

Численно-экспериментальное исследование полимерных материалов в перспективе создания стент-графта коронарных артерий

Аннотация

Настоящее исследование посвящено перспективам применения отдельных биосовместимых полимерных материалов для использования в составе стент-графта коронарной артерии на основе компьютерного моделирования. Основой для численных экспериментов стала оценка физико-механических характеристик образцов полимерных материалов: гидрогеля на базе поливинилового спирта или сополимера полилактида и поликапролактона. В работе показано, что в случае свободного перемещения мембраны стент-графта все материалы укорачиваются схожим образом при изменении диаметра: на 7,21...7,63 мм от исходных 20 мм (36,05...36,6 %). При этом происходит утонение данного компонента на 34...37 %. Для случая полной фиксации мембраны от укорочения происходит более значительное падение толщины: на 53...61 % со значительным ростом напряжения, достигающего для одного из вариантов сополимера полилактида и поликапролактона значений 44,37 МПа, близких к пределу прочности материала (47,07 МПа). Полученные результаты обосновывают перспективность использования трех материалов: двух модификаций гидрогеля на основе поливинилового спирта, а также сополимера полилактида и поликапролактона.

Введение

С момента первого применения чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) в 1977 году методика претерпела значительные усовершенствования, позволившие проводить процедуру при различной коронарной анатомии [1]. Однако при сложных вмешательствах наблюдается специфическое осложнение ЧКВ – диссекция, или перфорация коронарной артерии. Данное осложнение относительно редкое – 0,2...0,6 % [2], [3] всех ЧКВ, что тем не менее в пересчете на общее количество вмешательств в РФ (201 тыс./год) составляет значительный объем – более 1000 случаев ежегодно [4]. Одним из вариантов коррекции данного осложнения является имплантация в область перфорации дополнительного стент-графта традиционным ЧКВ-способом без необходимости конвертации в открытое вмешательство. Конструктивно данное медицинское изделие представляет собой коронарный баллонный стент, который покрыт мембраной (полимерной или биологической), обеспечивающей герметизацию дефекта коронарной артерии. Наличие такого покрытия и необходимость его надежной фиксации к стенту определяют требование к совершенствованию конструкции – снижение доставочного диаметра. Существующее на рынке разнообразие стент-графтов коронарных артерий во многом обусловлено именно попыткой снизить итоговую толщину стенки (рис. 1).

Настоящее исследование посвящено оценке перспективных полимерных материалов с позиции применения в качестве мембраны стент-графта коронарных артерий.

Материалы и методы

Объектом исследования стали образцы четырех полимерных соединений, из которых предполагается изготовление мембраны стент-графта. Данные композиции были выбраны исходя из предварительных тестов и анализа литературных данных [5], [6]:

- 1) гидрогель на основе поливинилового спирта («Sigma Aldrich», США) концентрации 15 %, подвергнутый термической стабилизации в течение 1 цикла – группа «PVA_1ц_15 %»;
- 2) гидрогель на основе поливинилового спирта («Sigma Aldrich») концентрации 15 %, подвергнутый термической стабилизации в течение 7 циклов – группа «PVA_7ц_15 %»;
- 3) сополимер полилактида и поликапролактона в соотношении 60 : 40 («Sigma Aldrich») – группа «P(LACL)»;
- 4) сополимер полилактида и поликапролактона в соотношении 60 : 40 с добавлением 5 % полидиоксанона – группа «P(LACL)_PDO» («Sigma Aldrich»).

Исследуемые образцы ($n = 5$ для каждого материала) подготавливали для испытания путем вырубания заготовок гантелеобразной формы с длиной рабочего участка 10 мм, шириной 2 мм. После этого образцы помещали в зажимы универсальной испытательной машины «Zwick/Roell Z2» («Zwick/Roell», Германия) и проводили нагружение до момента разрыва образца. В процессе исследования фиксировали кривую «нормальное напряжение – нормальная деформация» без учета утонения материала.

