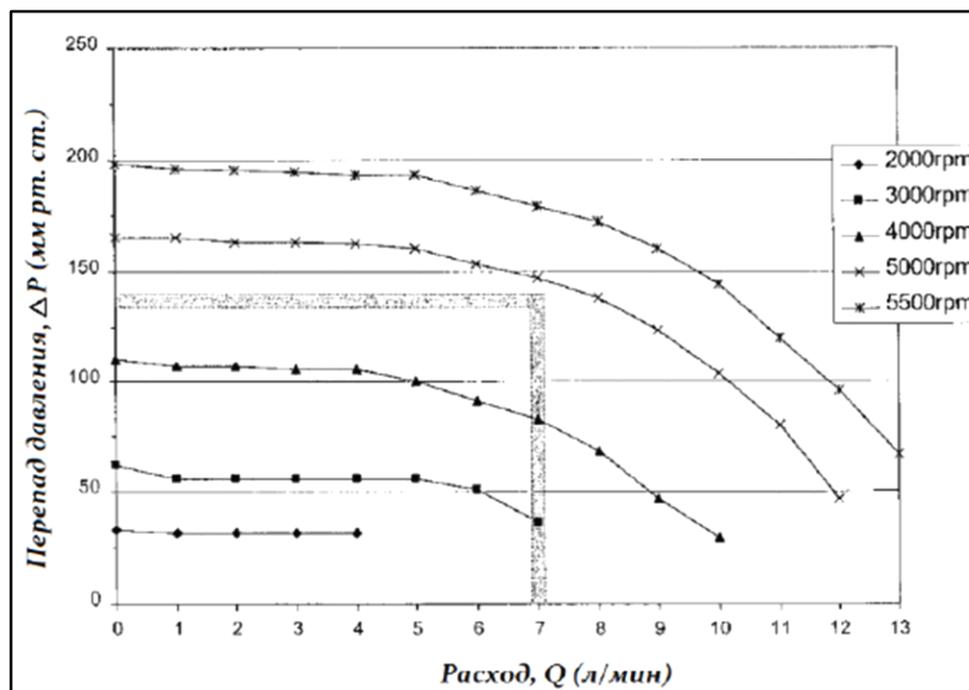


Рисунок 1.9. Расходно-напорные характеристики HeartMate III (Thoratec Inc., USA) [58]

Рабочая точка по оборотам находится между 4500 об/мин и 5000 об/мин. Еще одной особенностью HeartMate III является возможность генерации пульсирующего потока. Насос продемонстрировал отсутствие механических отказов, низкий уровень гемолиза и низкую тромбогенность, как в хронических исследованиях на животных, так и в клинической практике имплантации у пациентов [32,60].

1.4 Предпосылки к разработке дискового насоса как устройства механической поддержки кровообращения

С начала использования устройств вспомогательного кровообращения прогресс в создании более совершенных аппаратов значительно улучшил как ранние, так и отдаленные результаты имплантации [59]. Это позволило использовать УВК не только как «мост» к трансплантации, но и в качестве окончательного метода лечения сердечной недостаточности [60]. Однако,

даже современные технологии, не позволяют предупредить целый ряд опасных осложнений, связанных с имплантацией УВК [9].

Основная доля осложнений развивается вследствие длительного контакта крови с чужеродной поверхностью устройств, а также травмирующим воздействием на форменные элементы крови движущихся частей насоса [62]. Эти факты требуют соблюдения пациентом жесткого протокола антикоагулянтной терапии, поэтому поиск биосовместимых материалов и совершенных механизмов перекачивания крови формируют живой интерес к разработкам в этой области. Безусловно, что частота и характер развивающихся осложнений зависит от типа и модели УВК [63]. Это подтверждают результаты многочисленных исследований, посвященных анализу осложнений имплантации различных поколений насосов [64–66].

Гемодинамический профиль потока главным образом определяет риск тромбобразования в полостях насоса и как следствие, безопасность в постимплантационном периоде [58]. Теоретические доказательства и ранее выполненные экспериментальные исследования создали очевидные предпосылки для рассмотрения дисковых насосов (насосов вязкого трения) на основе турбины Тесла в качестве устройств вспомогательного кровообращения [67,68].

Рабочая часть этого вида насосов представляет собой пакет дисков, расположенных с фиксированным зазором. Основным преимуществом является то, что передача энергии от ротора к жидкости реализуется за счет явления пограничного слоя, который образуется на диске, вращающемся в жидкости. Молекулы жидкости блокируются на поверхности диска и за счет вязкостного трения передают энергию вращения от пограничного слоя молекулам других слоев [69]. Таким образом, центробежная сила создаёт равномерный гидравлический профиль скоростей и обеспечивает перекачку жидкой среды без пульсаций и вибраций [70].

Пограничный слой не только передает кинетическую энергию жидкости, находящейся между дисками, но и работает в качестве молекулярного буфера между поверхностью диска и кровью. Вокруг поверхностей вращающихся дисков образуется безэлементный слой плазмы крови, минимизирующий контакт клеток крови с поверхностью дисков [71,72].

В конце 90-ых годов группа ученых из Пенсильванского университета создала экспериментальную модель дискового насоса для перекачивания крови. В экспериментальных испытаниях *in vitro* и *in vivo* было показано, что подобные модели способны перекачивать до 10 л/мин, в зависимости от диаметра дисков и числа оборотов ротора [70].

Результаты работ по адаптации турбины Тесла в качестве насоса для перекачивания крови подробно описаны в работах G.E. Miller [73]. При этом оптимальные параметры производительности наблюдались при конфигурации 5 дисков с междисковым зазором 0,15 дюйма (3,81 мм). Исследование гемолиза показало минимальное повреждение эритроцитов, по сравнению с другими моделями центробежных насосов [73].

В дальнейшем была разработана модификация данной модели насоса, позволяющая имитировать пульсирующий режим потока. Однако, несмотря на результаты проведенных экспериментов по визуализации потока при помощи частиц янтаря, лазера и скоростной камеры, подтвердивших отсутствие застойных зон и вихреобразования в потоке при любом расходе, в конце XX века эта работа была остановлена [73].

В следующих образцах дискового насоса был реализован принцип пассивно подвешенного (без использования обычных подшипников) пакета дисков (рис. 1.10.).

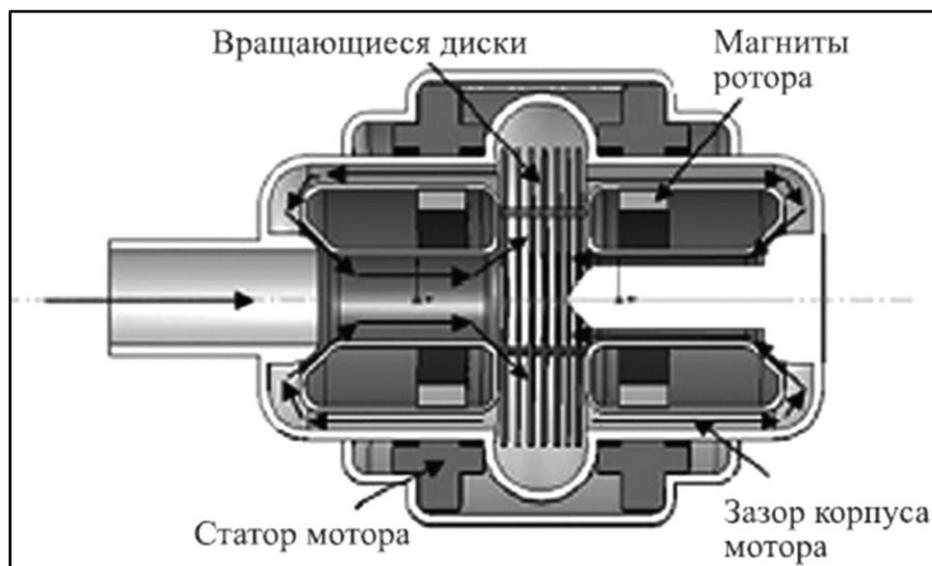


Рисунок 1.10. Устройство насоса дискового типа с пассивно подвешенным ротором [74]

Благодаря тому, что рабочее колесо насоса имело плотность меньше, чем кровь, при вращении в крови выталкивающая сила, центровала подвешенный ротор в радиальном направлении, а электромагниты создавали силу, которая удерживала ротор в осевом направлении. Ротор состоял из одиннадцати равномерно расположенных параллельных дисков вместе с верхним и нижним кожухами, которые содержали магниты. Внешний диаметр дисков составлял 0,8 дюйма (20,3 мм), толщина диска 0,01 дюйма (0,25 мм) и расстояние между дисками 0,02 дюйма (0,51 мм). Зазор между ротором и корпусом 0,06 дюйма (1,5 мм). Поток входил через осевой вход и выходил через улитку в форме двойной спирали, ветви которой сливались в одно соединение на выходе. Спиральная конструкция выхода насоса предназначалась для преобразования кинетической энергии выходного потока в потенциальную энергию давления. Данная модель имела наружный диаметр 50 мм и вес менее 200 г., производительность до 10 л/мин при перепаде давлений 70 мм.рт.ст. [68].

Однако уровень напряжения сдвига оказались достаточно высокими – 300–500 Па, что приводило к возникновению тромбов и гемолиза в экспериментах *in vivo*. Кроме того, размеры насоса были чрезмерно

большими для имплантации в организм человека. Последующие разработки этого типа насоса были приостановлены вследствие окончания финансовой поддержки научного гранта.

Несмотря на наличие нескольких патентов, подробно описывающих различные варианты конструкции дисковых насосов Тесла для перекачивания крови, по этим патентам отсутствуют как экспериментальные исследования, так и информация о дальнейшем развитии идеи патентов [75].

Потенциально высокий уровень безопасности, за счет минимизации непосредственного контакта форменных элементов крови с чужеродными рабочими поверхностями (благодаря пограничному слою), а также простота конструкции представляют особый интерес к возобновлению разработки этой модели насоса в качестве УВК. Предварительные расчеты показали возможность развивать производительность от 7 до 10 л/мин при минимальном числе оборотов ротора 3000 об/мин. Вышеизложенные факты позволяют предположить, что применение насосов дискового типа позволит выйти на качественно новый уровень безопасности устройств механической поддержки кровообращения.

1.5 Резюме

Анализ опубликованных работ, посвященных созданию и модернизации УВК показал, что данная проблема является многопрофильной и требует продолжения исследований. Несмотря на то, что разработано достаточно большое количество моделей дисковых насосов с различными вариантами подвеса ротора, формами и количеством дисков, ни один из описанных образцов не был доведен до клинических испытаний. Большая потребность в УВК в нашей стране, высокая стоимость зарубежных аналогов и целый ряд нерешенных проблем биосовместимости существующих моделей определяют актуальность данной работы.

ГЛАВА II. УСТРОЙСТВО И ТЕХНИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ДИСКОВОГО НАСОСА

2.1 Медико-технические требования к дисковому центробежному насосу

Разработка модели дискового насоса для перекачивания крови основана на предыдущем опыте исследований в области конструирования насосов для систем механической поддержки кровообращения на базе турбины Тесла. Медико-технические требования к дисковому насосу были сформулированы как из медицинских требований, так и из технических данных, существующих лучших типов насосов, применяемых в медицинской практике. Основные медико-технические требования разрабатываемого дискового насоса приведены в таблице 2.1.

Таблица 2.1. Медико-технические требования разрабатываемого дискового насоса

№	Наименование	Значение
1	Расход насоса (в рабочем режиме), до, л/мин	7
2	Максимальный расход насоса, не менее, л/мин	10
3	Скорость вращения ротора насоса (в рабочем режиме), об/мин	3000
4	Максимальная скорость вращения дисков насоса, не более, (об/мин)	5000
5	Габаритные размеры корпуса: <ul style="list-style-type: none"> • диаметр корпуса, не более, мм • общая длина (высота) без канюль, не более, мм • масса дискового насоса в сборе, не более, гр. 	40 36 200
6	Потребляемая мощность в режиме расхода 7 л/мин, не более, Вт	10
7	Максимальная потребляемая мощность, не более, Вт	20

8	Используемые материалы для изготовления насоса, титановый сплав, марка	BT6(c)
9	Покрытие полостей и частей насоса, контактирующих с кровью (гипотромбогенное покрытие в виде кремний-углеродной пленки)	a-C:H:SiO _x
10	Гемолиз, не более, г/100л	40
	Максимальная температура рабочих частей, контактирующих с кровью с кровью, не более, °С	37
11	<ul style="list-style-type: none"> • Дополнительные технические требования: объем заполнения дискового насоса, не более, мл • рабочий и максимальный перепад давления, мм. рт. ст. 	<p style="text-align: center;">30</p> <p style="text-align: center;">80-100</p>

Список основных требований ставит задачи разработки образца дискового ЦН с характеристиками, превышающими существующие аналоги.

2.2 Устройство дискового центробежного насоса

Прототипом разрабатываемой модели стала спроектированная ранее модель дискового насоса, названная HeartElectro v4, конструктивно состоящая из следующих основных частей: корпуса насоса, перекачивающего блока, нижнего основания насоса, электродвигателя с магнитной муфтой передачи вращения, крышки. Составной частью перекачивающего блока является центральный вал, на концах которого выполнены подшипниковые узлы скольжения. Для уменьшения коэффициента трения в корпусе насоса и нижнем основании насоса установлены корундовые втулки, являющиеся составной частью подшипников скольжения. Конструкция HeartElectro v4 представлена на рисунке 2.1.

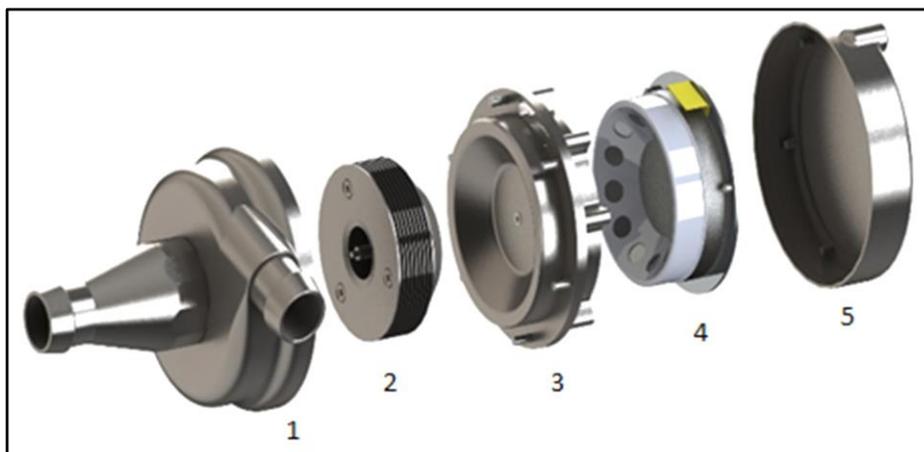


Рисунок 2.1. Конструкция HeartElectro v4 с использованием в качестве опор оси вращающегося блока подшипников качения: 1 – корпус насоса; 2- перекачивающий блок; 3 – нижнее основание насоса; 4 – электродвигатель с магнитной муфтой; 5 – крышка.

2.3 Принцип действия дискового центробежного насоса

Главным рабочим элементом HeartElectro v4 является пакет дисков (9 дисков, диаметром 20 мм и междисковым расстоянием 0,9 мм). На роторе перекачивающего блока закреплены три оси, на которых через разделительные втулки установлены девять титановых дисков. Через входной патрубок жидкость (кровь) поступает внутрь насоса и заполняет пространство вокруг центральной части ротора.

При вращении перекачивающего блока жидкость (кровь) под действием центробежных сил поступает в междисковое пространство и далее за счет сил поверхностного трения и центробежных сил втягиваясь между дисками, перемещается на периферию и поступает в выходной патрубок.

Вращение на перекачивающий блок передается за счет магнитной муфты сцепления, половина которой установлена на электродвигателе насоса, а вторая расположена непосредственно в роторе перекачивающего блока. Магнитная связь образуется за счет взаимодействия магнитов через неподвижную стенку нижнего основания насоса (рис.2.2.).

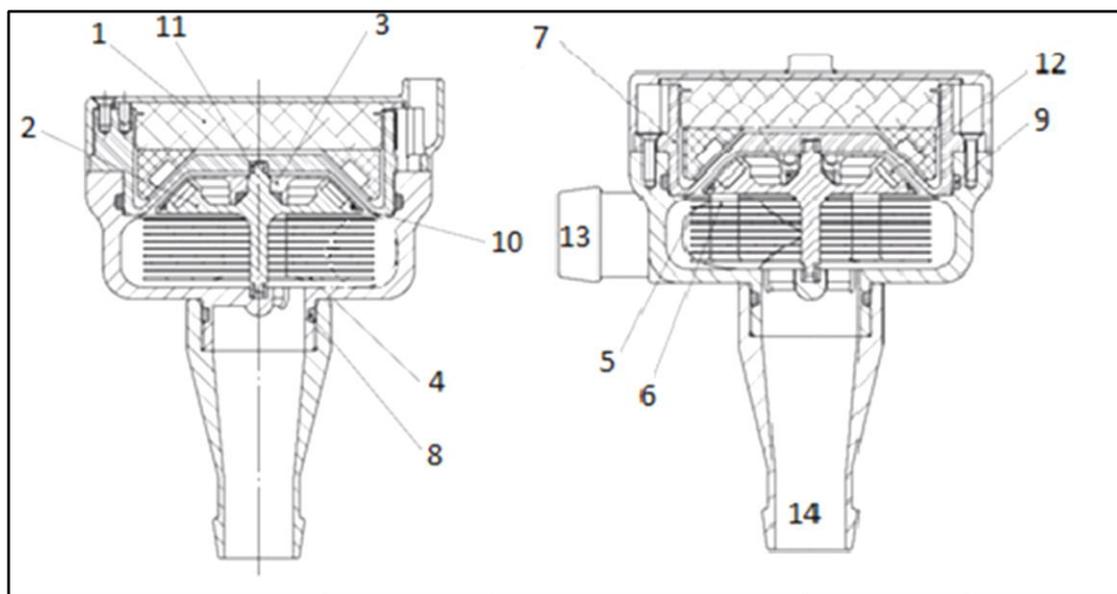


Рисунок 2.2. Схема HeartElectro v4: 1 - электродвигатель; 2 - ротор перекачивающего блока; 3 - крышка ротора; 4 - верхний диск перекачивающего блока; 5 - диски перекачивающего блока; 6 - втулки; 7 - нижнее основание насоса; 8, 9, 10 - уплотнительные кольца; 11 - корундовая втулка подшипника скольжения; 12 - магниты муфты сцепления; 13 - выходной патрубок; 14 - входной патрубок.

2.4 Гидродинамический анализ потока в дисковом насосе HeartElectro v4

Для целей гидродинамического анализа насоса HeartElectro v4 была выбрана программа COMSOL Multiphysics (Стокгольм, Швеция). Данная программа предназначена для мультифизического моделирования различных физических процессов, в том числе гидродинамических, методом конечных элементов и позволяет проводить: моделирование РНХ, исследование характера потока в насосе (ламинарный или турбулентный поток), оценку скоростей потока в различных областях насоса и определение точек, для которых число Рейнольдса приближается к критическому, оценку величин тензора сдвиговых напряжений.

Для гидродинамического анализа потока, проходящего через насос, в программе COMSOL Multiphysics используются восемь моделей турбулентности, однако, наиболее подходящая модель - к-ε. Эта модель была выбрана благодаря быстрой сходимости и относительно низким требованиям к объему памяти. В модели турбулентности записывались два

дополнительных уравнения для расчета кинетической энергии турбулентности k и скорости диссипации кинетической энергии ϵ . Для анализа потока была использована 3D-модель, изготовленная при помощи 3D-печати.

На первом шаге гидродинамического анализа с целью подтверждения правильности выбранного метода анализа были рассчитаны РНХ для HeartElectric v4. На рисунке 2.3. приведены расчетные РНХ и проверочные экспериментальные данные РНХ, полученные на гидродинамическом стенде.

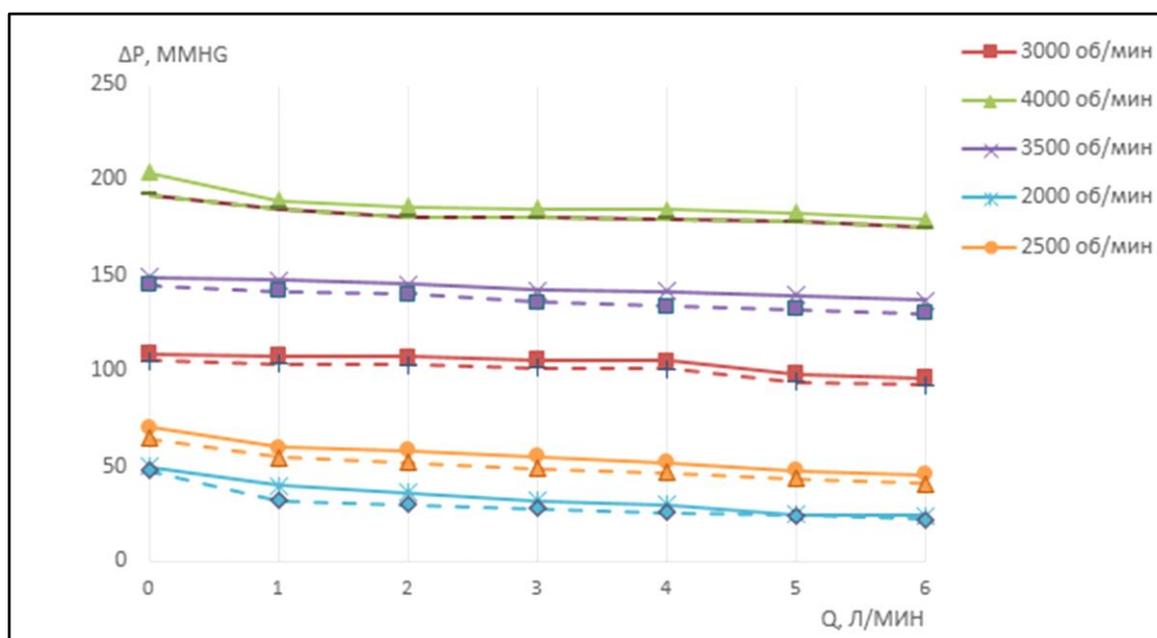


Рисунок 2.3. Графики расходно-напорных характеристик версии HeartElectro v4. Расчетные характеристики РНХ изображены сплошными линиями, характеристики, полученные экспериментально - пунктирными линиями.

В результате сравнения, расчетные характеристики РНХ практически полностью совпали с экспериментальными, полученными на гидродинамическом стенде, что доказывает правильность выбранного метода мультифизического моделирования и высокий уровень достоверности.

В ходе проведенного анализа потоковых скоростей модели HeartElectro v4 (рис. 2.4.) при скорости вращения ротора 3000 об/мин, расходе 5 л/мин и перепаде давления 100 мм. рт. ст. наибольшая скорость потока составила 5,52

м/с и относилась к потоку в междисковом пространстве, а наименьшая составила 0,02 м/с и определялась в зоне нижнего тарельчатого диска насоса. Эта область с наименьшей скоростью потока являлась областью застойной зоной.