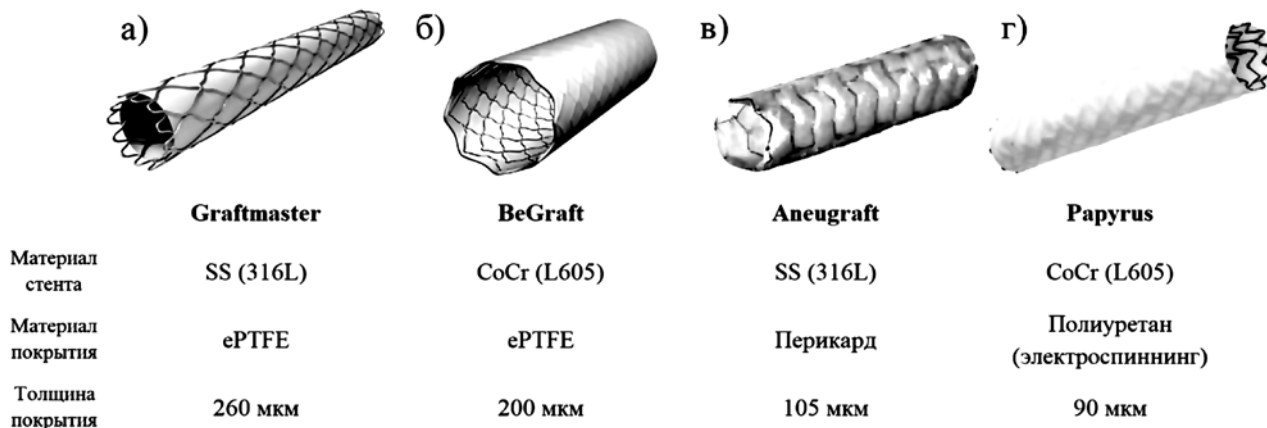


Рис. 1. Примеры коммерческих стент-графтов коронарных артерий: а) «Graftmaster» («Jostent, Abbott», США); б) «BeGraft» («Bentley InnoMed GmbH», Германия); в) «Aneugraft» («ITGI medical», Израиль); г) «Papyrus» («Biotronik AG», Великобритания) и детализация их технических характеристик

Компьютерное исследование полимерных материалов включало в себя две последовательные стадии.

1. Верификация модели материала путем конвертации номинальных напряжения-деформации в истинные значения [7], согласно формулам

$$\epsilon_{\text{ист}} = \ln(1 + \epsilon_{\text{ном}}); \quad (1)$$

$$\sigma_{\text{ист}} = \sigma_{\text{ном}} \cdot (1 + \epsilon_{\text{ном}}), \quad (2)$$

где $\epsilon_{\text{ист}}$ – истинная деформация; $\epsilon_{\text{ном}}$ – номинальная (полученная на универсальной испытательной машине) деформация; $\sigma_{\text{ист}}$ – истинное напряжение; $\sigma_{\text{ном}}$ – номинальное напряжение.

Полученные таким образом данные использовали для дальнейшего численного моделирования в качестве характеристики исследуемых материалов. Для этого на основе встроенных алгоритмов «Abaqus/CAE» («Dassault Systemes», Франция) – среды для проведения компьютерного анализа – подбирали наиболее релевантную модель описания. Моделями-кандидатами для описания стали: полиномиальные модели I и II порядков, модели Ogden II и III порядков, редуцированная полиномиальная. Количественным критерием соответствия свойств материала «экспериментальные данные – модель» стал коэффициент детерминации R^2 , вычисленный как

$$R^2 = 1 - \frac{\sum_{i=1}^n (y_i - f_i)^2}{\sum_{i=1}^n (y_i - \bar{y})^2},$$

где R^2 – искомый коэффициент детерминации, характеризующий степень соответствия экспериментального описания модели материала и численного; y_i – i -й член набора экспериментальных данных, полученных в ходе одноосного растяжения образцов материала; \bar{y} – среднее по экспериментальным данным; f_i – i -й член набора данных модели материала.

2. Исследование растяжимости цилиндрической мембраны с использованием полученных моделей материалов. Для этого в среде «Abaqus/CAE» («Dassault Systemes», Франция) строили модель трубчатой мембраны расчетного диаметра 2 мм с толщиной стенки 0,1 мм для последующего придания конечного диаметра 5 мм, что является максимальным диаметром используемых в клинической практике аналогичных изделий. В работе исследовали механическое поведение в двух состояниях: свободных концов мембраны и фиксированных дистально от укорочения. Построенные модели цилиндров разбивали на сетку конечных гексаэдрических элементов типа C3D8H первого порядка ($n = 16\ 616$ с количеством узлов 25 296).

Результаты

В ходе верификации модели материала была показана высокая сходимость при сравнении истинных напряжения-деформации натурального исследования и численного моделирования одноосного растяжения. Полиномиальная модель II порядка, входными данными для которой стали результаты натурального

испытания, качественно их аппроксимирует, что подтверждено высоким коэффициентом детерминации R^2 , стремящимся к единице (рис. 2).

а) исходное состояние

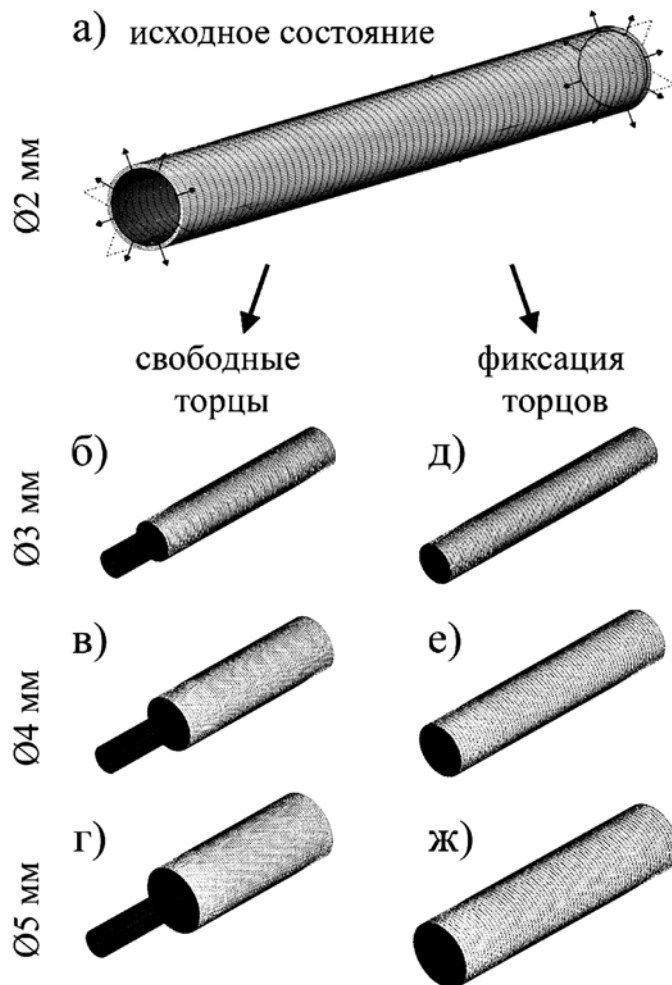


Рис. 3. Принципиальная схема численного моделирования деформации мембранной оболочки стент-графта: а) исходное состояние и визуализация приложения нагрузки на модель цилиндрической мембраны; б) пример деформации до 3 мм по диаметру с визуализацией исходного, недеформированного состояния по центру; в) то же, до 4 мм; г) то же, в финальном (5 мм) состоянии; д) пример расширения мембраны до 3 мм при фиксации всех торцов; е) то же, до 4 мм; ж) то же, до финального состояния