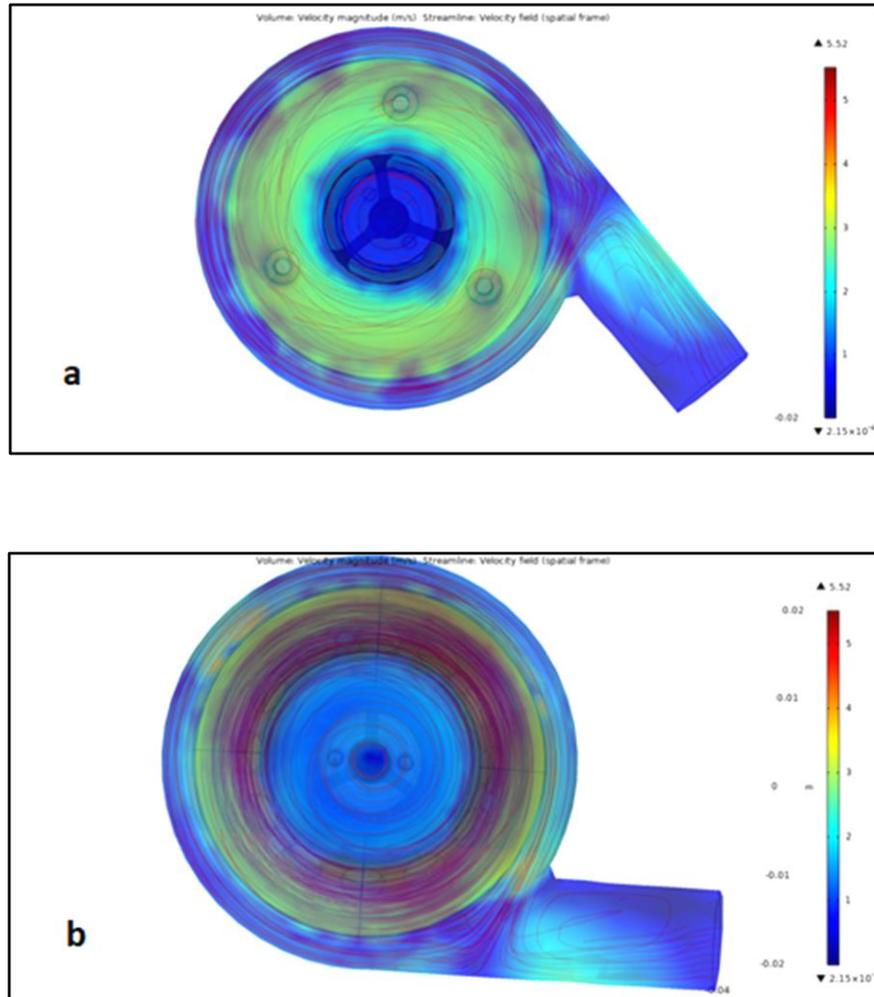


Рисунок 2.4. Поле скоростей и линии тока модели HeartElectro v4: а -вид сверху, б - вид снизу (интенсивность цвета от красного к синему отражает изменение скорости от максимальной к минимальной)

Расчеты чисел Рейнольдса для входного (выходного) патрубков и перекачивающего блока были проведены по выражениям (1) и (2):

$$Re_{\text{ВХ}} = \frac{v_{\text{ВХ}} \cdot d_{\text{ВХ}}}{\nu} = \frac{v_{\text{ВХ}} \cdot d_{\text{ВХ}} \cdot \rho}{\eta} = \frac{0,63 \frac{\text{М}}{\text{С}} \cdot 0,012 \text{М} \cdot 1050 \frac{\text{КГ}}{\text{М}^3}}{0,0035 \frac{\text{КГ}}{\text{МС}}} = 2268 \quad (1)$$

$$Re_{PK} = \frac{2*r^2*\omega}{\nu} = \frac{2*r^2*\omega*\rho}{\eta} = \frac{2*0,02^2*300\frac{\text{рад}}{\text{с}}*1050\frac{\text{кг}}{\text{м}^3}}{0,0035\frac{\text{кг}}{\text{мс}}} = 72000, \quad (2)$$

где $v_{\text{вх}}$ – линейная скорость в патрубке насоса, $d_{\text{вх}}$ – диаметр входного патрубка, ρ – плотность жидкости (крови), η – коэффициент динамической вязкости, r – радиус диска, ω – круговая скорость вращения.

Расчетное число Рейнольдса для потока во входном (выходном) патрубках составило 2268, что меньше критического значения (2300) и, следовательно, поток в соответствующих областях можно охарактеризовать как ламинарный. Максимальное значение числа Рейнольдса для перекачивающего блока составило 72000, что меньше критического значения числа $3 \cdot 10^5$ при котором течение всегда турбулентное. Так или иначе, расчетные данные числа Рейнольдса в модели дискового насоса HeartElectro v4 показали наименьшее значение по сравнению с действующими аналогами (табл. 2.2.).

Таблица 2.2. Сравнительные данные расчетных значений числа Рейнольдса, для перекачивающего блока

№	Название модели насоса	Максимальное значение числа Рейнольдса
1	HeartMateII	79240
2	HeartWare	73760
3	HeartElectro v4	72000

Тем не менее, для оценки возможного возникновения турбулентных течений в междисковом пространстве и кольцевом канале насоса была проведена оценка кинетической энергии турбулентности. В ходе анализа полей распределения скоростей, приведенных на рисунке 2.5., была определена зона неравномерных векторов скоростей с наличием завихрений в районе выходного патрубка насоса.

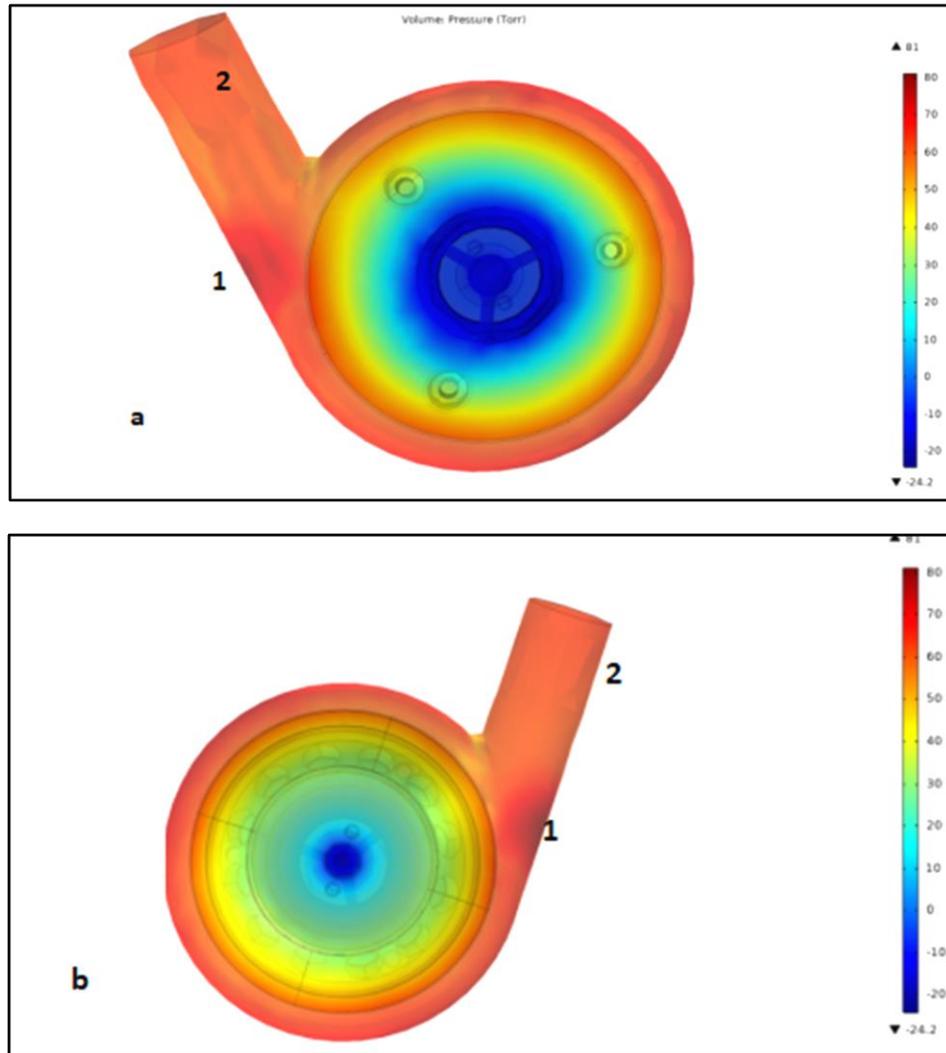


Рисунок 2.5. Поля распределения давления во внутренних областях насоса; а – вид сверху: 1 - область с повышенным давлением, 2 - область с неравномерным давлением, б – вид снизу: 1 - область с повышенным давлением, 2 - область с неравномерным давлением.

На рисунке 2.6. показаны поля распределения турбулентной кинетической энергии.

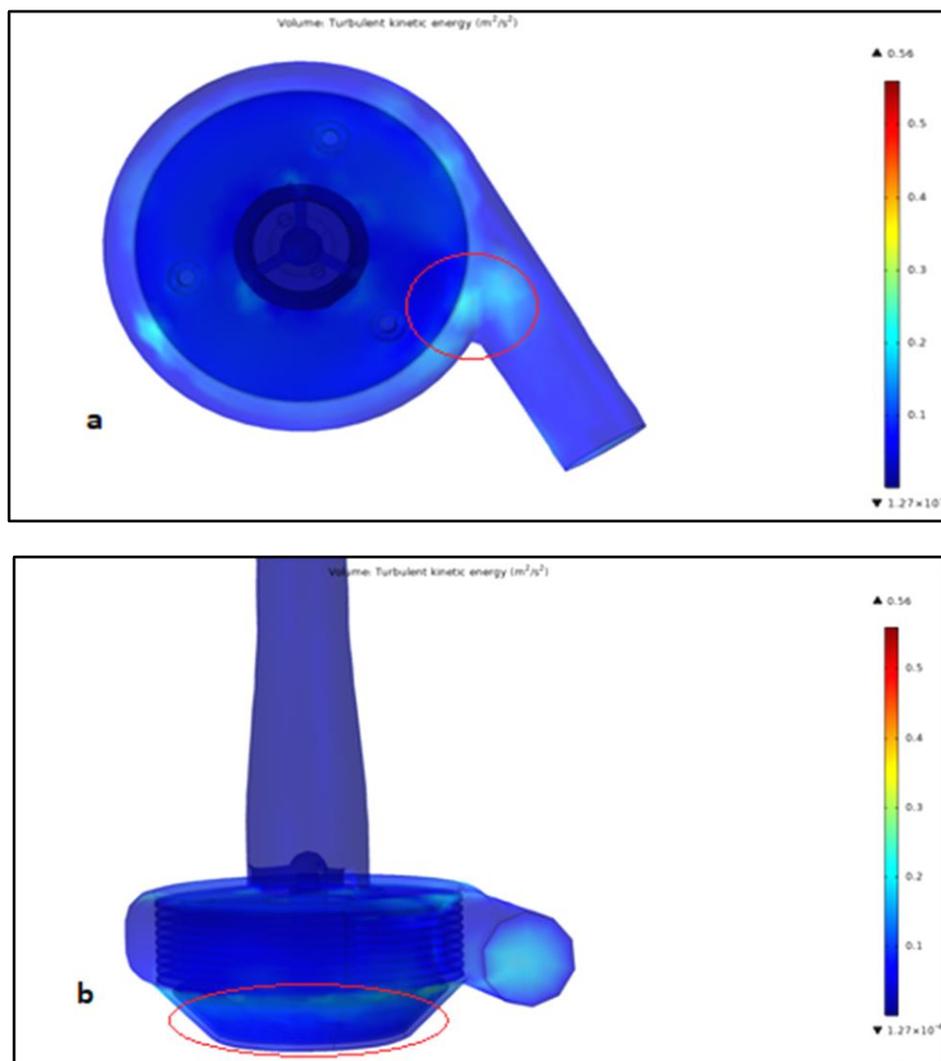


Рисунок 2.6. Поля распределения турбулентной кинетической энергии: а - вид сверху, б - вид сбоку, красным цветом отмечена зона турбулентного течения.

Максимальное числовое значение турбулентной кинетической энергии составило 0,56 м²/с². Это значение близко к показателю, при котором могут возникать турбулентные течения (завихрения).

Анализ поля тензора сдвиговых напряжений показал, что максимальное значение сдвигового напряжения достигает 70 Па. Расчетные значения полей тензора сдвиговых напряжений в насосе модели HeartElectro v4 показаны на рисунке 2.7.

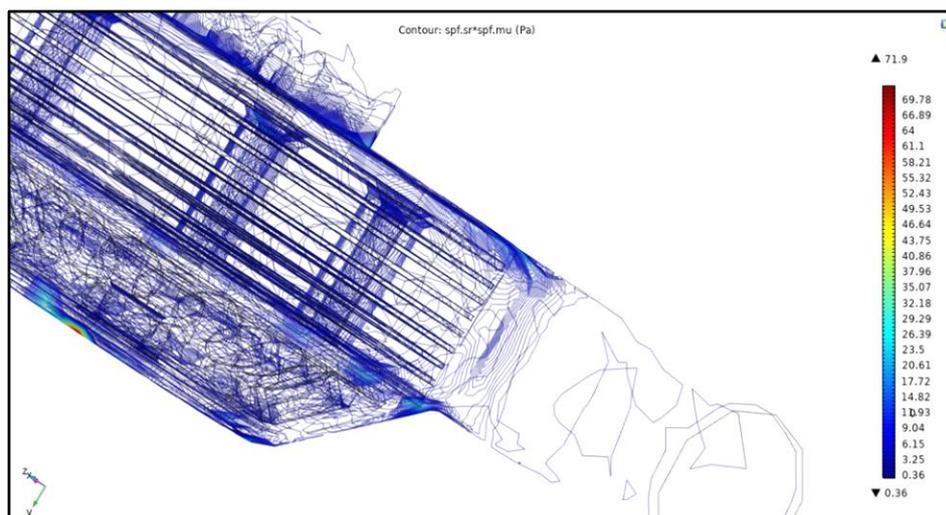


Рисунок 2.7. Поля распределения тензора сдвиговых напряжений

Вышеприведенный анализ позволил сделать вывод о достаточно высоком конкурентном потенциале насоса вязкого трения (дискового насоса) в качестве главного блока аппаратов вспомогательного кровообращения. Однако, благодаря методу мультифизического моделирования было доказано наличие некоторых опасных зон, связанных с нарушением ламинарного характера потока.

2.5 Изготовление деталей дискового насоса и их обработка

При изготовлении механических деталей насоса применялся титан марки ВТ6(с). Указанная марка титана является наиболее технически чистой, в ней практически отсутствуют примеси, количество которых незначительно и варьируется в пределах нулевой погрешности [76]. При изготовлении механических деталей опытного образца дискового насоса применялись современные технологии на базе Технопарка города Новосибирска.

Поверхность титановых деталей после прокатки имела шероховатую поверхность. На рисунке 2.8. представлены изображения поверхности титана марки ВТ6(с), полученные с помощью растрового электронного микроскопа.

Можно заметить, что поверхность образца шероховатая и имеет множество микротрещин и микроцарапин.

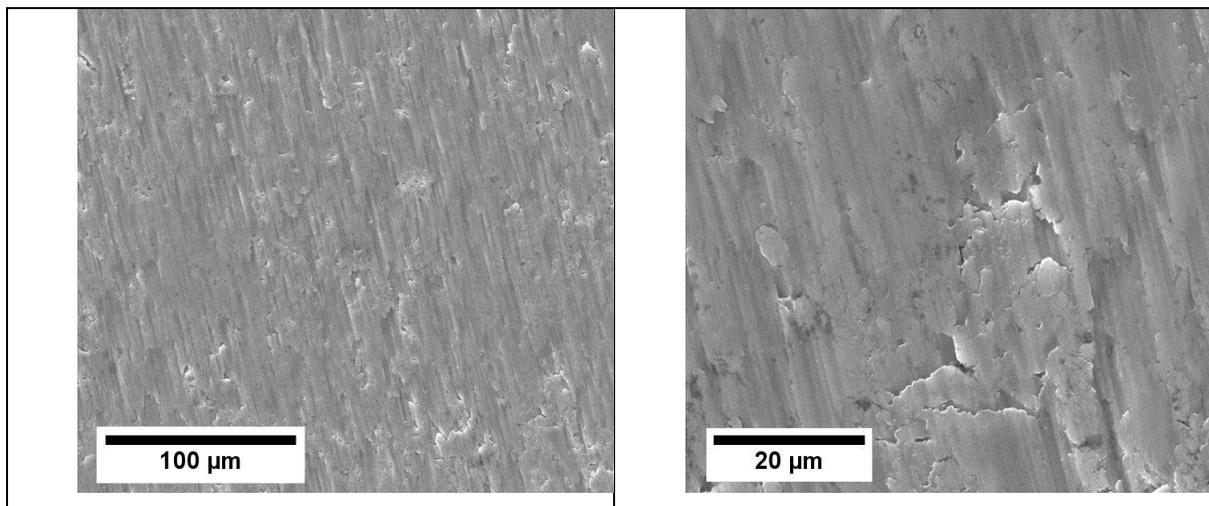


Рисунок 2.8. Изображения поверхности исходного титана марки VT6(c)

Известно, что титан практически не поддается механической шлифовке и полировке. На рисунке 2.9. представлены изображения поверхности титана марки VT6(c) после проведения механической полировки, полученные с помощью растрового электронного микроскопа. Можно заметить, что такой способ обработки не позволяет обеспечить достаточного сглаживания поверхности.

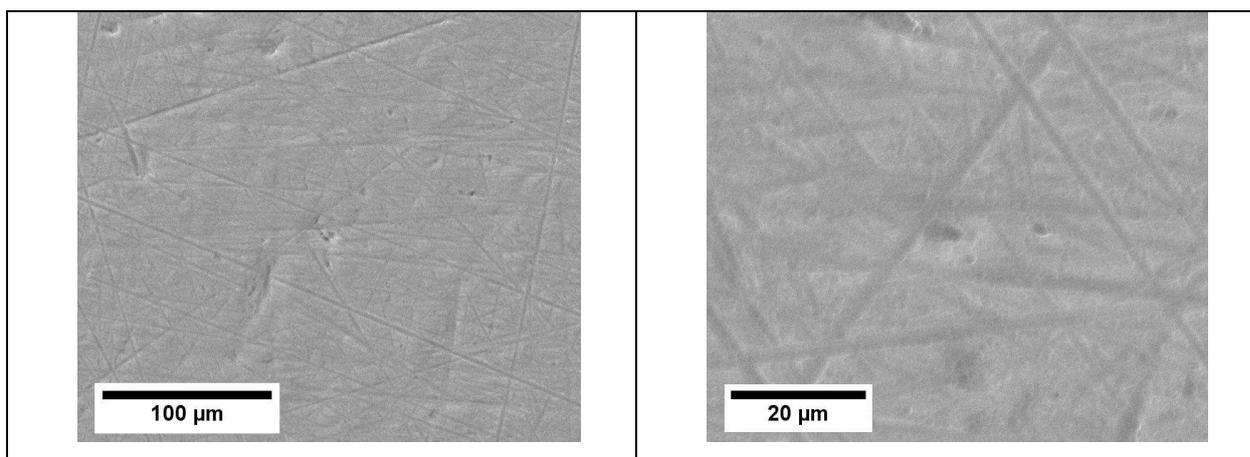


Рисунок 2.9. Изображения поверхности титана VT6(c), после механической обработки (ручной шлифовки)

С целью сглаживания поверхности мы использовали обработку поверхности с помощью низкоэнергетического высокоточного электронного

пучка. На рисунке 2.10. представлены изображения поверхности титана марки ВТ6(с) после обработки с помощью электронного пучка. Можно заметить, что такой способ обработки поверхности значительно сглаживает поверхность образцов.

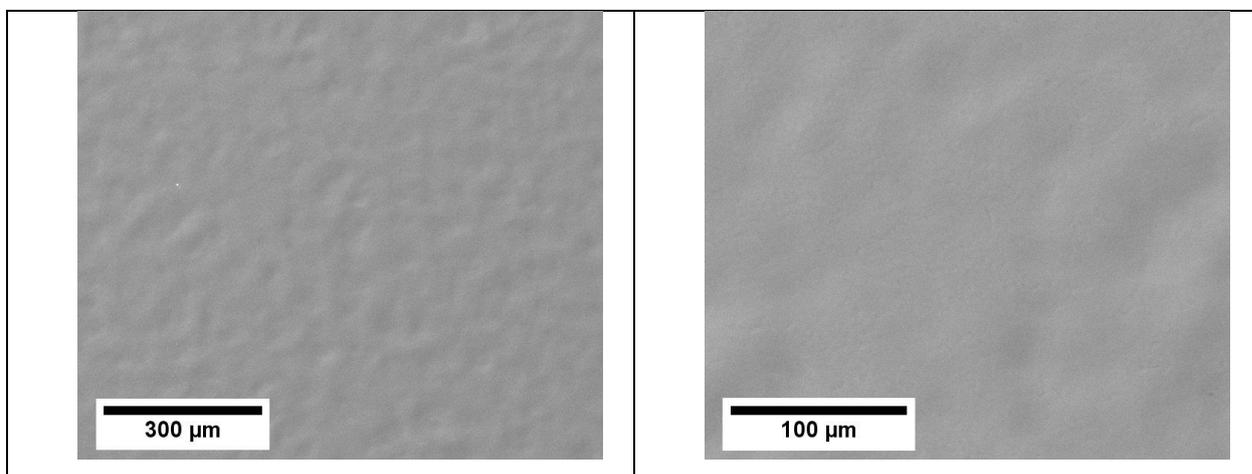


Рисунок 2.10. Изображения поверхности титана ВТ6(с), после обработки поверхности с помощью электронного пучка.

Значения среднеквадратичной шероховатости поверхности на участке размером 5×5 мкм² для исходной поверхности титана составлял 23 нм, а после обработки с помощью электронного пучка менее 7 нм [77]. Для улучшения механических свойств изделий из титана было использовано нанесение кремний-углеродного покрытия ($a\text{-C:H:SiO}_x$).

Известно, что алмазоподобные углеродные плёнки обладают высокой твёрдостью и износостойкостью, низким коэффициентом трения, совместимостью с биологической средой человека, низкой шероховатостью поверхности [77].

В ряде работ, посвященных модификации поверхностей материалов были доказаны выгодные эффекты нанесения алмазоподобных покрытий. Нанесение кремний-углеродной плёнки твёрдость поверхности опытного образца, выполненного из титана, увеличивалась более чем в 3 раза, а величина индекса пластичности изменилась с 0,034 до 0,112 [78,79]. Нанесение кремний-углеродной плёнки также обеспечивало снижение скорости износа с $(5,3 \div 6,8) \cdot 10^{-4}$ мм³/Н·м до $(2,5 \div 3,5) \cdot 10^{-6}$ мм³/Н·м [77].

Формирование плёнки ($a\text{-C:H:SiO}_x$) на поверхности опытного образца осуществлялось в модернизированной вакуумной установке оснащённой плазмогенератором. На рисунке 2.11. представлена блок-схема оборудования применяемого для осаждения кремний-углеродных плёнок ($a\text{-C:H:SiO}_x$). Вакуумная установка создана на базе турбомолекулярного насоса ТМН-1500 с быстротой действия по воздуху 720 л/с. Предельное остаточное давление в процессе работы, составляло 10^{-2} Па. Для измерения вакуума использовался вакуумметр ВИТ-3 с термопарным преобразователем ПМТ-2 и ионизационным преобразователем ПМИ-51. Расход рабочего газа – аргона регулировался с помощью электронного регулятора РРГ-10 с максимальным расходом рабочего газа 18 л/мин. Полифенилметилсилоксан подавался в камеру с помощью прецизионного насоса с возможностью поддержания стабильного расхода в диапазоне 0,03-0,3 мл/мин [78].

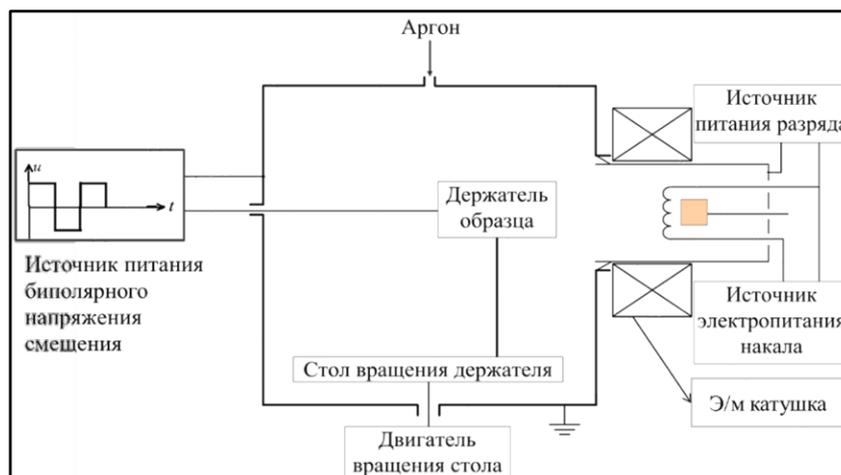


Рисунок 2.11. Блок-схема вакуумного оборудования, используемого для нанесения кремний-углеродных плёнок ($a\text{-C:H:SiO}_x$) [78]

Пред нанесением кремний-углеродной плёнки поверхность дискового насоса обрабатывалась электронным пучком для сглаживания поверхности и обеспечения лучшей адгезии плёнки. После электронно-пучковой обработки детали обрабатывались в ультразвуковой ванне с использованием по отдельности спирта, ацетона и дистиллированной воды. Затем детали высушивались и помещались на оснастку, которая в свою очередь

устанавливались в вакуумную камеру. На рисунке 2.12. показан окончательный вид насоса после сборки.