В результате моделирования растяжения мембраны стент-графта было показано значительное изменение количественных геометрических параметров. Так, для случая свободных торцов мембраны изменение длины – укорочение составило для самого экстремального случая [материал P(LACL)] 38,15 %

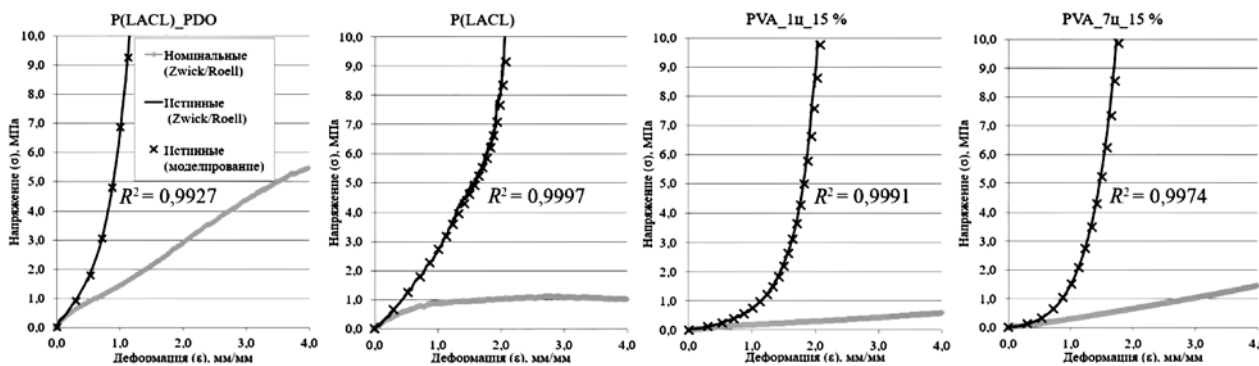


Рис. 2. Верификация моделей материалов – сравнение численного моделирования одноосного растяжения и натурального эксперимента для исследуемых полимеров

Количественные результаты моделирования

		PVA_1ц_15 %	PVA_7ц_15 %	P(LACL)	P(LACL)_PDO
Свободное перемещение	Укорочение итоговое, мм (%)	-7,32 (-36,6)	-7,21 (-36,05)	-7,63 (-38,15)	-7,23 (-36,15)
	Итоговая стенка, мкм	64	63	66	64
	Истончение стенки, мкм (%)	-36 (-36)	-37 (-37)	-34 (-34)	-36 (-36)
Фиксация от перемещения	Укорочение итоговое, мм (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	Итоговая стенка, мкм	39	42	41	47
	Истончение стенки, мкм (%)	-61 (-61)	-58 (-58)	-59 (-59)	-53 (-53)

Таблица 2

Количественные результаты моделирования: напряжения при свободных и фиксированных торцах цилиндрической мембраны

	PVA_1ц_15 %	PVA_7ц_15 %	P(LACL)	P(LACL)_PDO
Напряжение при свободных концах, МПа	0,64	1,25	2,51	5,76
Напряжение при фиксированных концах, МПа	2,01	3,84	2,11	44,37
Пороговое напряжение разрыва*, МПа	16,4	9,7	10,9	47,07

П р и м е ч а н и е – * По данным натуральных экспериментов в пересчете в истинные значения напряжения.

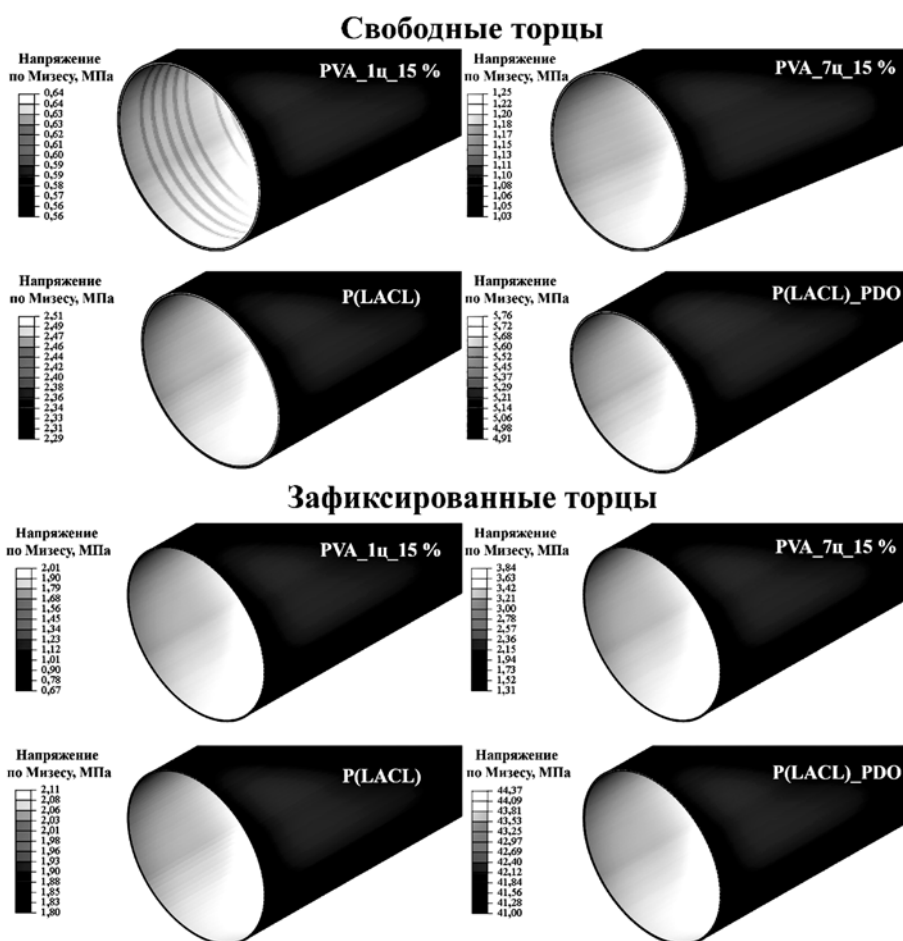


Рис. 4. Визуализация эпюр напряжения по Мизесу для различных вариантов моделирования и материалов для стент-графта коронарных артерий

(рис. 3б-г). Для других материалов укорочение составило схожие значения (табл. 1). Для случая фиксации торцов наблюдали значительное снижение толщины стенки мембраны – для материала «PVA_1ц_15 %» это изменение составило 61 % (рис. 3д-ж).

Анализ напряженно-деформированного состояния (рис. 4) не выявил значимого критического роста показателей для исследуемых моделей за исключением варианта P(LACL)_PDO. Для данного материала напряжение составило 44,37 МПа в случае фиксации торцов от перемещения, что приближается к пределу прочности (47,07 МПа).

Обсуждение

Численное моделирование объектов из полимерных материалов сопряжено с рядом сложностей, обусловленных чрезмерными деформациями, – возможностью удлинения до 500...1000 % относительно исходных размеров [8]. Причиной тому является «распрямление» полимерных нитей под действием нагрузки, при этом чем длиннее полимерная нить, тем большей деформации может подвергаться весь материал [9]. Такое поведение существенно отличается от «традиционных» материалов, например металлов, деформации которых ограничены 0,5...1,0 % [10]. Анализ свойств материала на основе кривых номинальных «напряжение-деформация» натуральных экспериментов не может быть применен в чистом виде для полимеров: чрезмерные деформации при растяжении вызывают значительное утонение материала, что требует пересчета номинальных значений в истинные с применением сложных гиперэластичных моделей [11]. Такой пересчет наглядно продемонстрирован при верификации моделей материалов: кривые «номинальные» и «истинные» совпадают для малых деформаций, но значительно расходятся при росте более 25...50 %. Данную особенность необходимо учитывать при расчетах и численном моделировании, так как это может в значительной мере исказить результаты анализа напряженно-деформированного состояния: приближение к пороговым значениям разрыва, разрушения и т. д.