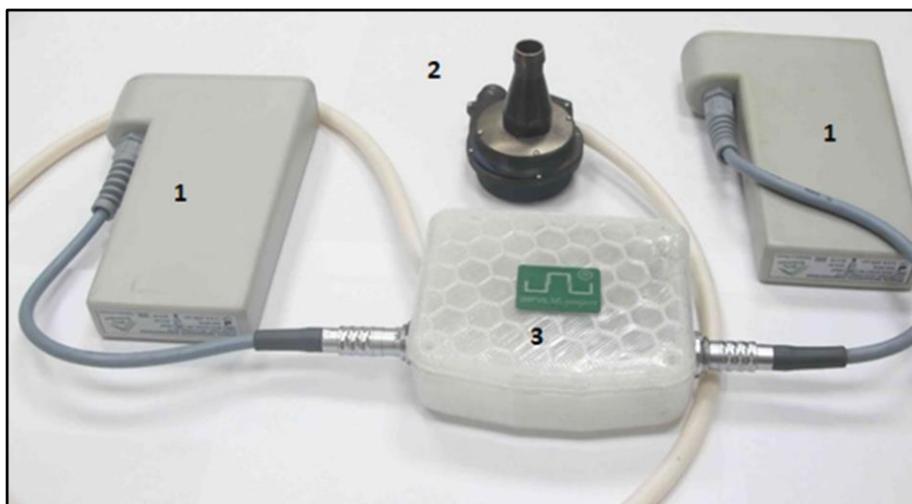


Рисунок 2.12. Общий вид устройства вспомогательного кровообращения после сборки: 1 - аккумуляторные батареи; 2 - дисковый насос; 3 - система управления.

2.6 Резюме

При разработке новой конструкции дискового насоса был использован опыт, накопленный при создании существующей версии насоса (прототипа). Методика расчета в программе COMSOL Multiphysics позволила провести анализ основных параметров работы дискового насоса таких как: напор, расход, КПД, а также характеристики потока. Расчетные параметры имеют высокий уровень достоверности и совпадения с результатами, полученными экспериментальным путем. На основании результатов математического моделирования была разработана конструкторская документация и изготовлен экспериментальный титановый образец дискового насоса.

Глава III. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Дизайн исследования

Данное исследование является экспериментальной работой по разработке и проведению комплекса медико-биологических испытаний новой модели устройства механической поддержки кровообращения дискового типа.



3.2 Методика исследования адгезии тромбоцитов на образцах кремний-углеродного покрытия (a-C:H:SiO_x)

В качестве исследуемых образцов были использованы титановые пластины марки ВТ- 6(с) размером 8×8 мм и толщиной 0,2 мм с нанесенной тонкой (менее 1 мкм) a-C:H:SiO_xплёнкой (5 образцов Т2). Контрольными образцами служили титановые образцы без a-C:H:SiO_xпокрытия (5 образцов Т1). Нанесение плёнки проводили на вакуумной ионно-плазменной установке с технологическими параметрами осаждения, подробно описанными в [80].

Среднее квадратическое отклонение профиля R_q определяли согласно ГОСТ 2789-73 с помощью атомно-силового микроскопа (АСМ) Solver P47 (NT-MDT, Россия) с площади 5 квадратных микрометров [81].

Для проведения теста адгезии тромбоцитов из крови здорового взрослого донора мужского пола (предназначенной для гемотрансфузии) получали 50 мл плазмы, обогащенной тромбоцитами, с помощью центрифугирования и сепарации форменных элементов крови [82].

Полученную плазму разводили 0,9% раствором хлорида натрия в соотношении 1:1. Исследуемые образцы погружали в полученную суспензию тромбоцитов и инкубировали при 37°C в течение 30 минут. Затем образцы промывали дистиллированной водой для удаления слабо адгезированных клеток. Оставшиеся на поверхности тромбоциты фиксировали в 2% растворе глутарового альдегида при комнатной температуре в течение 1 часа и высушивали в термостате при 37°C.

Образцы покрывали слоем хрома толщиной 20 нм в атмосфере аргона при ионном токе 6 мА и давлении 0,1 мм.рт.ст. с использованием установки Q150T ES (Quorum Technologies, Великобритания) и подвергали сканирующей электронной микроскопии на микроскопе Mira3 (Tescan, Чехия). На каждом образце производили подсчет количества адгезированных

тромбоцитов в 20 случайных полях зрения, согласно принципам морфометрии [83].

3.3 Методика определения цитотоксичности образцов с нанесенным кремний-углеродным покрытием (а-C:H:SiO_x) методом экстракции

Для исследования цитотоксичности образцов с алмазным напылением, были приготовлены экстракты согласно ГОСТ ISO 109993-5-2011. По три контрольных (Ti) и исследуемых образца (с а-C:H:SiO_x покрытием), площадью 20 мм² каждый, помещали в 1,7 мл полной ростовой среды (DMEM/F12с добавлением 10% источник ростовых факторов (FCS - fetal calf serum), 2mM глутамина, 40 мкг/мл гентамицина) на 72 часа при 37C⁰. По истечению срока образцы доставали из среды, а полученные экстракты (в разведении 0, 1:2 и 1:5) использовали для определения цитотоксичности эндотелиальных клеток EA.hy 926. Для тестирования цитотоксичности использовали линию эндотелиальных клеток EA.hy 926 (Университет Каролины, США), культивированную в полной среде DMEM/F12 с добавкой 10% FCS, 2mM глутамина, 40 мкг/мл гентамицина. Клетки линии EA.hy 926 высевали в 96-луночные планшеты в количестве 1×10⁴ клеток/лунку. Через 24 часа культивирования среду удаляли и добавляли 100 мкл цельного экстракта и в разведении 1:2, 1:5. Жизнеспособность клеток оценивали через 24 и 72 часа колориметрическим методом по включению МТТ (3-(4,5-диметилтиазол-2-ил) -2,5-дифенил-2Н-тетразолий бромид). В качестве отрицательного контроля использовали культуральную среду. По истечению срока инкубации из лунок удаляли культуральную среду, добавляли 90 мкл свежей культуральной среды DMEM/F12 и 10 мкл красителя МТТ (5мг/мл). Через 4 ч удаляли краситель и кристаллы формазана растворяли добавлением 50 мкл DMSO. Поглощение растворенных кристаллов формазана измеряли при 492 нм с использованием планшет-ридера Stat Fax-2100 (Awareness

Technology Inc., США). Результаты представляли в виде процента жизнеспособности (mean \pm SEM, n=3). Микроскопия выполнялась на микроскопе Axio Observer Z1 (Carl Zeiss, Germany) через 24 и 72 часа совместного культивирования EA.hy 926 с экстрактами исследуемых образцов.

Для исследования апоптоза эндотелиальные клетки линии EA.hy 926, (1×10^4 клеток/лунку 96-луночного планшета) культивировали 24 часа в полной ростовой среде. Затем ростовую среду удаляли, добавляли 100 мкл цельного супернатанта и в разведении 1:2, 1:5. Через 24 и 72 часа лунки промывали два раза холодным забуференным физиологическим раствором (ЗФР) и добавляли в каждую лунку смесь красителей акридинового оранжевого/этидий бромид (8 мкл) в соотношении 1:1. Смесь красителей представляла собой 100 мкг/мл акридинового оранжевого (DIA M, Россия) и 100 мкг/мл этидий бромид (Medigen, Россия) в ЗФР. Контролем служили лунки без добавления экстрактов. Клетки визуализировали с использованием микроскопа Axio Observer (Carl Zeiss, Германия), считая минимум 500 клеток на образец.

3.4 Исследование расходно-напорных и энергетических характеристик дискового насоса

Для изучения расходно-напорных и энергетических характеристик новой модели дискового насоса был разработан специальный гидродинамический стенд (рис. 3.1.). Данный стенд представлял собой замкнутый контур, в котором последовательно были включены герметичный мешок, имитирующий эластические свойства сосудистой системы, поплавковый ротаметр (Krohne VA-40, с погрешностью измерений не более 1%) и насос.

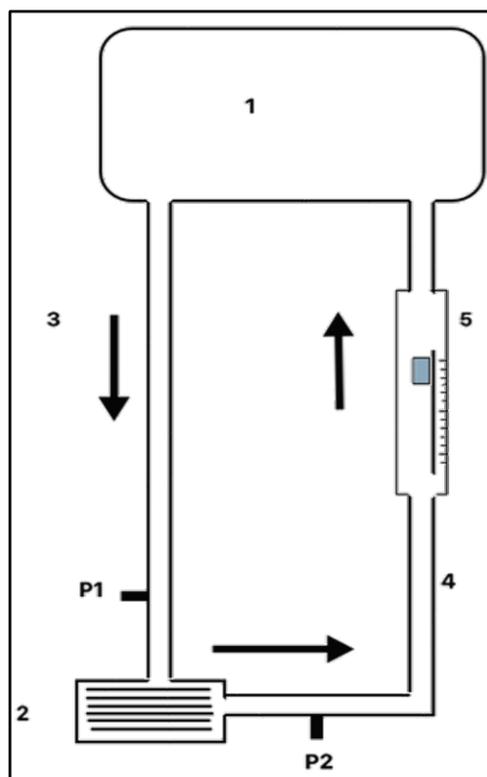


Рисунок 3.1. Блок-схема гидродинамического стенда для испытаний расходно-напорных и энергетических характеристик дискового насоса: 1 – эластический резервуар, 2 – насос, 3 – приточная магистраль, 4 – отточная магистраль, 5 – поплавковый ротаметр, P_{1,2} – датчики давления

Все элементы контура соединяли силиконовыми тайгоновыми трубками марки Tygon S-50-NL с внутренним диаметром $\frac{1}{2}$ дюйма. В непосредственной близости от насоса устанавливались датчики для измерения давления, параметры фиксировались при помощи прибора производства фирмы “Биософт-М”. С помощью установленного на отточной магистрали дросселирующего устройства регулировали сопротивление по уровню давления в контуре. В качестве рабочей жидкости был использован 37% водный раствор глицерина, имеющий вязкость, максимально приближенную к вязкости крови [84]. Во время проведения стендовых испытаний РНХ производили измерение потребляемой электрической мощности и запись контролируемых параметров.

3.5 Методика проведения гемолитических испытаний дискового насоса

Гидродинамический стенд для испытаний гемолитических свойств насоса был смонтирован строго в соответствии с требованиями международного протокола ASTM F1841. Схема испытательного стенда представлена на рисунке 3.2. Эластичный резервуар (объем заполнения 400 мл) соединяли с соответствующими патрубками насоса при помощи поливинилхлоридных трубок 3/8 дюйма с общей длиной 2 м и помещали в водяную баню, следя за отсутствием соприкосновения резервуара с кровью и со стенками нагревательного элемента. Ультразвуковой датчик флоуметра устанавливали на расстоянии 30 см от выходного патрубка насоса. На отточном сегменте петли между датчиком флоуметра и резервуаром устанавливали специальный зажим для создания перепада давления в 100 ± 3 мм.рт.ст. при расчетной производительности $5 \pm 0,25$ л/мин. Датчики измерения давления устанавливали в 10 см от входного и выходного патрубков насоса. Для поддержания температуры заправочного раствора ($37 \pm 1^\circ\text{C}$) крови использовали водяную баню.

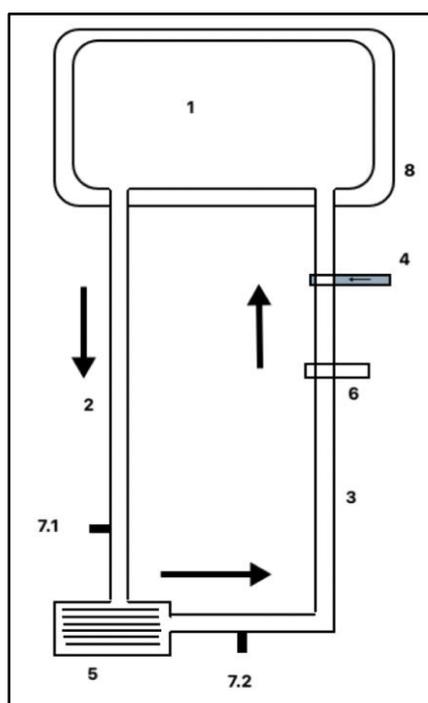


Рисунок 3.2. Блок-схема гидродинамического стенда для исследования гемолиза: 1 – эластический резервуар, 2 – приточная магистраль, 3 – отточная магистраль, 4 –

дросселирующее устройство, 5 – насос, 6 – датчик флоуметра, 7.1 – 7.2 – датчики давления, 8 – контур термостата (водяная баня)

В качестве заправочного раствора использовали 450 ± 45 мл свежей цельной донорской крови. Забор осуществлялся согласно требованиям постановления Правительства Российской Федерации №797 от 22.06.2019г. Контроль качества донорского материала определялся согласно приказу Минздрава Российской Федерации № 363 от 25.11.2002г. Часть крови помещали в ту же водяную баню в качестве контроля уровня свободного гемоглобина. В случае необходимости производили гемодилюцию физиологическим раствором хлорида натрия до показателей гематокрита 30 ± 2 %. В полученном растворе производили измерение базового уровня свободного гемоглобина плазмы и в случае превышения этого показателя 20 г/100 л, данный раствор не использовали.

Перед заправкой контура рабочим раствором крови, проводили заполнение и циркуляцию (в течении 10-20 мин) фосфатного буфера с целью тщательного смачивания всех внутренних поверхностей стенда. Затем промывочный раствор полностью сливали и через специальный порт в эластическом резервуаре медленно заполняли контур циркуляции рабочим раствором крови, тщательно удаляли воздух из полости эластического резервуара. Время проведения стендовых испытаний во всех экспериментах (n-6) составляло 6 часов. В течение этого времени, каждый час, через заправочный порт производили забор проб крови для определения уровня свободного гемоглобина плазмы. С помощью лабораторной центрифуги из пробы выделяли плазму, и на спектрофотометре (HemoCue Plasma Low/Hb, Швеция) оценивали уровень свободного Hb.

Математическая оценка гемолиза проводилась на основании расчёта нормализованного индекса гемолиза НИИ и модифицированного индекса гемолиза МИИ. Нормализованный индекс гемолиза (НИИ) рассчитывали по формуле:

$$\text{NIH g/100 l} = \text{pHb} \times V \times \frac{100 - \text{Ht}}{100} \times \frac{100}{Q \times T},$$

где: pHb – увеличение свободного гемоглобина плазмы(г/л) в течение интервала времени выборки;

V –объем контура (л); Q – расход крови (л/мин);

Ht – гематокрит (%);

T – интервал времени между измерениями (мин).

Модифицированный индекс гемолиза (МИН) оценивали с учётом исходного уровня гемоглобина по формуле:

$$\text{МИН} = \text{pHb} \times V \times \frac{100 - \text{Ht}}{100} \times \frac{10^6}{Q \times T \times \text{Hb}},$$

где: Hb – общий гемоглобин в начальный момент времени (мг/л); pHb – увеличение свободного гемоглобина плазмы (г/л) в течение интервала времени выборки;

V – объем контура (л);

Q – расход крови(л/мин); Ht – гематокрит (%);

T – интервал времени между измерениями (мин).

3.6 Методика проведения острого эксперимента по имплантации дискового насоса

Целью доклинических испытаний *in vivo* является оценка безопасности и эффективности устройства. Данный этап является обязательным требованием и условием возможного использования разрабатываемого устройства у человека. Нормативные требования, регламентирующие проведение доклинических испытаний разрабатываемых устройств подробно описаны Международной организацией по стандартизации (ISO) совместно с

Американским национальным институтом стандартов (ANSI) и ассоциацией по продвижению медицинского приборостроения (AAMI).

3.6.1 Выбор модели животного для проведения острых экспериментов

Для экспериментальной апробации дискового насоса в качестве УВК в острых экспериментах в качестве модели была выбрана свинья (mini-pig) с параметрами, указанными в таблице 3.1.

Таблица 3.1. Характеристики экспериментальных животных

Параметр	Значение
Вид	Sus scrofa
Пол	женский
Статус здоровья	конвенциональный
Возраст к началу исследования:	6 месяцев
Масса тела к началу исследования, средняя (min÷max):	50 кг (45 ÷ 70)

Сердце такой особи весит 250–400 грамм и составляет примерно 0,25% массы тела, аналогично человеческому [85]. Из анатомических особенностей тела свиней, влияющих на хирургическую технику имплантации можно выделить - дренирование левой полунепарной вены непосредственно в коронарный синус. Еще одной особенностью физиологии сердца свиней является повышенная триггерная готовность к развитию желудочковых нарушений ритма, что требует применения профилактической фармакологической терапии.

Однако, основные гемодинамические параметры сердечно-сосудистой системы свиней во многом совпадают с таковыми у человека (табл. 3.2.).

Таблица 3.2. Сравнительная таблица некоторых параметров гемодинамики свиней и человека [86]

Параметры гемодинамики	Свинья	Человек
ЧСС (уд/мин)	105±10	70±14
АД _{ср} (мм.рт.ст.)	102±9	95±11
АД _с (мм.рт.ст.)	127±8	126±14
АД _д (мм.рт.ст.)	86±7	79±10
УО (мл/уд/кг)	1,34±0,26	1,14±0,31
СИ (мл/мин/кг)	99±19,9	93±20
ССС (дин/сек/см ⁻⁵)	2759±70	1200±600
ЛСС (дин/сек/см ⁻⁵)	441±62	120±30
Потребление кислорода в покое (О ₂ /мин/кг)	6,6±1,27	3,9±1,9

Гематологические параметры биохимического и газового состава крови свиней практически полностью совпадают с человеческими, за исключением несколько большего содержания тромбоцитов в периферической крови [86].

Выбор данной модели определялся не только анатомо-физиологическим сходством с организмом человека, но и относительно низкой стоимостью и доступностью этого вида животных. Уход за животными, обеспечение экспериментов, наблюдение и вывод животных из него выполнялись в соответствии с Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (Страсбург, 18.03.1986) и Хельсинской конвенцией.

3.6.2 Условия содержания и анестезиологическое обеспечение экспериментов

Содержание животных в виварии ФГБУ «НМИЦ им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России соответствовало Приказу Минздрава РФ от 01.04.2016 №199н «Об утверждении правил надлежащей лабораторной

практики». Животных содержали в индивидуальных вольерах размером 0,7х1,5 м. Каждый загон был снабжен металлической решетчатой дверью, кормушкой и поилкой из стали. Уборку помещения осуществляли ежедневно.

Животные получали 2-разовое питание согласно возрасту и имели свободный доступ к воде. Предоставлялся полнорационный экструдированный брикетированный корм «ПроКорм для свиней» (ГОСТ Р 50258-92; ЗАО «Компания «БиоПро», Новосибирск) 2 раза в день: утром и вечером. Нормы кормления 1650 - 2150 г в день. Перед экспериментом животные проходили адаптацию в течение 7 дней. В этот период проводили ежедневный ветеринарно-клинический осмотр животных.

За 12 часов до предполагаемого вмешательства животных переставали кормить и переводили на водную диету. Производили осмотр ветеринарным врачом, который подтверждал удовлетворительное состояние животного, о чем производилась запись в экспериментальной истории болезни.

На предоперационном этапе сохраняли общие принципы подготовки к хирургическому вмешательству подобно тем, что выполняются у человека. Утром в день операции ветеринарный врач выполнял премедикацию комбинацией препаратов атропин, золетил-100 и кетамин. Дозировку в каждом конкретном случае выбирали исходя из веса животного. После наступления сна животное мыли, выбривали щетину на ушах, грудной клетке, внутренней поверхности бедер и на хвосте, проводили контрольное взвешивание. Переносили на операционный стол и закрепляли в положении «на спине».

В краевую вену уха устанавливали периферический катетер, к грудной клетке прикрепляли датчики для электрокардиографии. Плетизмографический датчик контроля насыщения периферической крови кислородом закрепляли на хвосте. Для контроля артериального давления в левую сонную артерию пункционным способом устанавливали артериальный

катетер, через который подсоединяли систему инвазивного контроля давления. Все критически важные параметры жизнедеятельности (пульс, артериальное давление, температуру в глотке, ЭКГ, насыщение крови кислородом) фиксировали системой мониторинга типа IntelliVue MP70 (Phillips, Германия). Параметры гемодинамики исследовали при помощи катетера Сван-Ганца и ЧПЭХОКГ. Динамику данных вносили в карту экспериментального животного с периодичностью 15 минут.

После этого внутривенно вводили миорелаксант (пипекурония бромид, 4 мг) и выполняли интубацию трахеи. ИВЛ проводили аппаратом искусственной вентиляции легких Julian (Draeger, Германия), в режиме принудительной вентиляции легких смесью кислород-воздух в соотношении 1:1 и содержащей 5 % севофлурана (по объему) с частотой 15-18 циклов в минуту. Дыхательный объем подбирали индивидуально в зависимости от веса животного.

Через установленный ранее периферический катетер проводили инфузионную поддержку кровообращения кристаллоидными (раствор Рингера, изотонический раствор, стерофундин) и/или коллоидными (гелофузин) растворами. Объем инфузии определяли согласно весоростовым показателям и данным объективного мониторинга витальных функций экспериментального животного.

Животных, достигших срока окончания наблюдения, подвергали эвтаназии с помощью передозировки тиопенталом натрия путем внутривенного введения препарата в дозе 100 мг/кг.

3.6.3 Хирургическая техника имплантации

С целью адаптации методики имплантации дискового насоса эксперименты проводили как с применением искусственного кровообращения, так и без него. Для подключения аппарата искусственного

кровообращения канюлировали правую общую сонную артерию максимально большой канюлей (14-16 Fr), для обеспечения венозного возврата в аппарат - правую наружную яремную вену многоуровневой венозной канюлей.

Животное укладывали на правый бок, выполняли переднебоковую торакотомию в VI межреберье слева с частичной резекцией VI ребра. Соединительные тайгоновые магистрали 1/2 дюйма проводили через сформированные подкожные каналы паравертебрально. После перевязки и отсечения полунепарной вены, системной гепаринизации (2 мг/кг) и боковом отжати грудной аорты формировали анастомоз по типу «конец в бок» между дакроновым сосудистым протезом Intergard 14 мм и нисходящей грудной аортой полипропиленовой нитью 5/0. Отточную магистраль соединяли с выходным патрубком насоса. Имплантацию приточной канюли проводили на работающем сердце через бессосудистую зону верхушки левого желудочка либо через ушко левого предсердия. Приточную магистраль соединяли с соответствующим патрубком насоса (рис. 3.3.).

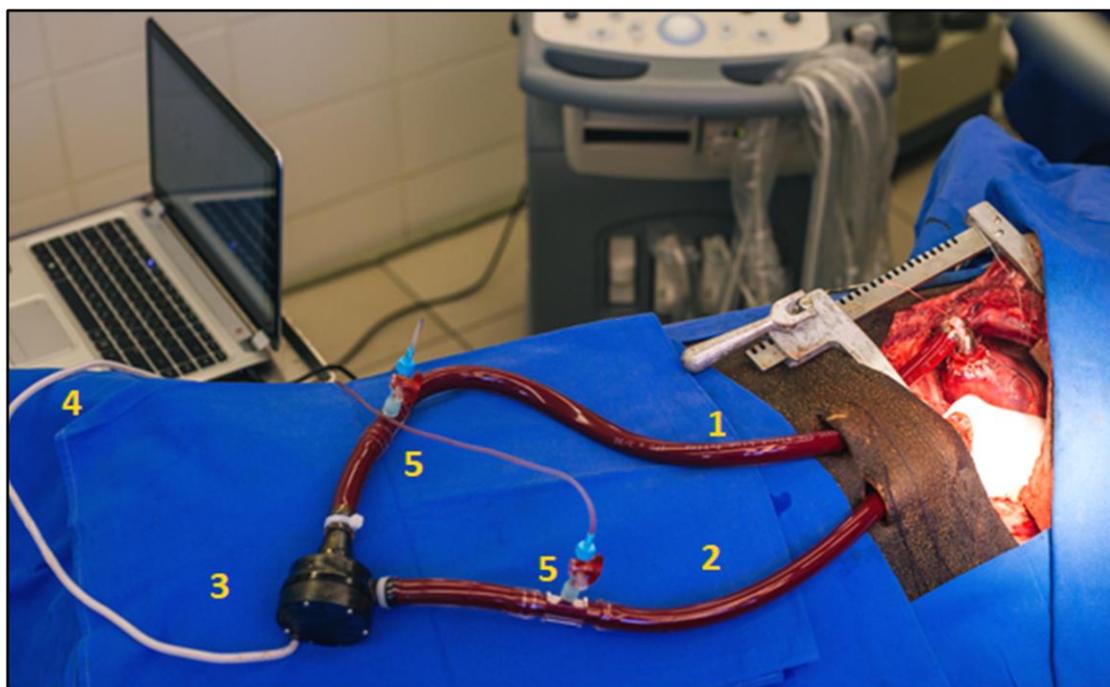


Рисунок 3.3. Общий вид раны после имплантации насоса: 1 – приточная магистраль, 2 – отточная магистраль, 3 – насос, 4 – система управления, 5 – датчики давления

После тщательного удаления воздуха из всех патрубков производили постепенное включение насоса и выход на расчетную производительность (4-5 л/мин). Этап включения дискового насоса в систему кровообращения производили под контролем ЧПЭХОКГ, контролируя наличие незначительного выброса через аортальный клапан и сглаживание пиков кривой артериального давления на мониторе.