Исходная характеристика полимерных материалов – высокая способность к деформации без разрушения, безусловно, является преимуществом [12], позволяющим применять их при проектировании малоинвазивных (стентовых) изделий [13]. Однако помимо описанной выше особенности расчетов, при использовании полимерных компонентов необходимо учитывать изменение их геометрических характеристик, наблюдаемое при больших деформациях. Именно такой случай был продемонстрирован в настоящем исследовании: увеличение диаметра стентовой мембраны составило 250 % относительно исходного, что вызвало значительные укорочения мембраны и истончение ее стенки. В реальной практике разработки медицинского изделия такие изменения могут стать ключевыми: укорочение мембраны на 34...38 % вызовет значительное снижение эффективности изделия (возможности изолировать перфорацию коронарной артерии), а утонение стенки на 53...61 % может привести к разрыву мембраны. Возникновение обоих эффектов неприемлемо, поэтому результат моделирования должен быть учтен при проектировании таких мембран – возможное увеличение длины или, что более вероятно, фиксация торцов мембраны с увеличением толщины ее стенки.

Напряжение как характеристика возникновения критических изменений в конструкции является неотъемлемой частью инженерного анализа [14]: превышение пороговых значений прочности материала (на основе натуральных тестов) может выявить риски разрушения исследуемой мембраны. В настоящем исследовании, несмотря на схожие деформации исследуемых трехмерных моделей и близкие упруго-деформативные свойства материалов, для одного из случаев [P(LACL)_PDO] зафиксирован значительный рост напряжения, близкий к пределу прочности. Критические участки в данном случае распределены дисперсно, «выстилая» внутреннюю поверхность образца, без какой-либо четкой локализации в отдельных узлах, геометрию которых можно было бы оптимизировать. Таким

образом, возможно, данный материал стоит исключить из дальнейшего пула исследований как неперспективный с позиции риска разрушения мембраны.

Заключение

Проведенный инженерный анализ с использованием комплексного численно-экспериментального подхода позволил оценить потенциальные проблемы – укорочение и утонение материала мембраны коронарного стент-графта. Полученные результаты обосновывают перспективность использования трех материалов: двух модификаций гидрогеля на основе поливинилового спирта, а также сополимера полилактида и поликапролактона.

Работа выполнена в рамках фундаментальной темы НИИ КПССЗ № 0546-2019-0002 «Патогенетическое обоснование разработки имплантатов для сердечно-сосудистой хирургии на основе биосовместимых материалов с реализацией пациент-ориентированного подхода с использованием математического моделирования, тканевой инженерии и геномных предикторов».

Список литературы:

1. Panduranga P., Riyami A., Riyami M., Al-Mukhaini M., Sulaiman K., Deeb M. Coronary perforation and covered stents: An update and review // Heart Views. 2011. Vol. 12. № 2. PP. 63-70.
2. Goldstein J.A., Casserly I.P., Katsiyannis W.T., Lasala J.M., Taniuchi M. Aortic coronary dissection complicating a percutaneous coronary intervention // Journal of Invasive Cardiology. 2003. Vol. 15. № 2. PP. 89-92.
3. Ekici B., Erkan A.F., Kutuk U., Töre H.F. Successful Management of Coronary Artery Rupture with Stent-Graft: A Case Report // Case Reports in Medicine. 2014. Vol. 2014. PP. 1-4.
4. Алякин Б.Г., Григорьян А.М., Стаферов А.В., Каранетян Н.Г. Рентгенэндоваскулярная диагностика и лечение заболеваний сердца и сосудов в Российской Федерации – 2017 год // Эндоваскулярная хирургия. 2018. Т. 2. № 5. С. 93-240.
5. Ye K., Liu D., Kuang H., Cai J., Chen W., Sun B., Xia L., Fang B., Morsi Y., Mo X. Three-dimensional electrospun nanofibrous scaffolds displaying bone morphogenetic protein-2-derived peptides for the promotion of osteogenic differentiation of stem cells and bone regeneration // Journal of Colloid and Interface Science. 2019. Vol. 534. PP. 625-636.
6. Rezvova M.A., Ovcharenko E.A., Nikishev P.A., Kostyuk S.V. et al. Prospects for Using Styrene-Isobutylene-Styrene (SIBS) Triblock Copolymer as a Cusp Material for Leaflet Heart Valve Prostheses: Evaluation of Physicochemical and Mechanical Properties // Russian Journal of Applied Chemistry. 2019. Vol. 92. № 1. PP. 9-19.
7. Karimi A., Navidbakhsh M. Measurement of the uniaxial mechanical properties of rat skin using different stress-strain definitions // Skin Research and Technology. 2015. Vol. 21. № 2. PP. 149-157.
8. Xu M.-M., Huang G.-Y., Feng S.-S., McShane G., Stronge W. Static and Dynamic Properties of Semi-Crystalline Polyethylene // Polymers. 2016. Vol. 8. № 4. P. 77.
9. Vernerey F.J., Brighenti R., Long R., Shen T. Statistical Damage Mechanics of Polymer Networks // Macromolecules. 2018. Vol. 51. № 17. PP. 6609-6622.
10. Feng Y., Yu H., Luo Z., Misra R.D.K., Xie G. The Impact of Process Parameters on Microstructure and Mechanical Properties of Stainless Steel/Carbon Steel Clad Rebar // Materials. 2019. Vol. 12. № 18. P. 2868.
11. Panteli P.A., Patrickios C.S. Multiply Interpenetrating Polymer Networks: Preparation, Mechanical Properties, and Applications // Gels. 2019. Vol. 5. № 3. P. 36.

12. *Wischke C., Lendlein A.* Designing multifunctional polymers for cardiovascular implants // *Clinical Hemorheology and Microcirculation*. 2011. Vol. 49. № 1-4. PP. 347-355.
13. *Guan Y., Wang L., Lin J., King M.* Compliance Study of Endovascular Stent Grafts Incorporated with Polyester and Polyurethane Graft Materials in both Stented and Unstented Zones // *Materials*. 2016. Vol. 9. № 8. P. 658.
14. *Qu R.T., Zhang Z.J., Zhang P., Liu Z.Q., Zhang Z.F.* Generalized energy failure criterion // *Scientific Reports*. 2016. Vol. 6. № 1. P. 23359.

Кирилл Юрьевич Клышников,
научный сотрудник,
Мария Александровна Резцова,
мл. научный сотрудник,

Татьяна Владимировна Глушкова,
ст. научный сотрудник,
лаборатория новых биоматериалов,
Юлия Александровна Кудрявцева,
зав. отделом,
отдел экспериментальной медицины,
Евгений Андреевич Овчаренко,
канд. техн. наук, зав. лабораторией,
лаборатория новых биоматериалов,
ФГБНУ «Научно-исследовательский
институт комплексных проблем
сердечно-сосудистых заболеваний»,
г. Кемерово,
e-mail: KlyshnikovK@gmail.com

*Г.А. Земченков, Г.А. Коноплев, В. Корсаков, А.И. Кузнецов,
Н.В. Рощина, О.С. Степанова, А. Фрорип*

Оптико-электронный спектральный сенсор для мониторинга элиминации уремических маркеров с низкой и средней молекулярной массой в процессе лечения гемодиализом

Аннотация

Разработана оптико-электронная спектральная система для мониторинга элиминации уремических маркеров низкой и средней молекулярной массы в ходе лечения гемодиализом методом измерения УФ-поглощения на длинах волн 285 и 365 нм. В рамках двухпуловой модели проведен анализ кинетики выведения продуктов AGE в сравнении с общепринятыми маркерами адекватности диализа. Показано, что мониторинг оптического поглощения на длине волны 365 нм может использоваться в качестве альтернативного метода оценки адекватности гемодиализа.