После стабилизации работы насоса и параметров гемодинамики, устанавливали дренажные трубки и рану грудной клетки послойно зашивали. После этого животное помещали в бандажный станок и продолжали наблюдение (рис. 3.4.).

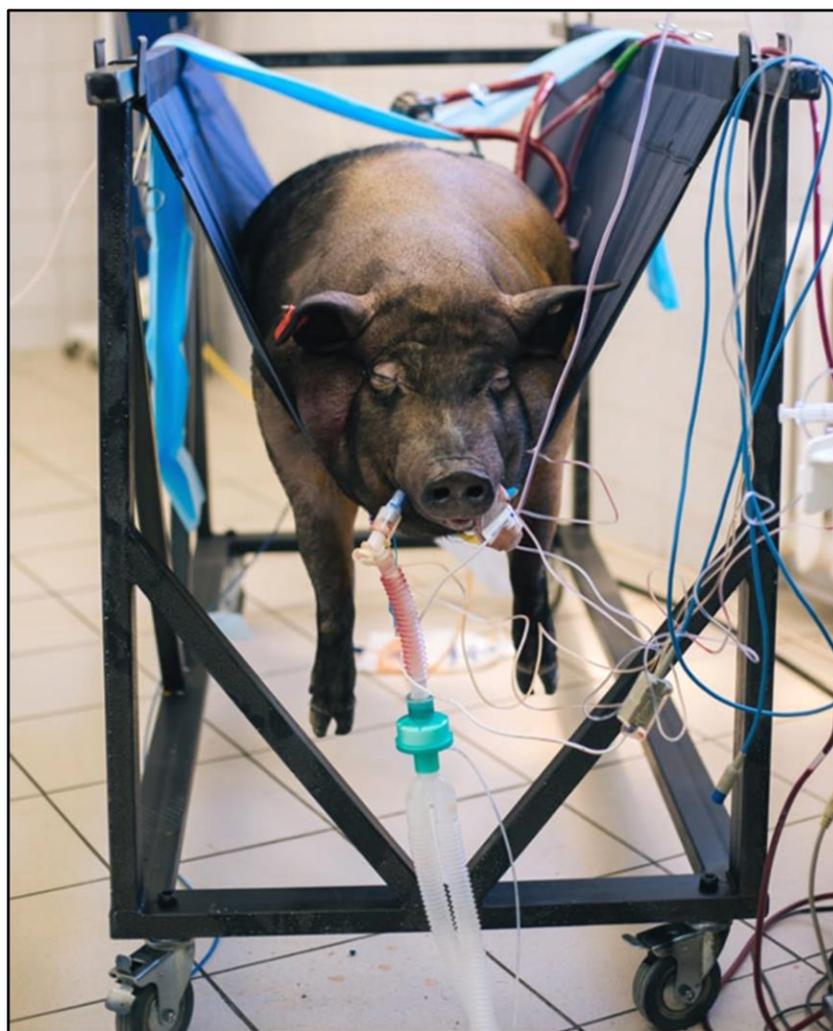


Рисунок 3.4. Положение животного в бандажном станке после имплантации

3.7 Методика проведения субхронического эксперимента по имплантации дискового насоса

С целью проведения исследований по изучению безопасности использования дискового насоса в качестве УВК была проведена серия субхронических экспериментов по имплантации крупным животным.

3.7.1 Выбор модели животного для проведения субхронических экспериментов

Для проведения длительных испытаний дискового насоса в качестве модели были выбраны телята черно-пестрой породы. Эта порода широко распространена на территории нашей страны, животные этой породы хорошо адаптируются и наиболее выносливы. Основные характеристики животных указаны в таблице 3.3.

Таблица 3.3. Характеристики экспериментальных животных

Параметр	Значение
Вид	Bos Taurus (теленки)
Пол	мужской
Статус здоровья	конвенциональный
Возраст к началу исследования:	3-4 месяца
Масса тела к началу исследования, средняя (min÷max):	100 кг (90 ÷ 115)

Спокойный характер поведения и управляемость делает телят очень удобной моделью в проведении хронических экспериментов по имплантации УВК. Сердце теленка составляет 0,4% - 0,5% от массы тела, и весит около 2,5 кг. Некоторые параметры гемодинамики приведены в таблице 3.4.

Таблица 3.4. Сравнительная таблица некоторых параметров гемодинамики телят и человека [86]

Параметры гемодинамики	Теленок	Человек
ЧСС (уд/мин)	95±24,2	70±14
АД _{ср} (мм.рт.ст.)	70±24	95±11
АД _с (мм.рт.ст.)	85±3	126±14
АД _д (мм.рт.ст.)	58±15	79±10
УО (мл/уд/кг)	1,03±0,78	1,14±0,31
СИ (мл/мин/кг)	115±30,8	93±20
ССС (дин/сек/см ⁻⁵)	1463±183	1200±600
ЛСС (дин/сек/см ⁻⁵)	180±53	120±30
Потребление кислорода в покое (О ₂ /мин/кг)	6,7±3,0	3,9±1,9

Поскольку животные этого вида имеют сердца с большим объемом камер и отсутствие выраженной гипертрофии миокарда, приточная канюля устройств может быть легко имплантирована и позиционирована внутри сердца при минимальном риске присасывания. Также размеры грудной клетки животного позволяют имплантировать УВК не только паракорпорально, но и применить обычное (внутригрудное) расположение устройства, не требуя изменения габаритов разрабатываемого устройства. Более стабильная реакция телят на введение антикоагулянтов позволяет исключить проявления индивидуальной чувствительности к терапии и достоверно оценить риск тромбоэмболических осложнений при имплантации разрабатываемого УВК [87].

3.7.2 Условия содержания и анестезиологическое обеспечение экспериментов

Время подготовки животных составляло 2-3 недели. Этого времени было достаточно для всестороннего обследования. Телят содержали в

индивидуальных вольерах размером 1,5x2,0м. Уборку помещения осуществляли ежедневно. В период адаптации к условиям вивария лаборатории животные получали 2-разовое питание согласно возрасту, с дополнительным включением витаминных и минеральных препаратов. За 12 часов до предполагаемого вмешательства животных переставали кормить и переводили на водную диету, в воде животных ограничивали за 12 часов до имплантации. Длительность голодной диеты объясняется необходимостью в удалении 50-60% содержимого преддверия рубца (время освобождения – 72 часа), а также для профилактики бродильных процессов и газообразования во время операции [88]. Производили осмотр ветеринарным врачом, подтверждающим удовлетворительное состояние животного.

Подготовка и анестезиологическое обеспечение при проведении хронических экспериментов были схожи с таковыми при проведении острых экспериментов. После укладки животного на спину, проводили ультразвуковое исследование сердца и магистральных сосудов с целью определения параметров гемодинамики и размерных характеристик структур сердца.

Для мониторинга артериального давления и инфузионной терапии устанавливали катетеры в одну из периферических артерий передней конечности и наружную яремную вену. Все критически важные параметры жизнедеятельности (пульс, артериальное давление, температуру в глотке, ЭКГ, насыщение крови кислородом) фиксировали системой мониторинга типа IntelliVue MP70 (Phillips, Германия). Параметры гемодинамики исследовали при помощи катетера Сван-Ганца и ЧПЭХОКГ. Динамику данных вносили в наркозную карту экспериментального животного с периодичностью 15 минут.

3.7.3 Хирургическая техника имплантации

Для имплантации дискового насоса была выбрана паракорпоральная схема имплантации, поскольку данная схема позволяла значительно упростить процесс послеоперационного наблюдения за устройством, хотя и создавала большую угрозу для жизни животного по сравнению с инкорпоральной имплантацией.

После фиксации на операционном столе животного в положении на правом боку (рис. 3.5.) выполняли левостороннюю торакотомию в 4-м межреберном промежутке. Оттеснив левое легкое, мобилизовали участок нисходящего отдела грудной аорты.



Рисунок 3.5. Положение животного на операционном столе

После введения гепарина (2 мг/кг) и пристеночного отжатия аорты формировали анастомоз между сосудистым протезом Intergard 14 мм и аортой при помощи двухрядного (непрерывного П-образного и обвивного) шва. Для формирования отточного тракта сосудистый протез соединяли с

тайгоновой магистралью марки Tygon S-50-HL, проведенной через 6 межреберный промежуток.

Затем вскрывали перикард для доступа к ушку левого предсердия. На стенку ушка накладывали два кисетных шва полипропиленовой нитью 4/0. В качестве приточной канюли использовали двухэтапную венозную канюлю уплощенной формы (для лучшего моделирования в грудной клетке) Medtronic 29/37 Fr. Приточную канюлю заранее проводили через 6 межреберный промежуток и устанавливали в левом предсердии по направлению к правым легочным венам. Кисетные швы завязывали и прочно фиксировали к приточной канюле (рис. 3.6.).



Рисунок 3.6. Общий вид раны после имплантации канюль: 1 – канюля в полости левого предсердия, 2 – дистальный анастомоз между сосудистым протезом и нисходящей грудной аортой

Выполняли тщательный гемостаз и послойно ушивали торакотомную рану с оставлением двух дренажей. Все места кожных разрезов обрабатывали ветеринарным полимерным антисептическим составом, содержащим окись

алюминия, путем распыления из баллона до формирования однородной пленки.

После окончания процедуры имплантации животное помещали в специальный станок, где оно могло безопасно пробуждаться, находясь в полуподвешенном состоянии в специальном биндаже (рис. 3.7.). Затем под контролем ЧПЭХОКГ и мониторинга параметров гемодинамики при помощи катетера Сван-Ганса производили включение дискового насоса в систему большого круга кровообращения с выходом на расчетные параметры производительности (4,5 - 5,5 мл/мин).

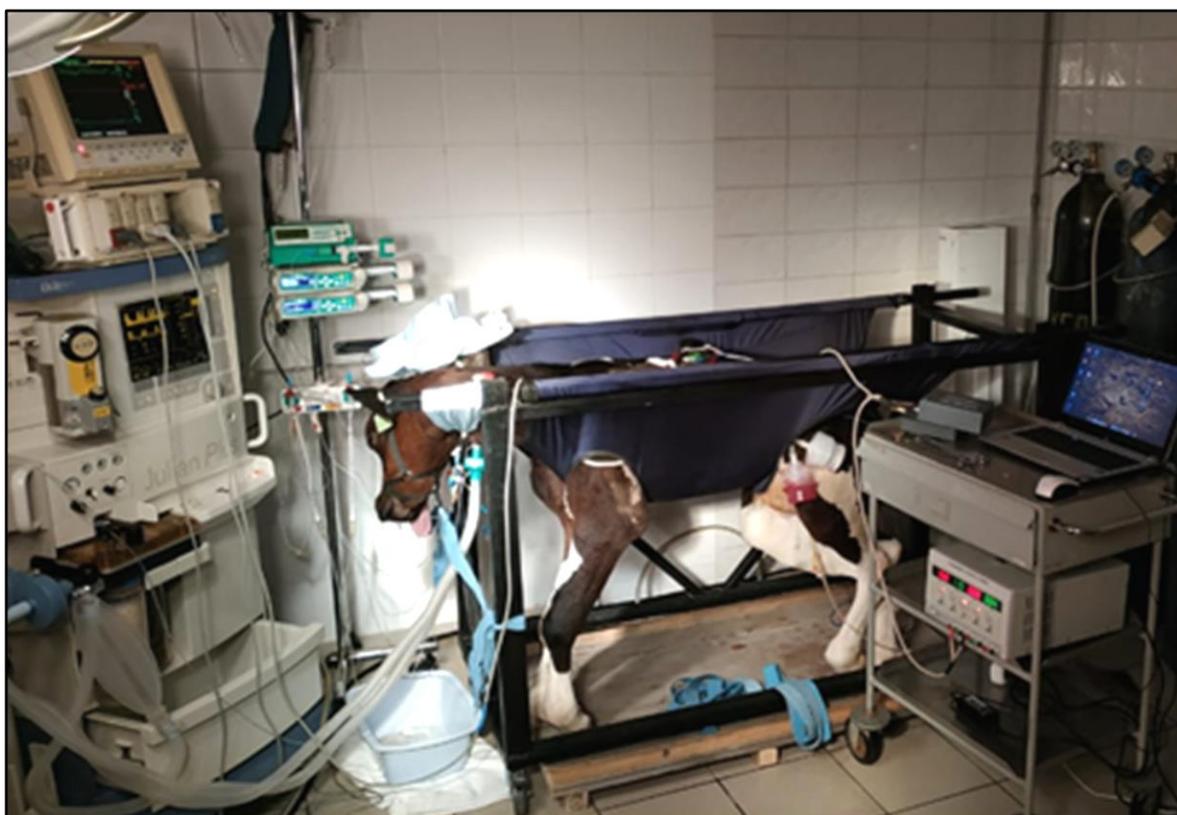


Рисунок 3.7. Положение животного в биндажном станке для пробуждения

Основополагающими моментами послеоперационного периода являлись ранняя активизация животного и стимуляция аппетита. После имплантации начинали инфузию гепарина для поддержания АСТ на уровне 180-250 сек.

3.8 Методы статистической обработки полученных данных

Данные были выражены как среднее значение \pm стандартное отклонение (SD). Статистический анализ и значимость были оценены с использованием одностороннего дисперсионного анализа (ANOVA) с последующим апостериорным тестом Тьюки. Все анализы выполнены с использованием программы Statistica 13 (TIBCO Software, США). Различия между контрольными и обработанными образцами считались значимыми при $p < 0,05$.

ГЛАВА IV. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

4.1 Результаты исследования адгезии тромбоцитов на образцах кремний-углеродного покрытия (а-С:Н:SiO_x)

Подсчет количества тромбоцитов показал, что а-С:Н:SiO_x покрытие на титановой подложке резко снижает их поверхностную адгезию (табл. 4.1.). В группе Т2 (титан с покрытием) число кровяных пластинок оказалось в 116 раз меньше ($p < 0,001$), чем на поверхности образцов из группы Т1 (без плазмохимической обработки).

Таблица 4.1. Плотность распределения адгезированных тромбоцитов на исследуемых образцах согласно сканирующей электронной микроскопии, $M \pm m$

Маркировка группы	Наименование группы, n-5	Среднее число клеток на площади поверхности 250 мкм ²
Т1	Титан марки ВТ-6(с) без обработки	290 ± 72 n ₁ - 20
Т2	Титан марки ВТ-6(с) с а-С:Н:SiO _x пленкой	2,5 ± 1,8 n ₁ - 20 p < 0,001

где n - число изученных образцов в каждой групп, n₁ - число изученных полей зрения на каждом образце, различия между группами достоверны, $p < 0,001$

4.2 Результаты определения цитотоксичности образцов с нанесенным кремний-углеродным покрытием (а-С:Н:SiO_x) методом экстракции

Через 24 часа культивирования эндотелиальных клеток с экстрактами исследуемых материалов (в разведении 0, 1:2 и 1:5) жизнеспособность клеток варьировалась в пределах 102%-106%. Через 72 часа жизнеспособность эндотелиальных клеток при добавлении цельных (не разведенных) экстрактов образцов титана без напыления и образцов с алмазным напылением значимо не отличалась друг от друга и составляла

соответственно $85\% \pm 1,5\%$ и $84\% \pm 0,9\%$ ($p > 0,05$). Жизнеспособность эндотелиальных клеток для разведений 1:2 и 1:5 экстрактов данных образцов варьировалась в пределах 96 %-101% (рис. 4.1.).

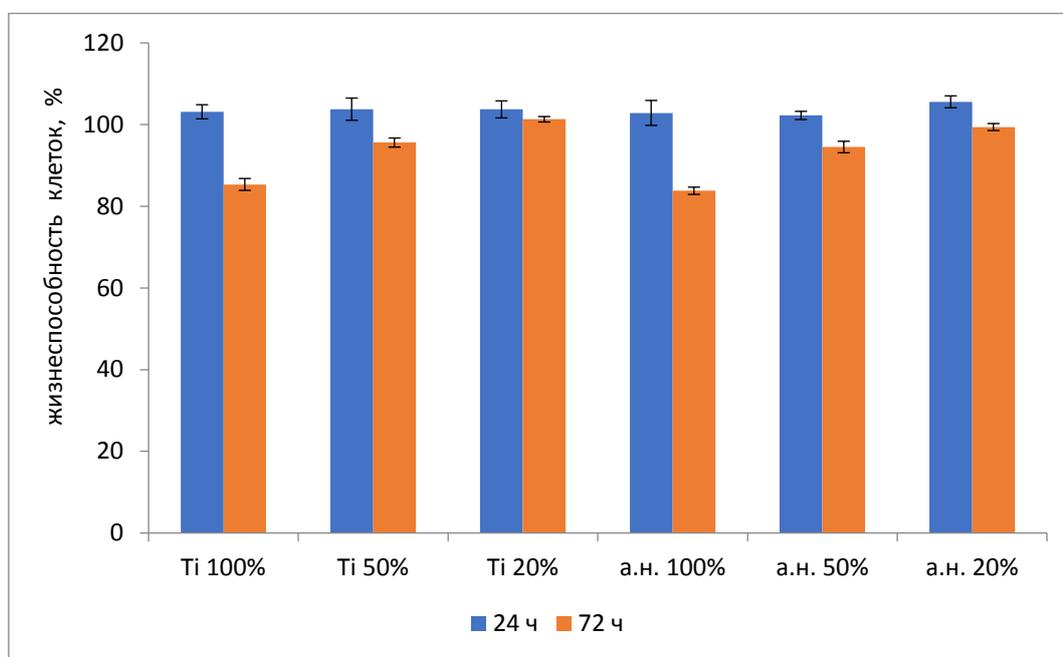


Рисунок 4.1. Результаты МТТ – теста; а.н. – образцы с а-C:H:SiO_x покрытием, указан процент содержания экстракта от объема лунки (100%- цельный экстракт, 50%- экстракт в разведении 1:2, 20%- экстракт в разведении 1:5), n=6 , p>0,05

Исследование апоптоза показало, что образцы с а-C:H:SiO_x покрытием значительно увеличивали долю некротических клеток через 24 часа культивирования с эндотелиальными клетками по сравнению с контролем (без добавления экстрактов) и образцами титана. Данный эффект нивелировался при разбавлении экстрактов и по истечению 72 часов. Цитотоксический эффект образцов с алмазным покрытием значительно снижался через 72 часа культивирования экстрактов с эндотелиальными клетками и был сопоставим с уровнем для образцов титана (рис. 4.2.).

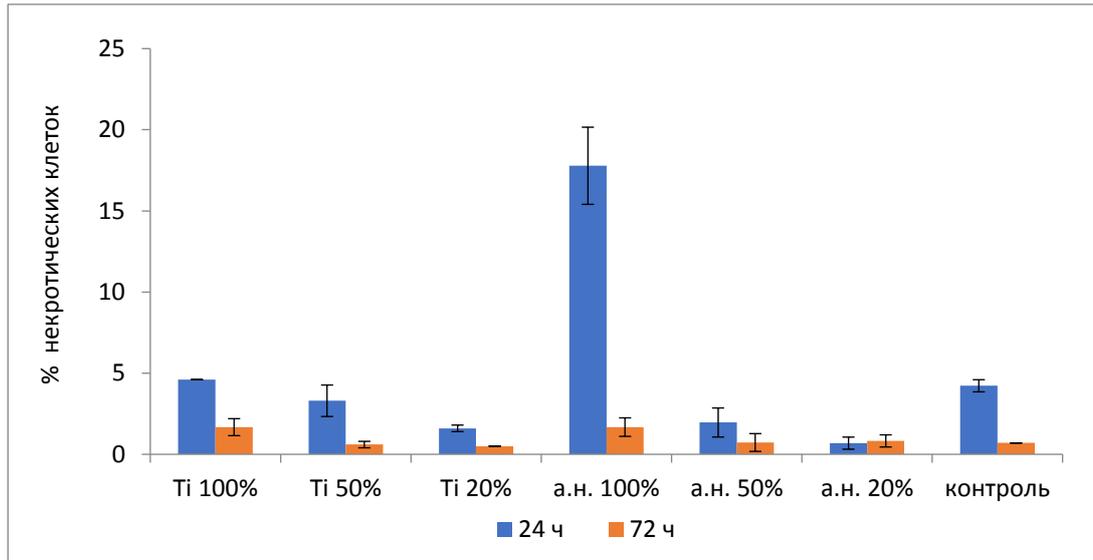


Рисунок 4.2. Результаты исследования апоптоза эндотелиоцитов; а.н. – образцы с а-С:Н:SiO_x покрытием, указан процент содержания экстракта от объема лунки (100%-цельный экстракт, 50%- экстракт в разведении 1:2, 20%- экстракт в разведении 1:5), n=6, p>0,05

4.3 Результаты исследования расходно-напорных и энергетических характеристик дискового насоса

В ходе стендовых испытаний дискового насосы были получены параметры производительности при разной частоте оборотов ротора (рис. 4.3.).

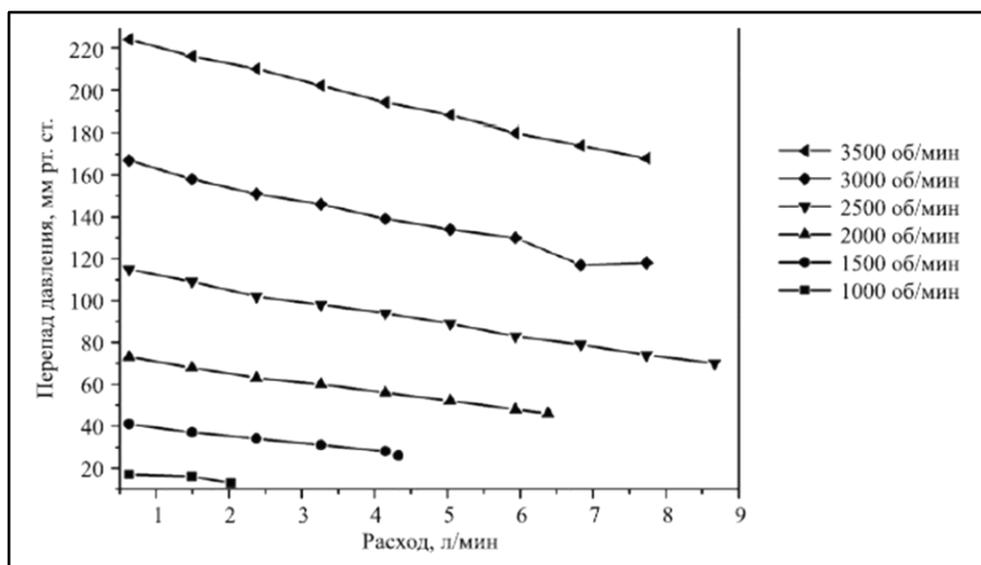


Рисунок 4.3. Расходно-напорные характеристики дискового насоса, график зависимости производительности насоса от оборотов ротора и развиваемый перепад давления

Была получена линейная прямая зависимость между производительностью насоса и создаваемым им перепадом давления жидкости на входе и выходе насоса. Требуемые значения расхода (5–7 л/мин) и давления (90–100 мм.рт.ст.) были достигнуты при частоте вращения ротора в диапазоне 2500–3000 об/мин. При этом потребляемая мощность составила 7-10 Вт.

4.4 Результаты гемолитических испытаний дискового насоса

В серии экспериментов ($n=6$) по прошествии 6 часов функционирования насоса в режиме (2500-3000 об/мин, производительность - $5\pm 0,25$ л/мин, давление в выходном патрубке - 100 ± 3 мм.рт.ст.) средний уровень свободного гемоглобина составил $0,07\pm 0,02$ г/л (рис. 4.4.).