Введение

Хроническая болезнь почек (ХБП) – одна из основных причин заболеваемости и смертности среди неинфекционных болезней. Порядка 10 % взрослого населения в развитых странах имеют признаки ХБП с постепенной потерей функции почек. У ряда пациентов почечная недостаточность достигает терминальной стадии, и возникает необходимость в проведении заместительной почечной терапии (ЗПТ). В настоящее время более 2,5 млн людей по всему миру получают ЗПТ, и по прогнозам их число возрастет до 5,4 млн к 2030 году [1].

Наиболее широкое распространение среди различных видов ЗПТ получил гемодиализ (ГД) – метод экстракорпоральной терапии, направленный на удаление из организма продуктов метаболизма с низкой и средней молекулярной массой, а также избыточной жидкости. Во время процедуры ГД кровь, забираемая из артерии, и диализирующая жидкость (диализат) непрерывно циркулируют по обе стороны полупроницаемой мембраны диализатора в аппарате «искусственная почка». Через поры мембраны из крови пациента в диализирующий раствор диффундируют малые и средние молекулы, в то время как форменные элементы и вещества с высоким молекулярным весом (белки, нуклеиновые кислоты) возвращаются в вену пациента. Оттекающий диализат, содержащий удаленные уремические токсины, поступает в выходную магистраль диализного аппарата и утилизируется. Обычно процедура проводится три раза в неделю в течение 3...5 ч [2].

Общепринятым количественным критерием эффективности (дозы) ГД является фракционный клиренс мочевины (Kt/V) [3], вычисляемый по результатам определения концентрации мочевины в пробах крови больного, полученных до и через 30...60 мин после процедуры. По экономическим и практическим соображениям в рутинной клинической практике определение Kt/V лабораторными методами для каждого сеанса ГД нецелесообразно, обычно это делают не чаще 1...2 раз в

месяц [3]. Кроме того, по данным ряда исследований, Kt/V не всегда точно отражает объем удаленных из организма токсинов, что приводит к необходимости создания методов и устройств для непрерывного контроля изменения состава жидких биологических сред организма в процессе проведения ГД [3], [4].

Было разработано несколько методов и приборных решений, в основе которых лежит онлайн-мониторинг концентрации уремических токсинов (маркеров) в оттекающем диализате. В частности, это электрохимические системы, измеряющие концентрации аммония, образующегося при расщеплении мочевины уреазой [5], и кондуктометрические датчики, определяющие соотношения натрия и мочевины [6]. Наибольшее распространение получили оптические методы, основанные на проточном измерении спектрального пропускания диализата в ультрафиолетовой (УФ) области 240...300 нм, где расположены полосы характеристического поглощения многих продуктов метаболизма, в первую очередь креатинина и мочевины [7]-[10].

После разработки и введения в клиническую практику диализаторов с более высокой проницаемостью было показано, что активное удаление уремических токсинов средней молекулярной массы и связанных с белками токсинов значительно улучшает выживаемость пациентов с ХБП [11], [12] и клиренс («классических») низкомолекулярных уремических токсинов (мочевина, креатинин, мочевиная кислота) не в полной мере характеризует эффективность ГД [13]. В качестве альтернативных уремических маркеров предлагается использовать такие вещества, как β -2 микроглобулин, цистатин С, эндотелин-1, натрийуретические пептиды, конечные продукты гликирования (AGE) и ряд других [10], [14]-[16]. В настоящем исследовании основное внимание уделяется продуктам AGE, концентрация которых в плазме пациентов с ХБП заметно повышена как из-за увеличения скорости, так и из-за нарушения их экскреции. Накопление в крови и тканях AGE оказывает не-