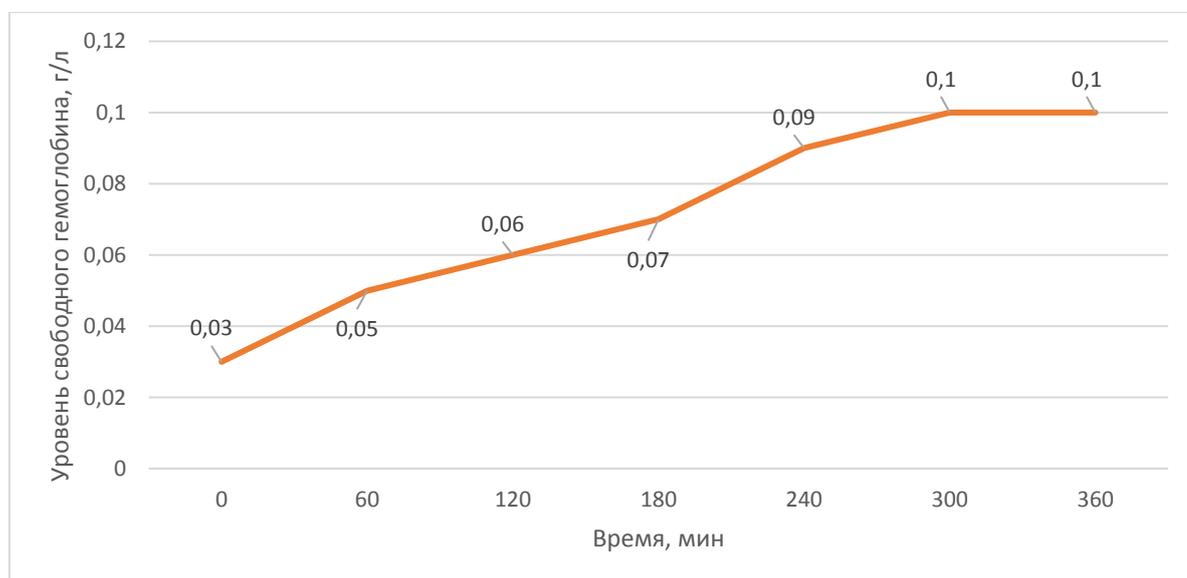


Рисунок 4.4. График зависимости среднего уровня свободного гемоглобина от времени работы насоса ($n=6$)

При этом максимальные расчетные значения индексов гемолиза составили $NIH - 0,00002$, $MIH - 0,0003$ (рис. 4.5.).

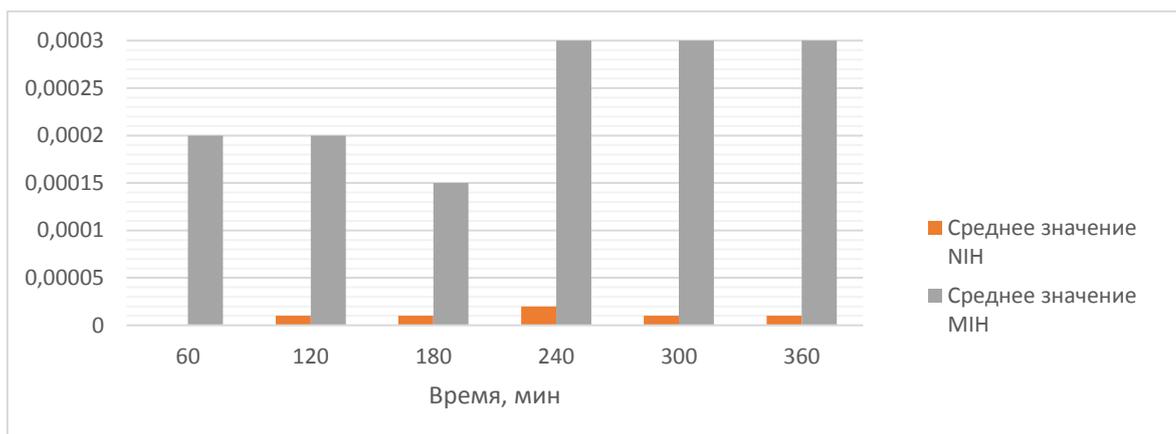


Рисунок 4.5. Средние значения индексов NIH и MNI

4.5 Результаты острых экспериментов по имплантации дискового насоса

В первых трех острых экспериментах дисковый насос имплантировали по схеме «верхушка левого желудочка – нисходящий отдел грудной аорты». После выполнения переднебоковой торакотомии в VI межреберье слева и системной гепаринизации (2 мг/кг) формировали анастомоз по типу «конец в бок» между дакроновым сосудистым протезом Intergard 14 мм и нисходящей грудной аортой нитью 5/0 (рис 4.6.).

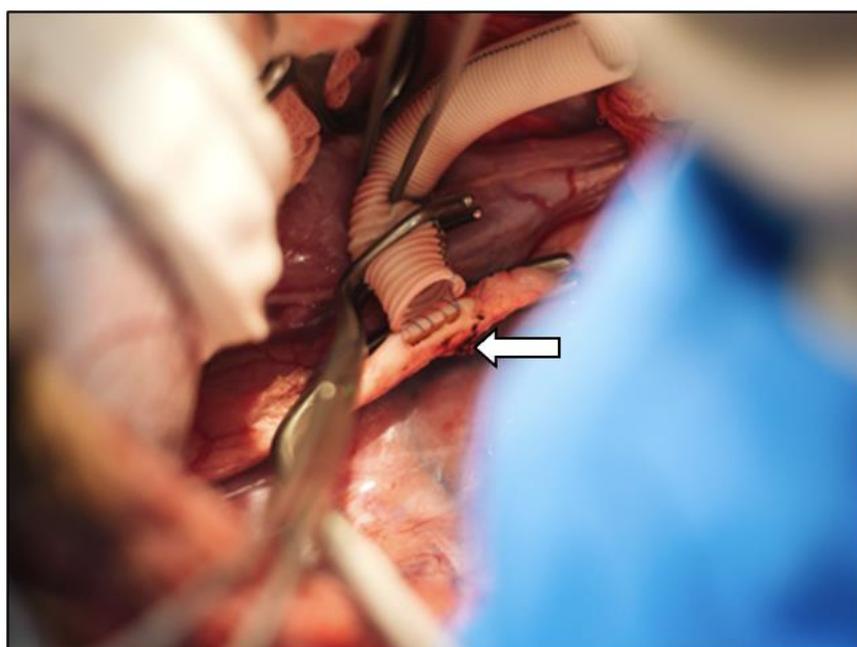


Рисунок 4.6. Этап формирования анастомоза между протезом и нисходящей грудной аортой (линия анастомоза указана белой стрелкой)

Имплантацию приточной канюли проводили на работающем сердце через бессосудистую зону верхушки левого желудочка, по направлению к приточному тракту (рис. 4.7.).

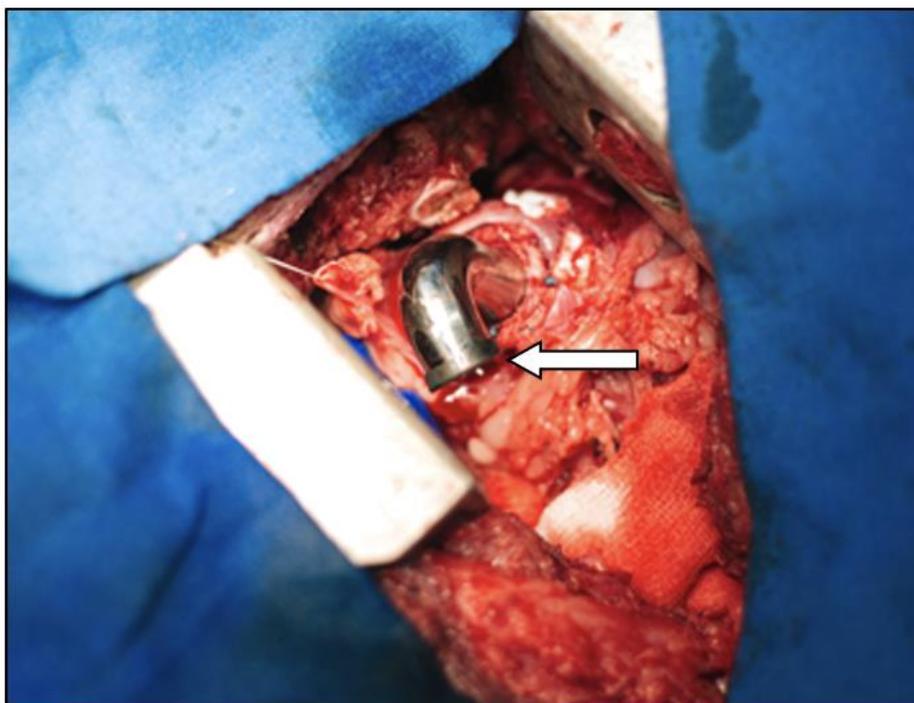


Рисунок 4.7. Вид имплантированной приточной канюли в полость левого желудочка сердца (приточная канюля указана белой стрелкой)

Насос соединяли с канюлями при помощи тайгоновых магистралей диаметром $\frac{1}{2}$ дюйма. После тщательного удаления воздуха из всех патрубков производили постепенное включение насоса и выход на расчетную производительность (5-5,5 л/мин). Этап включения дискового насоса в систему кровообращения производили под контролем ЧПЭХОКГ, контролируя наличие незначительного выброса через аортальный клапан и сглаживание пиков кривой артериального давления на мониторе.

В первом эксперименте, в связи со значимой потерей крови на этапе имплантации приточной канюли в полость левого желудочка, учитывая небольшую массу тела экспериментального животного (45 кг) в раннем послеоперационном периоде, наблюдалась выраженная анемия (общий гемоглобин – 40-50 г/л). Кроме того, основной причиной, не позволяющей

выйти насосу на расчетную производительность, было «схлопывание» полости левого желудочка и нарушение притока крови в насос, несмотря на оптимальное позиционирование канюли в полости левого желудочка (по данным ЧПЭХОКГ) и достаточную волевическую нагрузку животного (ДЗЛК 12-15 мм.рт.ст.). Однако, в течении 4 часов дисковый насос обеспечивал адекватную для тела животного системную перфузию (4-4,5 л/мин) в условиях сохраняющего выброса правого желудочка. Данные газового состава крови и другие параметры гемодинамики приведены в таблице 4.2.

Таблица 4.2. Некоторые параметры гомеостаза в эксперименте №1

Время, мин Параметры	30	60	90	120	150	180	210	240
АДс, мм.рт.ст.	90	100	110	115	105	100	95	105
ЧСС	86	90	83	87	80	86	90	95
SpO ₂ , % ¹	98	97	98	97	95	98	98	98
FreeHb, мг/% ²	1,5	2,0	2,1	2,0	2,3	2,2	2,2	2,0
pH	7,4	7,5	7,4	7,4	7,4	7,4	7,4	7,5
cЛас, ммоль/л ³	2,0	2,5	3,0	2,0	3,5	2,0	3,0	3,0

где 1 – насыщение гемоглобина кислородом, 2 – уровень свободного гемоглобина, 3 – уровень лактата крови

В эксперименте № 2 схема имплантации была той же, однако было использовано животное большей массы тела (67 кг). При этом удалось развить производительность дискового насоса до 5,0-5,5 л/мин и обеспечить адекватную перфузию тела животного в течении 3 часов. Параметры газового состава крови так же были в пределах референтных значений. Однако, через 3 часа перфузии на фоне пробуждения животного в станке, развилась устойчивая фибрилляция желудочков сердца, потеря выброса

правых отделов и как следствие, дефицит притока в насос. Было принято решение о прекращении эксперимента и выполнении эвтаназии.

Имплантацию дискового насоса в эксперименте № 3 проводили в условиях искусственного кровообращения, для этого были канюлированы правая общая сонная артерия и правая наружная яремная вена. Условия искусственного кровообращения позволили разгрузить сердце и качественно визуализировать сформированное венстрикулотомическое отверстие. Во время венстрикулотомии определялась выраженная гипертрофия стенок левого желудочка и небольшой объем полости, при этом интимное прилегание тканей эндокарда и близость клапанного аппарата создавали угрозу блока приточной канюли. После окончания процедуры имплантации на этапе отлучения животного от искусственного кровообращения развилась устойчивая фибрилляция желудочка, восстановить координированные сокращения не удалось. Эксперимент был прекращен.

В следующих экспериментах была изменена схема имплантации. Для имплантации были использованы животные с массой тела 60-70 кг. В качестве места размещения приточной канюли была выбрана полость левого предсердия. В экспериментах № 4-6 в роли приточной канюли была использована двухэтапная венозная канюля уплощенной формы (для лучшего моделирования в грудной клетке) Medtronic 29/37 Fr. Приточная канюля заранее проводилась через грудную стенку и после наложения кисетных швов на ушко левого предсердия имплантировалась в полость по направлению к устьям правых легочных вен.

Данная техника имплантации приточной канюли позволила практически бескровно обеспечить достаточный приток в насос и избежать развития анемии в послеоперационном периоде. В трех последних экспериментах дисковый насос обеспечивал адекватный системный поток (5,0-5,5 л/мин) в течении 6 часов. Параметры гомеостаза на 6-ой час наблюдения указаны в

таблице 4.3. Во всех экспериментах отмечался нормальный темп диуреза 1-1,5 мл/кг/час.

Таблица 4.3. Параметры гомеостаза в эксперименте №4, №5 и №6

Параметры	АДср, мм.рт.ст.	ЧСС	SpO ₂ , % ¹	FreeHb, мг/% ²	pH	cЛас, ммоль/л ³
Эксперимент №4	78	78	100	1,0	7,4	2,5
Эксперимент №5	67	76	97	0	7,5	3,0
Эксперимент №6	72	84	98	2,3	7,4	4,0

где 1 – насыщение гемоглобина кислородом, 2 – уровень свободного гемоглобина, 3 – уровень лактата крови

Для предотвращения тромбообразования перед имплантацией внутривенно вводили гепарин в дозе 2 мг/кг и затем инфузионно для поддержания АСТ на уровне 180-250 сек., кроме эксперимента №6. В шестом эксперименте после имплантации насоса и стабилизации параметров гемодинамики гепарин был полностью инактивирован (до АСТ 120 сек.). В течении 5 часов устройство функционировало без сбоев с минимальным энергопотреблением (7-8 Вт). При демонтаже были обнаружены нескольких нитей тромбов, плотнофиксированных к поверхности дисков (рис. 4.8.). Однако установить источник данных тромбов не удалось, возможно, они были занесены с поверхностями системы коннекции насоса (фрагменты приточной магистрали, канюля).

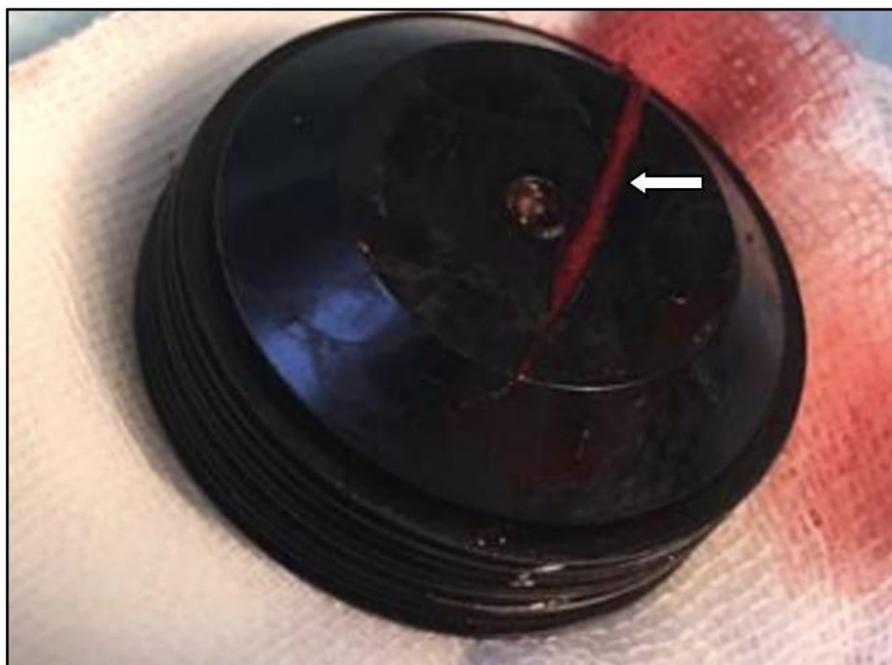
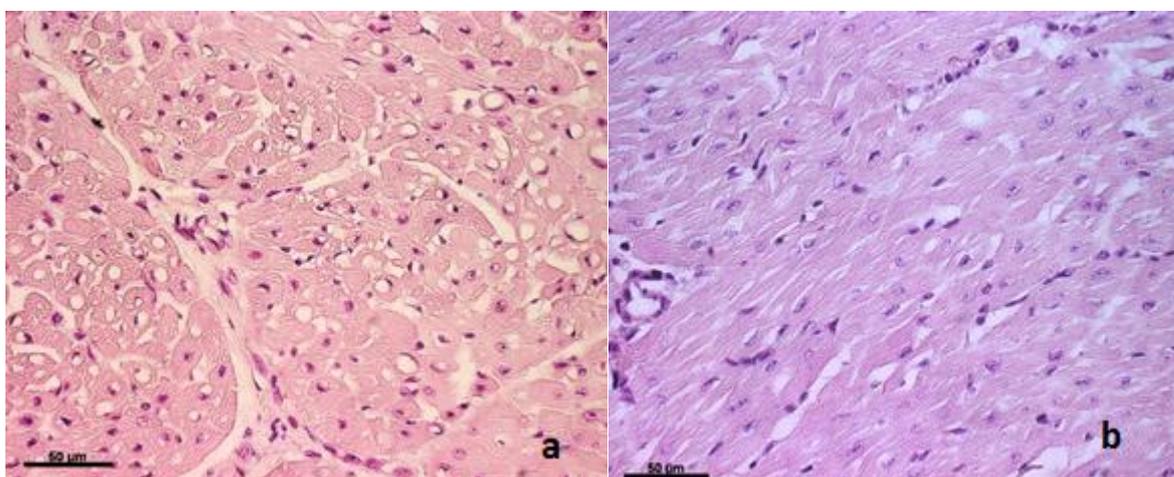


Рисунок 4.8. Сгусток крови, плотнофиксированный к поверхности пакета дисков (указан белой стрелкой)

В последующих гистологических исследованиях участков тканей сердца, почек, легких и печени не было обнаружено зон ишемии, тромбоэмболии или кровоизлияний (рис. 4.9.). Во время проведения острых экспериментов не было зафиксировано ни одного случая отказа в работе или поломки насоса, а уровень свободного гемоглобина оставался в пределах нормы (до 0,1 г/л). Температура корпуса насоса в области входного патрубка составила 36,0°C, в области основания (двигателя) не превышало 38,0°C в течении 6-часовых острых экспериментов.



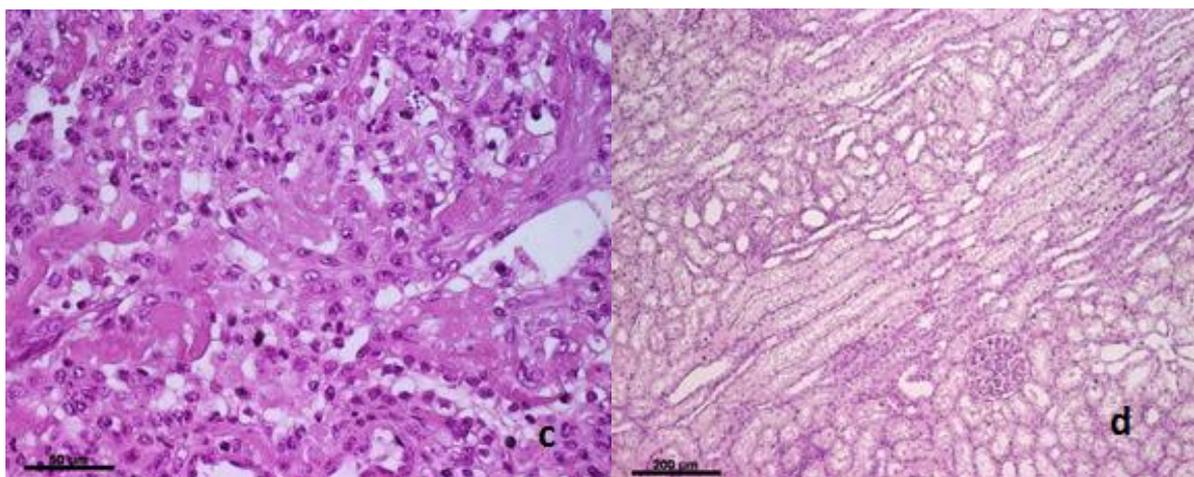


Рисунок 4.9. а - поперечный срез миокарда левого желудочка, окраска гематоксилином-эозином, объектив 40х; б - поперечный срез миокарда правого желудочка, окраска гематоксилином-эозином, объектив 40х; в - поперечный срез легкого, окраска гематоксилином-эозином, объектив 40х; г - срез коркового вещества почки, окраска гематоксилином-эозином, объектив 10х.

Таким образом, в ходе проведения серии острых экспериментов на животных была разработана оптимальная методика имплантации, позволяющая избежать кровотечения, применения аппарата искусственного кровообращения и обеспечить стабильные условия работы дискового насоса. Также была доказана возможность осуществления эффективной механической поддержки кровообращения при помощи разработанного дискового насоса. В ходе испытаний модель насоса показала надежность функционирования системы управления, безопасность по отношению к форменным элементам крови и низкую тромбогенность поверхностей, контактирующих с кровью.

4.6 Результаты субхронических экспериментов по имплантации дискового насоса

В серии субхронических экспериментов было выполнено 4 имплантации дискового насоса. Максимальный срок наблюдения составил 6 суток.

Имплантацию насоса выполняли по схеме «ушко левого предсердия – нисходящая грудная аорта».

В первом эксперименте производительность насоса составила $5 \pm 0,5$ л/мин при 2800-3000 об/мин. Правильность позиционирования канюль и поток через УВК был визуализирован с помощью ангиографии (рис. 4.10.).

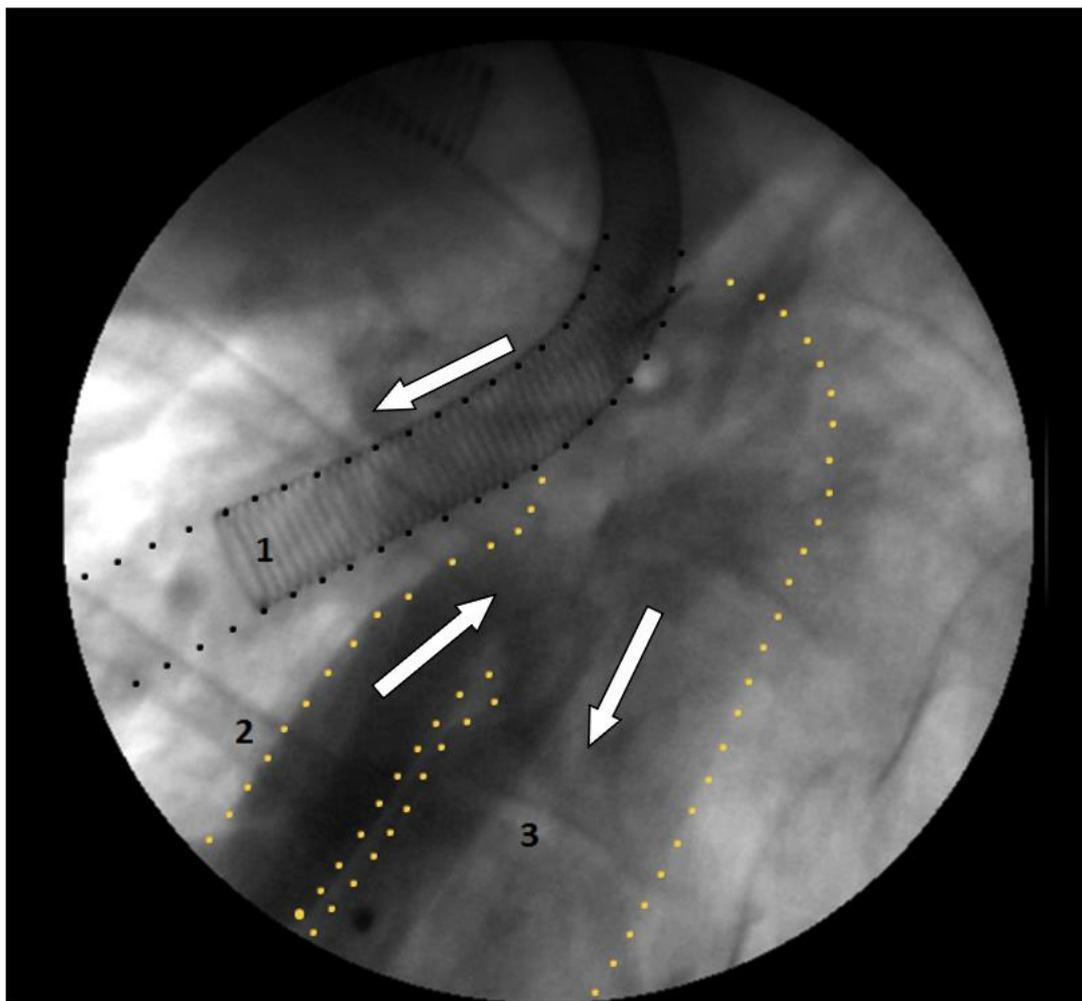


Рисунок 4.10. Ангиография приточной и отточной магистралей в хроническом эксперименте №1 (контраст введен в отточную магистраль): 1 - приточная канюля в полости левого предсердия, 2 – сосудистый протез, 3 – нисходящая грудная аорта (направление потока указано белыми стрелками)

На протяжении периода наблюдения проводили инфузию гепарина для поддержания уровня АСТ на уровне 180-250 сек. Параметры гомеостаза оставались в рамках референтных значений (табл. 4.4.)

Таблица 4.4. Параметры гомеостаза в эксперименте №1

Параметры	АДср, мм.рт .ст.	ЧСС	SpO2, % ¹	FreeHb, мг/% ²	p H	cЛас, ммоль/ л ³	ЛДГ, Ед/л	АСТ, сек
До имплантации	95	96	100	1,0	7,4	2,5	160,0	110,0
Через час после имплантации	90	115	97	4,0	7,5	3,0	153,0	270,0
Через сутки	86	97	98	2,0	7,5	5,0	170,0	260,0

где 1 – насыщение гемоглобина кислородом, 2 – уровень свободного гемоглобина, 3 – уровень лактата крови

На вторые сутки после имплантации были обнаружены сгустки крови в местах соединения магистралей и коннекторов (в виде кольца), по причине их неплотного прилегания. Для исключения потенциального роста и попадания тромботических масс в системный кровоток было принято решение провести замену сегмента магистрали. Приточная и отточная магистрали были пережаты, насос временно остановлен без каких-либо изменений параметров гемодинамики. Однако, во время повторного подключения насоса произошло попадание воздуха в приточную канюлю. Через несколько минут развилась устойчивая фибрилляция желудочков сердца, которую не удалось купировать. После потери выброса правых отделов сердца производительность дискового насоса снизилась до 3,0-3,5 л/мин. В течении последующих 2 часов нарастали признаки гипоперфузионного синдрома (табл. 4.5.), было принято решение остановить эксперимент и выполнить эвтаназию.

Таблица 4.5. Параметры гомеостаза в эксперименте №1 на этапе совершения попыток восстановления правильного ритма сердца

Параметры	АДср, мм.рт.ст.	ЧСС	SpO ₂ , % ¹	FreeHb, мг/% ²	pH	cЛас, ммоль/л ³	ЛДГ, Ед/л	АСТ, сек
До ФЖ	95	98	98	1,0	7,4	2,5	153,0	260,0
Через час после начала ФЖ	90	≈300	87	0	7,5	14,0	165,0	280,0
Через два часа после начала ФЖ	86	≈300	80	0	7,5	18,0	160,0	300,0

где 1 – насыщение гемоглобина кислородом, 2 – уровень свободного гемоглобина, 3 – уровень лактата крови

На вскрытии была обнаружена массивная воздушная эмболия коронарных артерий. Данный эксперимент позволил выявить слабое место системы подключения насоса – места соединений магистралей и коннекторов. Техническая ошибка, приведшая к массивной коронарной воздушной эмболии, потребовала ввести дополнительные меры профилактики воздушной эмболии в протокол замены насоса.

В эксперименте №2 в раннем послеоперационном периоде у животного развилась задняя параплегия, сопровождающаяся послеоперационным парезом кишечника и атонией рубца. По-видимому, связанная со значимым дефицитом перфузии в период формирования анастомоза между протезом и нисходящим отделом аорты (40 мин). Мероприятия по восстановлению моторики кишечника (зондирование и декомпрессия, введение наропина в эпидуральное пространство) оказались малоэффективны. Повышенный темп дренажных потерь в первые сутки на этапе подбора дозы гепарина привел к

выраженной анемии (гемоглобин 50-60 г/л) и дефициту белка (общий белок крови – 35 г/л, альбумин - 22,7 г/л). Путем постоянного введения гепарина протромбиновое время поддерживалось на уровне 30-35 сек., АСТ на уровне 180-250 сек. На четвертые сутки развились выраженные позиционные отеки задних конечностей. В связи с тяжестью и бесперспективностью состояния экспериментального животного на 5-ые сутки наблюдения была выполнена эвтаназия. На вскрытии признаков ишемии кишечника не выявлено.

При демонтаже насоса в основании насоса был обнаружен плоский, плотно фиксированный конгломерат коагулированного белка, фибрина и тромбоцитов вокруг оси ротора, не препятствующий его вращению (рис. 4.11.).

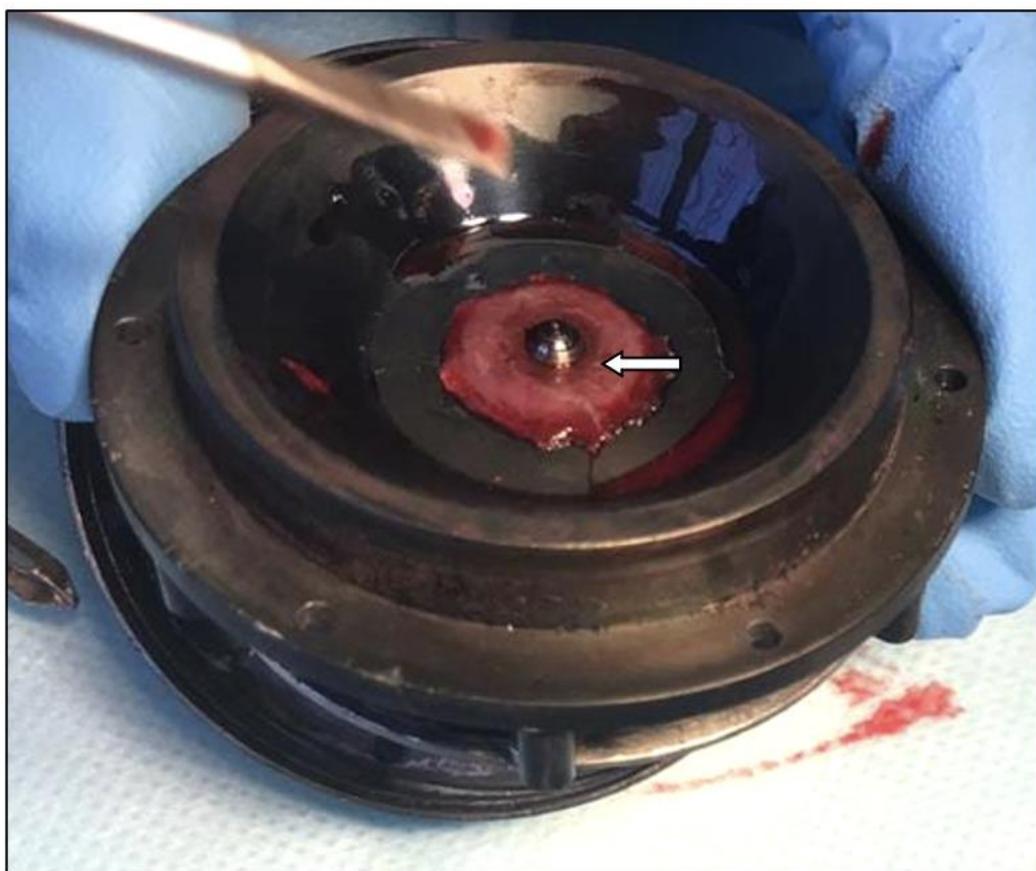


Рисунок 4.11. Тромб в основании насоса (указан белой стрелкой)

Для предупреждения развития параплегии в эксперименте №3 этап формирования анастомоза с грудной аортой выполняли в условиях активного шунтирования крови при помощи роликового насоса и канюляции аорты выше и ниже места пережатия (рис. 4.12.).

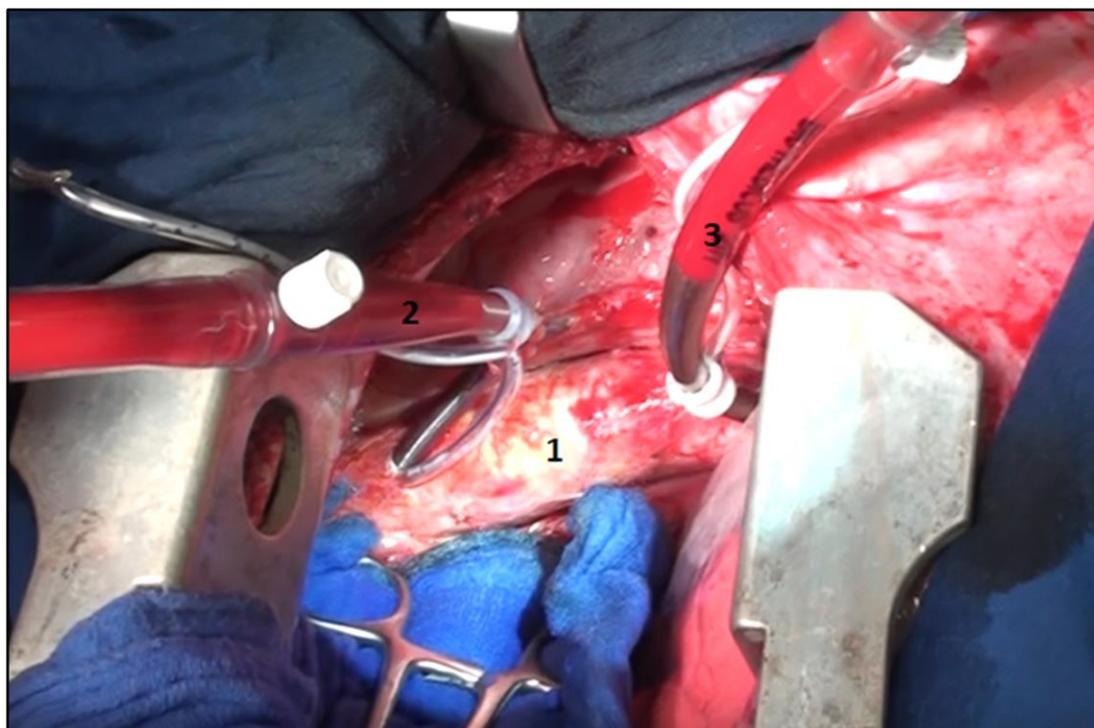


Рисунок 4.12. Применение активного шунтирования крови как метод профилактики развития ишемии спинного мозга: 1 – нисходящая грудная аорта, 2 – канюля для забора крови. 3 – канюля для подачи крови ниже зажима

Животное было экстубировано через 1,5 часа после имплантации. Непрерывная инфузия гепарина была начата через 3 часа после прекращения дренажных потерь (до этого момента АСТ держалось на уровне 170-180 сек). Ранний послеоперационный период протекал без осложнений, на 2-ые сутки животное начало самостоятельно принимать пищу и воду. Параметры биохимического и общего анализа крови были в пределах нормы. Однако, на 6 сутки потребляемая мощность увеличилась до 20 Вт. Был заподозрен тромбоз насоса и принято решение об экстренной замене. В момент пережатия магистралей животное стало беспокойным, развилась выраженная тахикардия (до 150 уд/мин), гипотония (70 и 30 мм.рт.ст.), десатурация (60%). Экстренно была выполнена интубация трахеи с переходом на ИВЛ. На

фоне кардиотонической поддержки (дофамин, адреналин) удалось стабилизировать параметры гемодинамики и газового состава крови. Через 2 часа насос был включен в систему кровообращения, однако, учащающиеся эпизоды синусовой тахикардии, сменяющиеся нарушениями проводимости и бесперспективность дальнейшего наблюдения, потребовали прекращения эксперимента. На вскрытии была обнаружена субтотальная обтурация правого венозного коллектора приточной канюлей. Таким образом, дренаж крови из правого легкого на протяжении всего периода наблюдения во многом осуществлялся благодаря работе насоса. Пережатие приточной канюли в период замены насоса привело к нарушению перфузии правого легкого и выраженной десатурации. Эту теорию подтверждают изменения параметров гемодинамики сразу после выключения насоса (снижение АД_{ср}, увеличившееся ЦВД, тахикардия). При демонтаже насоса был обнаружен плоский плотнофиксированный тромб, полностью выстилающий основание насоса (рис. 4.13.).

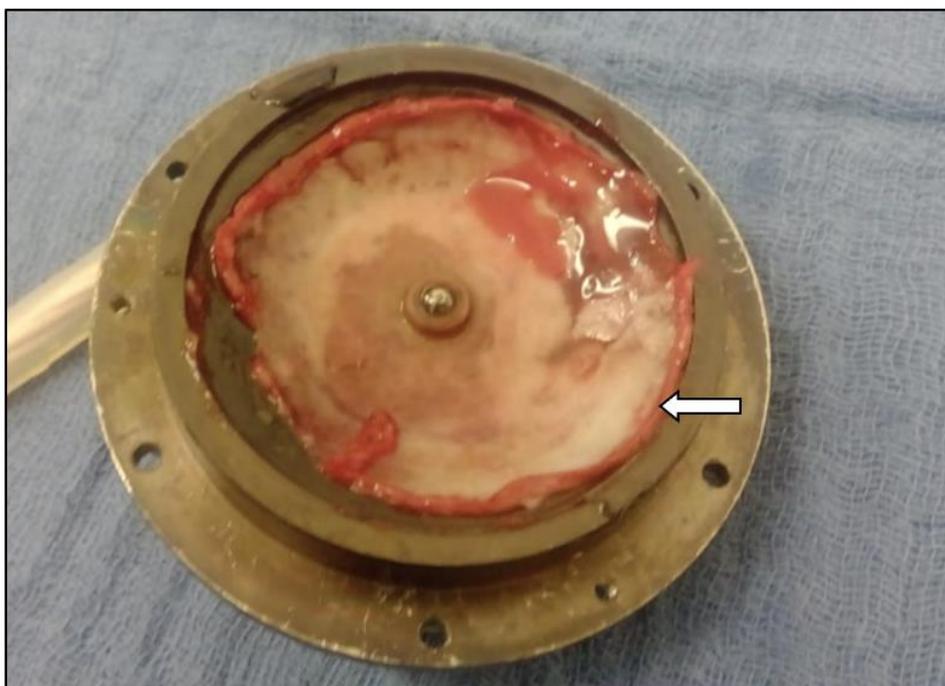


Рисунок 4.13. Вид тромба, выстилающего основание полости насоса (указан белой стрелкой)

В результате данного эксперимента было принято решение уменьшить длину свободного имплантируемого конца приточной канюли с увеличением количества боковых отверстий для безопасного позиционирования над плоскостью митрального клапана.

В эксперименте №4 имплантацию насоса проводили так же, как и в предыдущем эксперименте. Ранний послеоперационный период протекал без осложнений (табл. 4.6.).

Таблица 4.6. Параметры гомеостаза в хроническом эксперименте №4

Параметры	1 сутки	2 сутки	3 сутки	4 сутки	5 сутки	6 сутки
АДср, мм.рт.ст.	87	90	96	96	87	82
ЧСС, уд/мин	96	97	96	97	97	97
SpO ₂ , % ¹	97	96	97	98	98	98
FreeHb, мг/% ²	5,0	4,0	2,0	0,0	0,0	0,0
pH	7,4	7,5	7,5	7,6	7,5	7,4
cЛас, ммоль/л ³	4,0	3,0	2,5	2,3	2,4	2,1
Гемоглобин, г/л	78,0	76,0	80,0	83,0	80,0	82,0
Гематокрит, %	27	29	30	32	30	32
Эритроциты, 10 ¹² /л	4,2	4,0	4,4	4,5	4,6	4,3
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	450	446	463	460	473	467
Лейкоциты, 10 ¹² /л	5,0	7,6	8,3	7,4	7,2	6,8
АСТ, сек	230	250	200	260	240	250
d-димер, нг/мл	240	200	130	-	-	-

ЛДГ, Ед/л	150	160	146	170	168	175
Общий белок, г/л	48,0	53,0	50,0	53,0	54,0	53,0
Мочевина, мкмоль/л	7,0	6,3	6,5	7,4	7,3	7,2
Креатинин, мкмоль/л	78,0	86,7	95,8	75,7	83,5	78,4
Билирубин, мкмоль/л	12,5	15,8	17,2	16,3	14,5	14,4

где 1 – насыщение гемоглобина кислородом, 2 – уровень свободного гемоглобина, 3 – уровень лактата крови

Дренажи из плевральной полости были удалены на 4-ые сутки. Производительность насоса составила $5 \pm 0,5$ л/мин при 2800-3000 об/мин и потребляемой мощности 7-10 Вт. Срок наблюдения составил 6 суток (рис. 4.14.). Ни в одном эксперименте не было зафиксировано неврологической симптоматики, свидетельствующей о нарушении внутримозгового кровообращения.

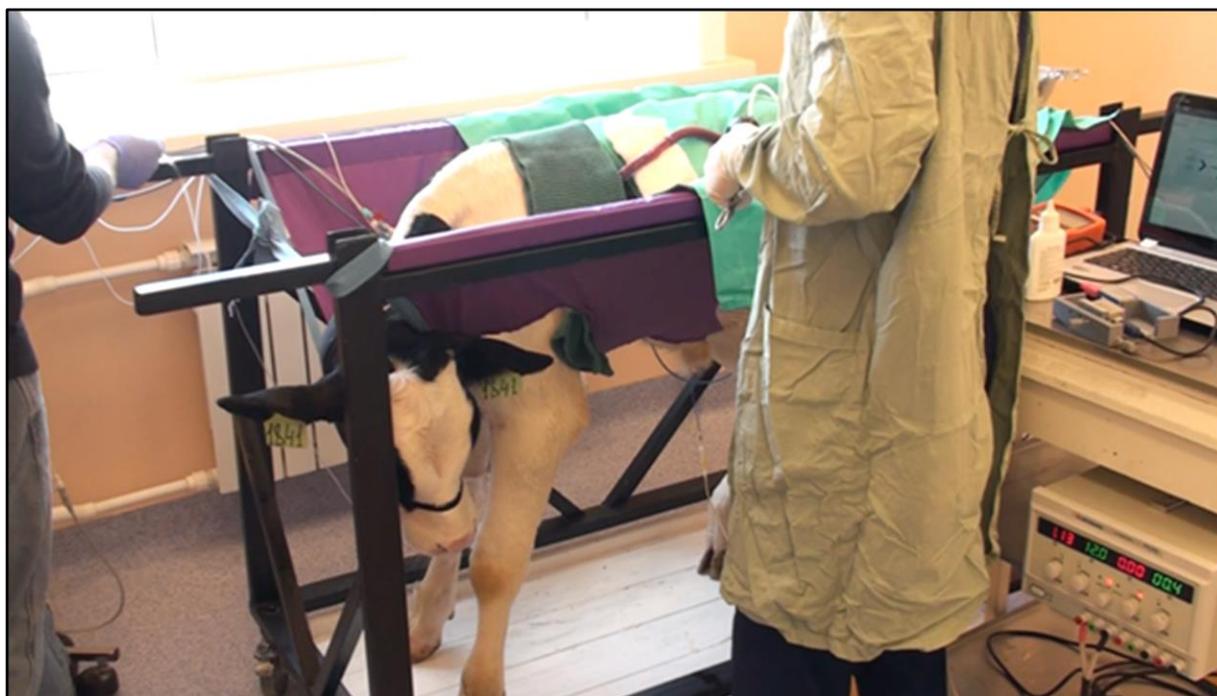


Рисунок 4.14. Теленок в эксперименте №4 на 5-ые сутки наблюдения.

После эвтаназии и демонтажа насоса на внутренних поверхностях и пакете дисков не было обнаружено тромбов, однако, как и в предыдущих случаях на основании насоса был обнаружен слепок коагулированного белка, фибрина и тромбоцитов вокруг оси ротора, не препятствующий его вращению. Ни в одном эксперименте при морфологическом и гистологическом исследованиях сердца, почек, печени и легких не было выявлено зон ишемии, тромбоэмболии или кровоизлияний.

4.7 Резюме

Результаты, полученные в ходе проведения испытаний *in vivo* и *in vitro* аппарата вспомогательного кровообращения на базе насоса дискового типа, позволяют сделать вывод о высоком уровне надежности и безопасности устройства. Ни один летальный случай в экспериментах с животными не был связан с остановкой или поломкой насоса. В ходе проведения экспериментальных испытаний были подтверждены ранее полученные результаты гидродинамического анализа потока. На основе полученных знаний насосы дискового типа могут быть рекомендованы к проведению полноразмерных доклинических испытаний.

ГЛАВА V. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Отсутствие метода лечения сопоставимого по эффективности пересадке донорского человеческого сердца, несмотря на более чем полувековой период разработки различных устройств вспомогательного кровообращения, определяют актуальность данного исследования [22]. Год от года возрастающая потребность и, вместе с тем, увеличивающийся дефицит донорских органов формируют негативную тенденцию выживаемости реципиентов в листе ожидания [69]. Двухэтапный подход к проведению трансплантации сердца через предварительную имплантацию устройств вспомогательного кровообращения, позволил значительно повысить шансы пациентов на выживание [89]. Почти 70% пациентов, получающих поддержку LVAD, переживают период ожидания донорского органа, а в случае имплантации последних генераций устройств число пациентов увеличивается до 79% [90,91].

Однако, по-прежнему, имплантация аппаратов механической поддержки кровообращения связана с риском развития множества осложнений [9]. Анализ результатов работ предшественников, позволил сформулировать перечень основных проблем, решение которых может вывести имплантируемые устройства поддержки кровообращения на качественно новый уровень [14,92–97].

Основываясь на опубликованных работах, посвященных созданию моделей дисковых насосов для перекачивания крови, была разработана конструкция нового устройства, основанного на принципе работы турбины Тесла. Стендовые испытания разработанной модели дискового насоса доказали значительные преимущества новой конструкции и возможность развивать производительность 5-7 л/мин при 2500-3000- об/мин. Учитывая тот факт, что расчетный срок службы устройств, реализуемых подшипниковую систему опоры ротора, составляет 1-2 года, при 9000-15000

об/мин, разрабатываемый насос сможет функционировать минимум в два раза дольше за счет низкой частоты оборотов ротора без потери эффективной производительности [98]. Важно отметить, что в ходе предварительных испытаний разработанного кремний-углеродного покрытия состава а-С:H:SiO_x, была доказана возможность придания уникальных эксплуатационных свойств материалам [99]. Отсюда следует, что нанесение а-С:H:SiO_x покрытия способно значительно уменьшить скорость износа наиболее нагруженных узлов системы опоры ротора [100].

Однако, одним из главных условий безопасного перекачивания крови устройствами вспомогательного кровообращения является максимально бережное отношение к форменным элементам крови, главным образом эритроцитам [27,101–103]. В работах Jennifer A. C. et al., было показано, что двухлетняя выживаемость после имплантации УВК составила $20 \pm 7,6\%$ в группе пациентов с обнаруженным гемолизом по сравнению с $73 \pm 4,9\%$ в группе без гемолиза, определяемого согласно критериям INTERMAC ($p < 0,001$) [104].

В нормальных условиях естественный эритродиэрез происходит внутри клеток системы мононуклеарных фагоцитов благодаря чему организму удается минимизировать попадание продуктов разрушения эритроцитов в плазму крови [105,106]. Однако, при достижении гемолитического порога сдвиговой деформации (более 150-200 Па), в участках контура, имеющих высокие линейные скорости потока с нарушением ламинарного движения, происходит механическая травма мембран эритроцитов, сопровождающаяся выходом гемоглобина в плазму [107–109].

Способность эритроцитов сохранять свою целостность в условиях экстремальной сдвиговой деформации зависит от стабильности их мембраны, которая определяется состоянием белкового цитоскелета и структурой липидного матрикса цитолеммы [110]. Известно, что при высоком напряжении сдвига в липидном бислое мембраны эритроцитов формируются

участки пониженной плотности упаковки фосфолипидов, через которые в больших количествах поступает Ca^{2+} (деформационный стресс), взаимодействующий с кальмодулином, что обеспечивает аддуцинзависимое включение двух дополнительных молекул спектрина в спектрин-актиновый комплекс. В итоге увеличивается сродство белков цитоскелета друг к другу и нарастает стабильность мембраны на фоне увеличения вязкости внутриклеточной среды вследствие открытия Ca^{2+} -зависимых K^+ -каналов, что обеспечивает сохранение целостности клеток в условиях турбулентного потока крови [111]. Однако, данный механизм способен реализоваться только до достижения порога сублетальных повреждений эритроцитов и уровне сдвиговой деформации до 43 Па [112]. В исследованиях Ashwin K.R. et al., из 100 пациентов с имплантированным УВК у 18 был обнаружен гемолиз, повышенное содержание ЛДГ и билирубина, что сопровождалось значительным увеличением смертности через год после имплантации [113].

В ходе исследований разработанной модели насоса максимальное значение сдвиговой деформации составило 70 Па, что говорит о безопасности реализуемой насосом гемодинамики для форменных элементов крови. Данный факт был доказан в ходе проведения стендовых испытаний на гемолиз. В результате шестичасовых испытаний средний уровень свободного гемоглобина в 5 экспериментах составил $0,07 \pm 0,02$ г/л, при том, что согласно международному протоколу испытаний ASTM F1841, максимальный порог безопасности составляет 0,4 г/л.

Помимо характера гемодинамики на степень травмы эритроцитов и риска развития тромбозных осложнений большое влияние оказывает характер материала, непосредственно контактирующего с кровью [62,114]. Вопрос адаптации различных материалов к биологическим средам, особенно крови, уже многие годы остается открытым. Несмотря на то, что титан марки ВТ6(с) полностью удовлетворяет техническим требованиям, поверхность этого материала после прокатки имеет шероховатую

поверхность, которая практически не поддается механической шлифовке и полировке. Очевидно, что подобный характер поверхности в значительной степени повышает риск тромбообразования и развития тромбоэмболических осложнений. Решением, позволившим в более чем 3 раза снизить шероховатость поверхности титановых образцов, стала обработка с помощью низкоэнергетического сильноточного электронного пучка [77].

Проведенные тесты по изучению адгезии тромбоцитов показали статистически значимое снижение числа тромбоцитов, адгезированных на поверхности образцов, обработанных с помощью низкоэнергетического сильноточного электронного пучка. Важно отметить, что взаимодействие крови с имплантируемыми материалами в основном зависит от их поверхностных свойств, которые играют непосредственную роль в различных постимплантационных биологических реакциях включая адсорбцию белка, пролиферацию клеток и отложение различных солей [115,116].

Одним из возможных решений проблемы биосовместимости является нанесение алмазоподобных (DLC) углеродных покрытий [117,118]. Пленки из алмазоподобного углерода являются потенциально биосовместимым материалом из-за их химической инертности и превосходных механических свойств [119]. Предыдущие исследования показали, что алмазоподобные покрытия, благодаря оптимальному соотношению sp^3/sp^2 гибридизированных атомов углерода, обладают достаточно хорошей гемосовместимостью [120,121]. Более того, было доказано, что такие важные свойства, как клеточная пролиферация и антибактериальные свойства могут быть изменены легированием DLC пленок различными элементами [115]. Так, по данным D. Vociaga et al. увеличение концентрации кремния в DLC пленках подавляет адгезию тромбоцитов и снижает уровень их активации [122].

С целью улучшения гемосовместимости разработанного дискового насоса впервые было использовано нанесение $a\text{-C:H:SiO}_x$ пленок методом плазмохимического осаждения. В результате нанесения $a\text{-C:H:SiO}_x$ покрытия на поверхность титановых образцов, обработанных электронным пучком, удалось добиться минимальной агрегационной активности тромбоцитов и, как следствие, наименьшей тромбогенной активности поверхности. Однако, главным фактором развития тромбообразования в устройствах вспомогательного кровообращения является нарушения ламинарности потока и наличие, так называемых, застойных зон [123].

В ходе гидродинамического анализа потока в дисковом насосе HeartElectro v4 было выявлено наличие зоны высокого риска тромбообразования - наименьшей скорости потока (0,02 м/с) в области нижнего тарельчатого диска. Эти данные в последующем были подтверждены в ходе проведения острых и хронических экспериментов на животных. В результате проведения имплантаций дискового насоса с длительным периодом наблюдения практически во всех экспериментах наблюдалось формирование тромба в основании полости насоса вокруг оси ротора. Данное явление было связано с минимальной скоростью потока в этой зоне и застоём крови, а также основной проблемой подшипниковой системы фиксации ротора – повышенной температурой в области трения оси.

Общеизвестно, что одним из критических узлов УВК второго поколения является подшипник скольжения, обеспечивающий фиксацию и вращение ротора. К этому участку фиксации предъявляются особые требования надежности, способность рассеивать образующееся в ходе трения тепло, а также инертность при взаимодействии с кровью. Однако, несмотря на многочисленные попытки в адаптации работы этой части насоса в специфических условиях крови большинство проблем (тромбоз, поломка, истощение прочностного ресурса) так и не были решены [124].

По-видимому, решением проблемы формирования застойной зоны в основании насоса могут быть установка рассекателя, способствующего постоянному обновлению протекающей крови, а также переход от подшипниковой системы крепления ротора к магнитно-гидродинамическому подвесу для обеспечения полной омываемости деталей насоса. Однако, важно отметить, что, несмотря, на риск формирования тромба вокруг оси ротора, ни в одном случае не было зафиксировано тромбоэмболического синдрома. Также, ни в одном эксперименте не было зафиксировано случаев сбоя или отказа в работе насоса и системы управления.

В ходе проведения как острых, так и субхронических экспериментов была выбрана простая схема поддержания гипокоагуляции за счет непрерывной инфузии гепарина. Несмотря на разработку множества протоколов антикоагуляции после имплантации УВК в клинической практике, тромбоэмболический синдром по-прежнему остаётся одной из основных причин смерти пациентов, находящихся на вспомогательной поддержке кровообращения [125–127].

По данным Yamana et al. не было обнаружено признаков тромбоэмболизма как при макро- так и при микроскопии внутренних органов телят в случае применения или отказа от антикоагулянтной терапии в постимплантационном периоде, единственным отличием было большее число тромбоцитов у животных, не получавших антикоагулянты [126].

Несмотря на то, что телята являются наиболее часто используемой моделью животных для проведения доклинических испытаний УВК они обладают рядом отличительных особенностей системы гемостаза [128,129]. В связи с этим некоторые авторы, такие как Rao et al., изучая эффекты применения антиагрегантов на бычьи тромбоциты даже заключили, что данный вид животных не может быть использован для оценки тромбогенности имплантов и устройств механической поддержки кровообращения [130].

Однако, позднее Mueller et al. в ходе исследования изменения АСТ и АЧТВ после введения гепарина пришел к выводу, что несмотря на большую схожесть в изменении этих параметров в ответ на антикоагулянтную терапию у свиней и человека результаты гипотромбогенности исследуемых устройств на телятах могут быть безопасно экстраполированы на человека [131].

Принципиальную возможность применения нефракционированного гепарина в виде постоянной инфузии для поддержания АСТ в 1,5-2 раза выше нормы показал Hendry et al. в серии экспериментов по имплантации УВК телятам сроком от 13 до 92 дней (в среднем 48 дней) [132]. Более длительно данную схему антикоагуляции применял Weiss et al. в течении 244 дней наблюдения после имплантации УВК теленку [133].

Суммируя вышесказанное, несмотря на данные успешных экспериментов имплантации УВК (CorAide) телятам в Кливлендской клиники в течении 95 дней и отказе от антикоагуляции нами было принято решение применить схему непрерывной инфузии нефракционированного гепарина для поддержания АСТ на уровне 180-250 сек [134].

Данная схема была успешно реализована в ходе субхронических экспериментов, однако, каждый раз отмечался высокий темп дренажных потерь и как следствие гипопротейнемия в последующие дни. Отсутствие в крови биохимических маркеров тромбоза (повышенный уровень ЛДГ, свободного гемоглобина и билирубина [135]) и данные гистологических исследований внутренних органов позволили сделать вывод о достижении стабильного состояния гипокоагуляции и отсутствия тромбоэмболической опасности. Однако, очевидно была доказана необходимость в переходе к бесконтактным способам фиксации ротора, поскольку ни методы терапии, ни принцип формирования потока не способны исключить выделение тепла в результате трения движущихся частей подшипника.

Результаты, полученные в ходе экспериментальных исследований важны, так как демонстрируют перспективы создания новой модели аппарата механической поддержки кровообращения на основе насоса вязкого трения. Разработанная модель была подвергнута тщательному анализу параметров гемодинамики и технико-биологических свойств. Проведенный комплекс медико-биологических испытаний позволил выявить недостатки модели дискового насоса HeartElectro v4 и сформулировать критерии для последующей модернизации разработанной версии насоса.

ОГРАНИЧЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ

К ограничениям данного исследования относятся: малый объем выборки, сравнение полученных результатов с литературными данными, проводимых ранее исследований, короткий срок наблюдения, не позволяющий сделать вывод об отдаленных рисках развития осложнений и безопасности устройства.

ВЫВОДЫ

1. Опытный образец насоса вязкого трения способен развивать производительность 5-7 л/мин при минимальном числе оборотов ротора (2500-3000 об/мин) и давлении в отточной магистрали 100 мм.рт.ст..

2. Разработанная модель дискового насоса не вызывает клинически значимую травму эритроцитов крови (средний уровень свободного гемоглобина составил $0,07 \pm 0,02$ г/л в ходе 6-часовых стендовых испытаний).

3. Опытный образец УВК на базе насоса дискового типа позволяет эффективно и безопасно осуществлять длительную механическую поддержку кровообращения в живом организме по данным серии острых и субхронических экспериментов.

4. Внутренняя поверхность дискового насоса, модифицированная а-С:Н:SiO_x покрытием, обладает низкими цитотоксическими и тромбогенными свойствами.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Опытный образец насоса вязкого трения может быть использован в качестве перекачивающего блока устройств вспомогательной поддержки кровообращения.

2. Разработанная модель устройства механической поддержки кровообращения может быть рекомендована для проведения лабораторных работ по изучению влияния на параметры гомеостаза.

3. Технология модификации поверхности а-С:Н:SiO_x покрытием может быть использована с целью снижения тромбогенности.

БЛАГОДАРНОСТИ

Автор выражает благодарность Чернявскому А.М., под руководством которого была выполнена данная диссертационная работа.

Автор признателен Сергеевичеву Д.С., Зыкову И.С., Головину А.М., Головиной К.О., Рузматову Т.М., Пак С.В., Альсову С.А., Гренадерову А.С., Титову А.Т., Повещенко О.В., Суровцевой М.А., Васильевой М.Б., Русаковой Я.Л., Костиной Р.Н., Фомичеву А.В., Медведеву А.Е., Фомину В.М., Приходько Ю.М., внесших неоценимый вклад в разработку модели устройства, организацию и проведение экспериментальных исследований.

Автор выражает слова особой благодарности Хвану Д.С., Смирнову Ю.В., Жульковой О.А. за поддержку и помощь в редакции диссертационной работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Bleumink, G.S. Quantifying the heart failure epidemic: Prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure - The Rotterdam Study / Bleumink, G.S., Knetsch, A.M., Sturkenboom, M.C., Straus, S.M., Hofman, A., Deckers, J.W., Stricker, B.H.C // *European heart journal*. – 2004. – Т. 25. – №. 18. – С. 1614-1619.
2. Palano, F. The progression from hypertension to congestive heart failure / Palano, F., Paneni, F., Sciarretta, S., Tocci, G., Volpe, M. // *Recenti progressi in medicina*. – 2011. – Т. 102. – №. 12. – С. 461-467.
3. Fox, K.F. Coronary artery disease as the cause of incident heart failure in the population / Fox, K.F., Cowie, M.R., Wood, D.A., Coats, A.J.S., Gibbs, J.S.R., Underwood, S.R., Sutton, G.C. // *European heart journal*. – 2001. – Т. 22. – №. 3. – С. 228-236.
4. Heidenreich, P.A. Forecasting the impact of heart failure in the united states a policy statement from the american heart association / Heidenreich, P.A., Albert, N. M., Allen, L.A., Bluemke, D.A., Butler, J., Fonarow, G.C., Trogon, J.G. // *Circulation: Heart Failure*. – 2013. – Т. 6. – №. 3. – С. 606-619.
5. Mamas, M.A. Do patients have worse outcomes in heart failure than in cancer? A primary care-based cohort study with 10-year follow-up in Scotland / Mamas, M.A., Sperrin, M., Watson, M.C., Coutts, A., Wilde, K., Burton, C., Myint, P.K. // *European journal of heart failure*. – 2017. – Т. 19. – №. 9. – С. 1095-1104.
6. Готье, С. В. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2017 году. X сообщение регистра Российского трансплантологического общества / Готье, С.В., Хомяков С.М. // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. – 2018. – Т. 20. – №. 2. – С. 6-28.
7. Kirklin, J.K. Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support (INTERMACS) analysis of pump thrombosis in the HeartMate II left ventricular assist device / Kirklin, J.K., Naftel, D.C., Kormos, R.L., Pagani, F.D., Myers, S. L., Stevenson, L.W., Miller, M.A. // *The Journal of Heart and Lung*

- Transplantation. – 2014. – T. 33. – №. 1. – C. 12-22.
8. Mehra, M.R. Two-Year Outcomes with a Magnetically Levitated Cardiac Pump in Heart Failure / Goldstein, D.J., Uriel, N., Cleveland Jr, J.C., Yuzefpolskaya, M., Salerno, C., Naka, Y. // *New England Journal of Medicine*. – 2018. – T. 378. – №. 15. – C. 1386-1395.
 9. Jorde, U.P. Results of the destination therapy post-food and drug administration approval study with a continuous flow left ventricular assist device: A prospective study using the INTERMACS registry (interagency registry for mechanically assisted circulatory support) / Jorde, U.P., Kushwaha, S.S., Tatroles, A. J., Naka, Y., Bhat, G., Long, J.W., HeartMate II Clinical Investigators. // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2014. – T. 63. – №. 17. – C. 1751-1757.
 10. Rossano, J.W. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twentieth Pediatric Heart Transplantation Report—2017 / Rossano, J.W., Cherikh, W.S., Chambers, D.C., Goldfarb, S., Khush, K., Kucheryavaya, A.Y. Stehlik, J. // *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. – 2017. – T. 36. – №. 10. – C. 1060-1069.
 11. Kirklin, J.K. Seventh INTERMACS annual report: 15,000 patients and counting / Kirklin, J.K., Naftel, D.C., Pagani, F.D., Kormos, R.L., Stevenson, L.W., Blume, E.D., Young, J.B. // *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. – 2015. – T. 34. – №. 12. – C. 1495-1504.
 12. Mehra, M.R. A Fully Magnetically Levitated Circulatory Pump for Advanced Heart Failure / Mehra, M.R., Naka, Y., Uriel, N., Goldstein, D.J., Cleveland Jr, J. C., Colombo, P.C., Salerno, C. // *New England journal of medicine*. – 2017. – T. 376. – №. 5. – C. 440-450.
 13. Khush, K. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-fifth Adult Heart Transplantation Report—2018; Focus Theme: Multiorgan Transplantation / Khush, K.K., Cherikh, W.S., Chambers, D.C., Goldfarb, S., Hayes, D., Kucheryavaya, A. Y., Stehlik, J. // *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. – 2018. – T. 37. –

№. 10. – С. 1155-1168.

14. Готье, С.В. Первый опыт клинического применения отечественного аппарата вспомогательного кровообращения на базе имплантируемого осевого насоса для двухэтапной трансплантации сердца / Готье, С.В., Иткин, Г.П., Шемакин, С.Ю., Сайтгареев, Р.Ш., Попцов, В.Н., Захаревич, В.М., Селищев, С.В. // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2014. – Т. 15. – №. 3. – С. 92-101.
15. Жульков, М.О. Исследование гемолитических свойств насоса дискового типа / Жульков, М.О., Головин, А.М., Головина, Е.О., Гренадеров, А.С., Фомичев, А.В., Альсов, С.А., Чернявский, А.М. // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2020. – Т. 24. – №. 1.
16. Жульков, М.О. Первый опыт имплантации аппарата механической поддержки кровообращения на основе насоса дискового типа в остром эксперименте / Жульков, М.О., Головин, А.М., Головина, Е.О., Гренадеров, А.С., Фомичев, А.В., Альсов, С.А., Чернявский, А.М. // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2020. – Т. 22. – №. 2. – С. 113-116.
17. Иткин, Г.П. Устройства для вспомогательного кровообращения: прошлое, настоящее и будущее неппульсирующих насосов / Иткин, Г.П. // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2014. – Т. 11. – №. 3. – С. 81-87.
18. Itkin, G.P. Mechanical circulatory support: problems, solutions and new directions / Itkin G.P. // Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs. – 2014. – Т. 16. – №. 3. – С. 76-84.
19. Khalilulin, T.A. Special aspects of implantation of a heart pump support system AVK-N as a «bridge» to heart transplantation / Khalilulin, T.A., Zacharevich, V.M., Poptsov, V.N., Itkin, G.P., Shevchenko, A.O., Saitgareev, R.S., Gautier, S.V. // Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs. – 2018. – Т. 20. – №. 1. – С. 13-22.

20. Podergajs, M. The tesla turbine / Podergajs M. // University of Ljubljana. – 2011. – С. 1-15.
21. Sapiano, M.R.P. Impact of US Public Health Service increased risk deceased donor designation on organ utilization / Sapiano, M.R., Jones, J.M., Bowman, J., Levi, M.E., Basavaraju, S.V. // American Journal of Transplantation. – 2019. – Т. 19. – №. 9. – С. 2560-2569.
22. Messer, S. Normothermic donor heart perfusion: current clinical experience and the future / Messer, S., Ardehali, A., Tsui, S. // Transplant International. – 2015. – Т. 28. – №. 6. – С. 634-642.
23. Kim, S.J. Organ donation and transplantation in Canada: insights from the Canadian Organ Replacement Register / Kim, S.J., Fenton, S.S., Kappel, J., Moist, L.M., Klarenbach, S.W., Samuel, S.M., Gill, J.S. // Canadian journal of kidney health and disease. – 2014. – Т. 1. – С. 31.
24. Kirklin, J.K. The fourth INTERMACS annual report: 4,000 implants and counting / Kirklin, J.K., Naftel, D.C., Kormos, R.L., Stevenson, L.W., Pagani, F.D., Miller, M.A., Young, J.B. // The Journal of Heart and Lung Transplantation. – 2012. – Т. 31. – №. 2. – С. 117-126.
25. Петухов, Д.С. Развитие аппаратов вспомогательного кровообращения левого желудочка сердца как наиболее эффективный способ лечения острой сердечной недостаточности / Петухов, Д.С., Селищев, С.В., Тельшев, Д.В. // Медицинская техника. – 2014. – №. 6. – С. 37.
26. Yusen, R.D. The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: thirty-third adult lung and heart–lung transplant report—2016; focus theme: primary diagnostic indications for transplant / Yusen, R.D., Edwards, L.B., Dipchand, A.I., Goldfarb, S.B., Kucheryavaya, A.Y., Levvey, B.J., Stehlik, J. // The Journal of Heart and Lung Transplantation. – 2016. – Т. 35. – №. 10. – С. 1170-1184.
27. Иткин, Г.П. Особенности длительной механической поддержки кровообращения с помощью насосов непрерывного потока / Иткин, Г.П.,

- Шохина, Е.Г., Шемакин, С.Ю., Попцов, В.Н., Шумаков, Д.В., Готье, С.В. // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2014. – Т. 14. – №. 2. – С. 110-115.
28. Иткин, Г.П. Применение вспомогательных насосов для восстановления функции миокарда у пациентов с хронической сердечной недостаточностью / Иткин, Г.П., Трухманов, С.Б., Шемакин, С.Ю., Попцов, В.Н., Шумаков, Д.В., Готье, С.В. // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2014. – Т. 13. – №. 3. – С. 82-86.
29. Sethia, B. Ventricular assist devices / Sethia B. // British Medical Journal (Clinical research ed.). – 1986. – Т. 292. – №. 6522. – С. 763.
30. Ponikowski, P. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC / Ponikowski, P., Voors, A.A., Anker, S.D., Bueno, H., Cleland, J.G., Coats, A.J., Van Der Meer, P. // European heart journal. – 2016. – Т. 37. – №. 27. – С. 2129-2200.
31. Мальгичев, В.А. Подшипниковые узлы осевого насоса крови. Конструктивные и триботехнические особенности / Мальгичев, В.А., Невзоров, А.М., Селищев, С.В., Иткин, Г.П. // Медицинская техника. – 2010. – №. 6. – С. 264.
32. Hanke, J.S. First experiences with HeartMate 3 follow-up and adverse events / Hanke, J.S., Dogan, G., Rojas, S.V., Zoch, A., Feldmann, C., Deniz, E., Schmitto, J.D. // The Journal of thoracic and cardiovascular surgery. – 2017. – Т. 154. – №. 1. – С. 173-178.
33. Hanke, J.S. First series of left ventricular assist device exchanges to HeartMate 3 / Hanke, J.S., Rojas, S.V., Dogan, G., Feldmann, C., Beckmann, E., Deniz, E., Schmitto, J.D. // European Journal of Cardio-Thoracic Surgery. – 2017. – Т. 51. – №. 5. – С. 887-892.

34. Alvarez, J. HeartMate 3—a “Step” in the right direction / Alvarez, J., Rao, V. // *Journal of thoracic disease*. – 2017. – T. 9. – №. 5. – C. E457.
35. Nojiir, C. Terumo Implantable Left Ventricular Assist System: Results of Long-Term Animal Study / Nojiir, C., Kijima, T., Maekawa, J., Horiuchi, K., Kido, T., Sugiyama, T., Akutsu, T. // *ASAIO journal*. – 2000. – T. 46. – №. 1. – C. 117-122.
36. Slaughter, M.S. Advanced heart failure treated with continuous-flow left ventricular assist device / Slaughter, M.S., Rogers, J.G., Milano, C.A., Russell, S. D., Conte, J.V., Feldman, D., Frazier, O.H. // *New England Journal of Medicine*. – 2009. – T. 361. – №. 23. – C. 2241-2251.
37. Pagani, F.D. Extended mechanical circulatory support with a continuous-flow rotary left ventricular assist device / Pagani, F.D., Miller, L.W., Russell, S.D., Aaronson, K.D., John, R., Boyle, A.J., HeartMate II Investigators†. // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2009. – T. 54. – №. 4. – C. 312-321.
38. Schima, H. The Vienna implantable centrifugal blood pump / Schima, H., Trubel, W., Wieselthalerxy, G., Schmidt, C., Müller, M.R., Siegl, H., Wolner, E. // *Artificial organs*. – 1994. – T. 18. – №. 7. – C. 500-505.
39. Shomura, Y. Clinical experience with the Nikkiso centrifugal pump / Shomura, Y., Shimono, T., Onoda, K., Hioki, I., Tenpaku, H., Maze, Y., Yada, I. // *Artificial organs*. – 1996. – T. 20. – №. 5. – C. 711-714.
40. Hoshi, H. Third- generation blood pumps with mechanical noncontact magnetic bearings / Hoshi, H., Shinshi, T., Takatani, S. // *Artificial organs*. – 2006. – T. 30. – №. 5. – C. 324-338.
41. De Robertis, F. Clinical performance with the Levitronix Centrimag short-term ventricular assist device / De Robertis, F., Birks, E.J., Rogers, P., Dreyfus, G., Pepper, J.R., Khaghani, A. // *The Journal of heart and lung transplantation*. – 2006. – T. 25. – №. 2. – C. 181-186.
42. Griffith, K. First American experience with the Terumo DuraHeart™ left ventricular assist system / Griffith, K., Jenkins E., Pagani F. D. // *Perfusion*. – 2009. – T. 24. – №. 2. – C. 83-89.

43. Onuma, H. Novel maglev pump with a combined magnetic bearing / Onuma, H., Murakami M., Masuzawa T. // *Asaio Journal*. – 2005. – T. 51. – №. 1. – C. 50-55.
44. Tuzun, E. Preclinical testing of the Levitronix UltraMag pediatric cardiac assist device in a lamb model / Tuzun, E., Harms, K., Liu, D., Dasse, K.A., Conger, J. L., Richardson, J.S., Radovancevic, B. // *Asaio Journal*. – 2007. – T. 53. – №. 3. – C. 392-396.
45. Locke, D.H. Testing of a centrifugal blood pump with a high efficiency hybrid magnetic bearing / Locke, D.H., Swanson, E.S., Walton, J.F., Willis, J.P., Heshmat, H. // *Asaio Journal*. – 2003. – T. 49. – №. 6. – C. 737-743.
46. Bearnson, G.B. HeartQuest ventricular assist device magnetically levitated centrifugal blood pump / Bearnson, G.B., Jacobs, G.B., Kirk, J., Khanwilkar, P.S., Nelson, K.E., Long, J.W. // *Artificial Organs*. – 2006. – T. 30. – №. 5. – C. 339-346.
47. Krabatsch, T. Heartmate 3 fully magnetically levitated left ventricular assist device for the treatment of advanced heart failure—1 year results from the Ce mark trial / Krabatsch, T., Netuka, I., Schmitto, J.D., Zimpfer, D., Garbade, J., Rao, V., Pya, Y. // *Journal of cardiothoracic surgery*. – 2017. – T. 12. – №. 1. – C. 1-8.
48. Nosé, Y. Development of rotary blood pump technology: past, present, and future / Nosé, Y., Yoshikawa, M., Murabayashi, S., Takano, T. // *Artificial organs*. – 2000. – T. 24. – №. 6. – C. 412-420.
49. Comparison of Delphin and BioMedicus pumps - PubMed [Electronic resource]. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2147557/>(accessed: 08.01.2021).
50. Watanabe, N. Simulation of the BP- 80 blood pump / Watanabe, N., Karsak, O., Neudel, F., Kink, T., Apel, J., Fujimoto, T., Takatani, S. // *Artificial organs*. – 2001. – T. 25. – №. 9. – C. 733-739.
51. Weber, N. Hemocompatibility of heparin-coated surfaces and the role of selective plasma protein adsorption / Weber, N., Wendel H. P., Ziemer G. // *Biomaterials*. – 2002. – T. 23. – №. 2. – C. 429-439.
52. Kawahito, K. Platelet Activation in the Gyro C1E3 Centrifugal Pump: Comparison

- with the Terumo Capiox and the Nikkiso HPM- 15 / Kawahito, K., Adachi H., Ino T. // *Artificial organs*. – 2000. – T. 24. – №. 11. – C. 889-892.
53. Nishida, H. Clinical evaluation of pulsatile flow mode of Terumo Capiox centrifugal pump / Nishida, H., Uesugi, H., Nishinaka, T., Uwabe, K., Aomi, S., Endo, M., Akutsu, T. // *Artificial organs*. – 1997. – T. 21. – №. 7. – C. 816-821.
54. Horton, S. Experience with the Jostra Rotaflow and QuadroxD oxygenator for ECMO / Horton, S., Thuys, C., Bennett, M., Augustin, S., Rosenberg, M., Brizard, C. // *Perfusion*. – 2004. – T. 19. – №. 1. – C. 17-23.
55. Orime, Y. Jostra Rota Flow RF- 30 Pump System: A New Centrifugal Blood Pump for Cardiopulmonary Bypass / Orime, Y., Shiono, M., Yagi, S., Yamamoto, T., Okumura, H., Nakata, K. I., Suzuki, M. // *Artificial organs*. – 2000. – T. 24. – №. 6. – C. 437-441.
56. Sobieski, M.A. Blood trauma testing of CentriMag and RotaFlow centrifugal flow devices: a pilot study / Sobieski, M.A., Giridharan, G.A., Ising, M., Koenig, S.C., Slaughter, M.S. // *Artificial organs*. – 2012. – T. 36. – №. 8. – C. 677-682.
57. Shuhaiber, J.H. The influence of preoperative use of ventricular assist devices on survival after heart transplantation: propensity score matched analysis / Shuhaiber, J.H., Hur K., Gibbons R. // *Bmj*. – 2010. – T. 340.
58. Loforte, A. Mechanical circulatory support in advanced heart failure: single-center experience / Loforte, A., Montalto, A., Della Monica, P.L., Lappa, A., Contento, C., Menichetti, A., Musumeci, F. // *Transplantation proceedings*. – Elsevier, 2014. – T. 46. – №. 5. – C. 1476-1480.
59. Nelson McMillan, K. Heartware ventricular assist device implantation for pediatric heart failure—a single center approach / Nelson McMillan, K., Hibino, N., Brown, E.E., Wadia, R., Hunt, E.A., Marshall, C., Vricella, L.A. // *Artificial organs*. – 2019. – T. 43. – №. 1. – C. 21-29.
60. Bourque, K. HeartMate III: pump design for a centrifugal LVAD with a magnetically levitated rotor / Bourque, K., Gernes, D.B., Loree, H.M., Richardson, J.S., Poirier, V.L., Barletta, N., Litwak, P. // *ASAIO journal*. – 2001. – T. 47. – №.

4. – С. 401-405.
61. Loree, H.M. The Heartmate III: design and in vivo studies of a maglev centrifugal left ventricular assist device / Loree, H.M., Bourque, K., Gernes, D.B., Richardson, J.S., Poirier, V.L., Barletta, N., Litwak, P. // *Artificial organs*. – 2001. – Т. 25. – №. 5. – С. 386-391.
62. Жульков, М.О. Исследование реакции тромбоцитов на аС: Н: SiOx покрытие, полученное методом плазмохимического осаждения с использованием импульсного биполярного смещения / Жульков, М.О., Гренадёр, А.С., Корнеев, Д.С., Агаева, Х.А., Чернявский, А.М., Хлусов, И.А. // *Бюллетень сибирской медицины*. – 2020. – Т. 19. – №. 3. – С. 15-21.
63. Lemons, J.E. Introduction: Properties of Materials: The Palette of the Biomaterials Engineer / Lemons J.E. // *Biomaterials Science*. – Academic Press, 2013. – С. 5.
64. Poirier, V.L. Worldwide Experience With the TCI HeartMate® System: Issues and Future Perspective / Poirier V.L. // *The Thoracic and Cardiovascular Surgeon*. – 1999. – Т. 47. – №. S 2. – С. 316-320.
65. Dowling, R.D. Initial experience with the AbioCor implantable replacement heart system / Dowling, R.D., Gray Jr, L.A., Etoch, S.W., Laks, H., Marelli, D., Samuels, L., Frazier, O.H. // *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. – 2004. – Т. 127. – №. 1. – С. 131-141.
66. Sun, B.C. 100 long-term implantable left ventricular assist devices: the Columbia Presbyterian interim experience / Sun, B.C., Catanese, K.A., Spanier, T.B., Flannery, M.R., Gardocki, M.T., Marcus, L.S., Oz, M.C. // *The Annals of thoracic surgery*. – 1999. – Т. 68. – №. 2. – С. 688-694.
67. Медведев, А.Е. Двухфазная модель течения крови / Медведев А.Е. // *Российский журнал биомеханики*. – 2013. – №. 4.
68. Izraelev, V.A passively-suspended Tesla pump left ventricular assist device / Izraelev, V., Weiss, W.J., Fritz, B., Newswanger, R.K., Paterson, E.G., Snyder, A., Rosenberg, G. // *ASAIO journal (American Society for Artificial Internal Organs: 1992)*. – 2009. – Т. 55. – №. 6. – С. 556..

69. Чернявский, А.М. Перспективы использования дискового насоса для механической поддержки кровообращения в кардиохирургической практике (обзорная статья) / Чернявский, А.М., Фомичев, А.В., Рузматов, Т.М., Медведев, А.Е., Приходько, Ю.М., Фомин, В.М., Чехов, В.П. // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2016. – Т. 18. – №. 3. – С. 68-73..
70. Mille, G.E. A preliminary flow visualization study in a multiple disk centrifugal artificial ventricle / Miller, G.E., Madigan M., Fink R. // Artificial Organs. – 1995. – Т. 19. – №. 7. – С. 680-684.
71. Медведев, А.Е. Двухфазная модель течения крови в крупных и мелких кровеносных сосудах / Медведев А.Е. // Математическая биология и биоинформатика. – 2011. – Т. 6. – №. 2. – С. 228-249.
72. Medvedev, A.E. Two-phase blood-flow model in large and small vessels / Medvedev A.E., Fomin V.M. // Doklady Physics. – SP MAIK Nauka/Interperiodica, 2011. – Т. 56. – №. 12. – С. 610-613.
73. Miller, G.E. Analysis of optimal design configurations for a multiple disk centrifugal blood pump / Miller, G.E., Fink R. // Artificial Organs. – 1999. – Т. 23. – №. 6. – С. 559-565.
74. Medvitz, R.B. Computational fluid dynamics design and analysis of a passively suspended Tesla pump left ventricular assist device / Medvitz, R.B., Boger, D.A., Izraelev, V., Rosenberg, G., Paterson, E.G. // Artificial organs. – 2011. – Т. 35. – №. 5. – С. 522-533.
75. Guha, A. The fluid dynamics of the rotating flow in a Tesla disc turbine / Sengupta S. // European Journal of Mechanics-B/Fluids. – 2013. – Т. 37. – С. 112-123.
76. Колобов, Ю.Р. Структура, механические и электрохимические свойства ультрамелкозернистого титана / Колобов, Ю.Р., Кашин, О.А., Сагымбаев, Е.Е., Дударев, Е.Ф., Бушнев, Л.С., Грабовецкая, Г.П., Столяров, В.В. // Изв. вузов. Физика. – 2000. – №. 1. – С. 77-85.
77. Grenadyorov, A.S. Modifying the surface of a titanium alloy with an electron

- beam and aC: H: SiO_x coating deposition to reduce hemolysis in cardiac assist devices / Grenadyorov, A.S., Solovyev, A.A., Oskomov, K.V., Onischenko, S.A., Chernyavskiy, A.M., Zhulkov, M.O., Kaichev, V.V. // *Surface and Coatings Technology*. – 2020. – Т. 381. – С. 125113.
78. Гренадеров, А.С. Формирование а-C: Н: SiO_x плёнок методом плазмохимического осаждения : дис. ... канд. мед. наук : 01.04.04 / Гренадеров Александр Сергеевич. - Т., 2018. - 36 с.
79. Grenadyorov, A.S. Enhancement of the adhesive strength of antithrombogenic and hemocompatible aC: H: SiO_x films to polypropylene / Grenadyorov, A.S., Solovyev, A.A., Ivanova, N.M., Zhulkov, M.O., Chernyavskiy, A.M., Malashchenko, V.V., Khlusov, I. A. // *Surface and Coatings Technology*. – 2020. – Т. 399. – С. 126132.
80. Grenadyorov, A.S. Effect of substrate bias and substrate/plasma generator distance on properties of aC: H: SiO_x films synthesized by PACVD / Grenadyorov, A.S., Solovyev, A.A., Oskomov, K.V., Rabotkin, S.V., Elgin, Y.I., Sypchenko, V.S., Ivanova, N.M. // *Thin Solid Films*. – 2019. – Т. 669. – С. 253-261.
81. Хватов, Б.Н. Выполнение измерений параметров шероховатости поверхности по ГОСТ 2789–73 при помощи проборов профильного метода: учеб. пособие / Хватов Б.Н. // Тамбов: ТГТУ. – 2006.
82. Lopes, F.S. Biomineralized diamond-like carbon films with incorporated titanium dioxide nanoparticles improved bioactivity properties and reduced biofilm formation / Lopes, F.S., Oliveira, J.R., Milani, J., Oliveira, L.D., Machado, J.P.B., Trava-Airoldi, V.J., Marciano, F.R. // *Materials Science and Engineering: C*. – 2017. – Т. 81. – С. 373-379..
83. Забозлаев, Ф.Г. Морфогистометрические показатели стромально-паренхиматозных взаимоотношений при старении организма / Забозлаев, Ф. Г., Сорокина А.В. // *Клиническая практика*. – 2011. – №. 2 (6).
84. Li, D. Hemolysis in a continuous-flow ventricular assist device with/without chamfer / Li, D., Wu, Q., Ji, J., Liu, S., Zhang, M., Zhang, Y. // *Advances in*

- Mechanical Engineering. – 2017. – Т. 9. – №. 4. – С. 1687814017697894.
85. A comparative anatomic and physiologic overview of the porcine heart - PubMed [Electronic resource]. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25255064/> (accessed: 08.01.2021).
86. Lunney, J.K. Advances in swine biomedical model genomics / Lunney, J.K. // International journal of biological sciences. – 2007. – Т. 3. – №. 3. – С. 179.
87. Solen, K.A. Markers of thromboembolization in a bovine ex vivo left ventricular assist device model / Solen, K.A., Mohammad, S.F., Burns, G.L., Pantalos, G.M., Kim, J., Peng, Y., Olsen, D.B. // ASAIO Journal (American Society for Artificial Internal Organs: 1992). – 1994. – Т. 40. – №. 3. – С. M602-8.
88. Шумаков, В.И. Искусственное сердце / Шумаков, В.И., Зимин, Н.К., Иткин, Г.П. - Москва : Наука, 1988. - 40 с.
89. Чернявский, А.М. Предикторы отдаленной летальности больных ишемической болезнью сердца с выраженной левожелудочковой дисфункцией / Чернявский, А.М., Ефремова, О.С., Рузматов, Т.М., Эфендиев, В.У. // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2015. – Т. 19. – №. 2.
90. Mehta, P.A. Improving survival in the 6 months after diagnosis of heart failure in the past decade: population-based data from the UK / Mehta, P.A., Dubrey, S.W., McIntyre, H.F., Walker, D.M., Hardman, S.M., Sutton, G.C., Cowie, M.R. // Heart. – 2009. – Т. 95. – №. 22. – С. 1851-1856.
91. Rogers, J.G. Intrapericardial left ventricular assist device for advanced heart failure / Rogers, J.G., Pagani, F.D., Tatroles, A.J., Bhat, G., Slaughter, M.S., Birks, E.J., Milano, C.A. // New England Journal of Medicine. – 2017. – Т. 376. – №. 5. – С. 451-460.
92. Невзорова, Н.А. Оценка качества стендовых испытаний осевого насоса для вспомогательного кровообращения / Невзорова, Н.А., Васильев В.А., Иткин Г.П. // Медицинская техника. – 2012. – №. 4. – С. 274.
93. Иткин, Г.П. Результаты экспериментальных исследований на телятах первого отечественного имплантируемого осевого насоса / Иткин, Г.П.,

- Шемакин, С.Ю., Шохина, Е.Г., Бурцев, В.И., Аврамов, П.В., Волкова, Е.А., Мальгичев, В.А. // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2014. – Т. 15. – №. 3. – С. 49-58.
94. Иткин, Г.П. Механизмы правожелудочковой недостаточности в условиях левожелудочкового вспомогательного кровообращения и методы бивентрикулярного обхода сердца / Иткин, Г.П., Попцов В.Н. // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2013. – Т. 15. – №. 4. – С. 126-135.
95. Готье, С.В. Длительная механическая поддержка кровообращения как альтернатива трансплантации сердца / Готье, С.В., Иткин, Г.П., Шевченко, А.О., Халилулин, Т.А., Козлов, В.А. // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2016. – Т. 18. – №. 3. – С. 128-136.
96. Готье, С.В. Оптимизация имплантируемого осевого насоса для повышения эффективности механической поддержки кровообращения / Готье, С.В., Кулешов, А.П., Ефимов, А.Е., Агапов, И.И., Иткин, Г.П. // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2017. – Т. 19. – №. 2. – С. 61-68.
97. Иткин, Г.П. Энергетика сокращения сердца в условиях механической поддержки кровообращения / Иткин, Г.П., Бучнев, А.С., Кулешов, А.П., Сырбу, А.И. // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2019. – Т. 21. – №. 5. – С. 130-130.
98. Парашин, В.Б. Биомеханика кровообращения: учебное пособие / Парашин, В.Б., Иткин Г.П.. - Москва : федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Московский государственный технический университет имени Н.Э. Баумана, 2005. – 224-224 сс.
99. Zavaleyev, V. The dependence of the structure and mechanical properties of thin Ta-C coatings deposited using electromagnetic venetian blind plasma filter on their thickness / Zavaleyev, V., Walkowicz, J., Kuznetsova, T., Zubar, T. // Thin Solid

- Films. – 2017. – Т. 638. – С. 153-158.
100. Ferreira, F. Hard and dense diamond like carbon coatings deposited by deep oscillations magnetron sputtering / Ferreira, F., Aijaz, A., Kubart, T., Cavaleiro, A., Oliveira, J. // *Surface and Coatings Technology*. – 2018. – Т. 336. – С. 92-98.
101. Березин, И.С. Стенд для испытаний центробежных насосов / Березин, И.С., Недовенчаный, А.В., Постовой, Е.В. // *Сб. научн. трудов. Вып.* – 2012. – С. 105-111.
102. Конышева, Е.Г. Результаты исследования на гемолиз новых имплантируемых центробежных насосов / Конышева, Е.Г., Иткин, Г.П., Дробышев, А.А., Романов, О.В. // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. – 2007. – №. 4. – С. 41-46.
103. Иткин, Г.П. Оценка эффективности обхода левого желудочка сердца / Иткин, Г.П., Носов М.С., Готье С.В. // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. – 2020. – Т. 22. – №. 5. – С. 123-123.
104. Cowger, J.A. Hemolysis: a harbinger of adverse outcome after left ventricular assist device implant / Cowger, J.A., Romano, M.A., Shah, P., Shah, N., Mehta, V., Haft, J. W., Pagani, F.D. // *The Journal of heart and lung transplantation*. – 2014. – Т. 33. – №. 1. – С. 35-43.
105. Зайчик, А.Ш. Патофизиология : Механизмы развития болезней и синдромов / Зайчик, А.Ш., Чурилов, Л.П. - 2-е изд., перераб. и доп. - М. : Элби, 2005. - 3 т.
106. Кассирский, И.А. Клиническая гематология / Кассирский, И.А., Алексеев, Г.А. - М. : Гос. изд-во мед. лит-ры, 1962.
107. Hansbro, S.D. Haemolysis during cardiopulmonary bypass: an in vivo comparison of standard roller pumps, nonocclusive roller pumps and centrifugal pumps / Hansbro, S.D., Sharpe, D.A., Catchpole, R., Welsh, K.R., Munsch, C.M., McGoldrick, J.P., Kay, P.H. // *Perfusion*. – 1999. – Т. 14. – №. 1. – С. 3-10.
108. Svenmarker, S. Red blood cell trauma during cardiopulmonary bypass: narrow pore filterability versus free haemoglobin / Svenmarker, S., Jansson, E.,

- Stenlund, H., Engström, K.G. // *Perfusion*. – 2000. – Т. 15. – №. 1. – С. 33-40.
109. Hemolysis in cardiac surgery patients undergoing cardiopulmonary bypass: a review in search of a treatment algorithm - PubMed [Electronic resource]. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19192755/> (accessed: 08.01.2021).
110. Новицкий, В.В. Молекулярные нарушения мембраны эритроцитов при патологии разного генеза являются типовой реакцией организма: контуры проблемы / Новицкий, В.В., Рязанцева, Н.В., Степовая, Е.А., Федорова, Т.С., Кравец, Е.Б., Иванов, В.В., Яковлева, Н.М. // *Бюллетень сибирской медицины*. – 2006. – Т. 5. – №. 2.
111. Васильева, Е.М. Биохимические особенности эритроцита. Влияние патологии (обзор литературы) / Васильева Е.М. // *Биомедицинская химия*. – 2005. – Т. 51. – №. 2. – С. 118-126.
112. Muravyov, A. Role Ca²⁺ in mechanisms of the red blood cells microrheological changes / Muravyov, A., Tikhomirova, I. // *Calcium Signaling*. – 2012. – С. 1017-1038.
113. Ravichandran, A.K. Hemolysis in left ventricular assist device: a retrospective analysis of outcomes / Ravichandran, A.K., Parker, J., Novak, E., Joseph, S.M., Schilling, J.D., Ewald, G.A., Silvestry, S. // *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. – 2014. – Т. 33. – №. 1. – С. 44-50.
114. Вашуркин, Д.В. Основные принципы создания имплантируемого осевого насоса для вспомогательного кровообращения / Вашуркин, Д.В., Иткин, Г.П., Конышева, Е.Г., Романов, О.В. // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. – 2008. – №. 6. – С. 40-44.
115. Hauert, R. A review of modified DLC coatings for biological applications / Hauert R. // *Diamond and related materials*. – 2003. – Т. 12. – №. 3-7. – С. 583-589.
116. Lackner, J.M. Diamond and diamond-like carbon coated surfaces as biomaterials / Lackner, J.M., Waldhauser, W. // *BHM Berg-und Hüttenmännische Monatshefte*. – 2010. – Т. 155. – №. 11. – С. 528-533.

117. Love, C.A. Diamond like carbon coatings for potential application in biological implants—a review / Love, C.A., Cook, R.B., Harvey, T.J., Dearnley, P.A., Wood, R.J.K. // *Tribology International*. – 2013. – Т. 63. – С. 141-150.
118. Roy, R.K. Biomedical applications of diamond- like carbon coatings: A review / Roy, R.K., Lee, K.R. // *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials: An Official Journal of The Society for Biomaterials, The Japanese Society for Biomaterials, and The Australian Society for Biomaterials and the Korean Society for Biomaterials*. – 2007. – Т. 83. – №. 1. – С. 72-84.
119. Rodil, S.E. Properties of carbon films and their biocompatibility using in-vitro tests / Rodil, S.E., Olivares, R., Arzate, H., Muhl, S. // *Diamond and Related Materials*. – 2003. – Т. 12. – №. 3-7. – С. 931-937.
120. Santos, M. Plasma-synthesised carbon-based coatings for cardiovascular applications / Santos, M., Bilek, M.M.M., Wise, S.G. // *Biosurface and Biotribology*. – 2015. – Т. 1. – №. 3. – С. 146-160.
121. Chu, P.K. Surface bioactivity of plasma implanted silicon and amorphous carbon / Chu P.K. // *Nuclear Science and Techniques*. – 2004. – Т. 15. – №. 3. – С. 144-154.
122. Bociaga, D. Surface characteristics and biological evaluation of Si-DLC coatings fabricated using magnetron sputtering method on Ti6Al7Nb substrate / Bociaga, D., Sobczyk-Guzenda, A., Komorowski, P., Balcerzak, J., Jastrzebski, K., Przybyszewska, K., Kaczmarek, A. // *Nanomaterials*. – 2019. – Т. 9. – №. 6. – С. 812.
123. Жульков, М.О. Методика проведения испытаний нового типа аппарата вспомогательного кровообращения на основе насоса вязкого трения / Жульков, М.О., Головин, А.М., Гренадеров, А.С., Цирихов, В.Р., Сабетов, А.К., Агаева, Х.А., Чернявский, А.М. // *Bulletin of Experimental & Clinical Surgery*. – 2020. – Т. 13. – №. 3.
124. Горшков-Кантакузен, В.А. О биомеханике кровообращения / Горшков-Кантакузен В.А // *Бюллетень науки и практики*. – 2016. – №. 6 (7).

125. Ochiai, Y. Cleveland Clinic CorAide blood pump circulatory support without anticoagulation / Ochiai, Y., Golding, L.A., Massiello, A.L., Medvedev, A.L., Horvath, D.J., Gerhart, R.L., Fukamachi, K. // *Asaio Journal*. – 2002. – Т. 48. – №. 3. – С. 249-252.
126. Yamanaka, H. Multiscale analysis of surface thrombosis in vivo in a left ventricular assist system / Yamanaka, H., Rosenberg, G., Weiss, W.J., Snyder, A.J., Zapanta, C.M., Siedlecki, C.A. // *ASAIO journal*. – 2005. – Т. 51. – №. 5. – С. 567-577.
127. Loree, H.M. The Heartmate III: design and in vivo studies of a maglev centrifugal left ventricular assist device / Loree, H.M., Bourque, K., Gernes, D.B., Richardson, J.S., Poirier, V.L., Barletta, N., Litwak, P. // *Artificial organs*. – 2001. – Т. 25. – №. 5. – С. 386-391.
128. Sato, M. Evaluation of platelet and coagulation function in different animal species using the xylum clot signature analyzer / Sato, M., Harasaki, H. // *Asaio Journal*. – 2002. – Т. 48. – №. 4. – С. 360-364.
129. Кунцевич, Н.В. Прямая оценка параметров оксидативного статуса и антиоксидантной защиты при подключении осевого насоса у экспериментальных животных / Кунцевич, Н.В., Иткин, Г.П., Коньшева, Е.Г., Макарова, Л.В., Шевченко, О.П. // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. – 2014. – Т. 13. – №. 4. – С. 76-80.
130. Influence of aspirin and carbacyclin on bovine platelet function - PubMed [Electronic resource]. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1450481/> (accessed: 27.01.2021).
131. Mueller, X.M. Are standard human coagulation tests suitable in pigs and calves during extracorporeal circulation? / Mueller, X.M., Tevaearai, H.T., Jegger, D., Tucker, O., Von Segesser, L.K. // *Artificial organs*. – 2001. – Т. 25. – №. 7. – С. 579-584.
132. Hendry, P. In vivo evaluation of an intrathoracic ventricular assist device / Hendry, P., Masters, R.G., Ibrahim, M., Bourke, M., Keaney, M., Kilborn, S.,

- Mussivand, T. // ASAIO Journal (American Society for Artificial Internal Organs: 1992). – 1999. – T. 45. – №. 3. – C. 123-126.
133. A completely implanted left ventricular assist device. Chronic in vivo testing - PubMed [Electronic resource]. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8268572/> (accessed: 27.01.2021).
134. Fukamachi, K. Chronic evaluation of the Cleveland Clinic CorAide left ventricular assist system in calves / Fukamachi, K., Ochiai, Y., Doi, K., Massiello, A.L., Medvedev, A.L., Horvath, D.J., Golding, L.A. // Artificial organs. – 2002. – T. 26. – №. 6. – C. 529-533.
135. Hurst, T.E. Dynamic prediction of left ventricular assist device pump thrombosis based on lactate dehydrogenase trends / Hurst, T.E., Xanthopoulos, A., Ehrlinger, J., Rajeswaran, J., Pande, A., Thuita, L., Starling, R.C // ESC heart failure. – 2019. – T. 6. – №. 5. – C. 1005-1014.