

**ФГБУ «ФЕДЕРАЛЬНЫЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР  
ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ И ИСКУССТВЕННЫХ ОРГАНОВ ИМЕНИ  
АКАДЕМИКА В.И. ШУМАКОВА» МИНЗДРАВА РОССИИ**

На правах рукописи

**БЫКОВ**

Илья Викторович

**ВСПОМОГАТЕЛЬНОЕ КРОВООБРАЩЕНИЕ  
НА БАЗЕ ОСЕВЫХ НАСОСОВ  
(МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ  
ПРОЦЕССОВ УПРАВЛЕНИЯ)**

14.01.24 - Трансплантология и искусственные органы

Диссертация на соискание ученой степени кандидата биологических наук

**Научный руководитель:**

доктор биологических наук, профессор

**Г.П. Иткин**

Москва – 2014

## Оглавление

Введение.....	4
ГЛАВА 1. ВСПОМОГАТЕЛЬНОЕ КРОВООБРАЩЕНИЕ КАК СРЕДСТВО ТЕРАПИИ НА ТЕРМИНАЛЬНЫХ СТАДИЯХ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	9
1.1. Общие сведения об аппаратах вспомогательного кровообращения и практика их применения.....	9
1.1.1. Область применения вспомогательных насосов крови.....	9
1.1.2. Обзор методов механической поддержки кровообращения.....	15
1.2. Обход желудочков сердца .....	18
1.3. Классификация насосов крови. Статистика применения систем вспомогательного кровообращения .....	22
1.4. Предпосылки к созданию математических моделей механической поддержки кровообращения. Постановка задачи разработки модели .....	27
1.5. Обзор существующих математических моделей, описывающих сердечно-сосудистую систему и методы косвенной оценки параметров гемодинамики .....	29
ГЛАВА 2. СИНТЕЗ КОМПЛЕКСНОЙ МАТЕМАТИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ И НАСОСА НЕПРЕРЫВНОГО ПОТОКА.....	43
2.1. Определение задач, решаемых с использованием математической модели .....	43
2.2. Выбор структурной схемы разрабатываемой математической модели ..	44
2.3. Описание использованных методов при реализации модели сердечно-сосудистой системы .....	47
2.4. Методика получения расходно-напорных характеристик имплантируемого осевого насоса.....	59

2.5. Методика косвенного измерения производительности насоса по расходу .....	63
2.6. Алгоритм работы с моделью в рамках темы исследования.....	66
ГЛАВА 3. АНАЛИЗ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ. ОПТИМИЗАЦИЯ СТРАТЕГИИ ПРИМЕНЕНИЯ НАСОСОВ НЕПРЕРЫВНОГО ПОТОКА НА ВСЕХ ЭТАПАХ ИМПЛАНТАЦИИ.....	68
3.1. Результаты стендовых исследований характеристик насоса.....	68
3.1.1. Верификация характеристик насоса, полученных на стенде.....	70
3.2. Косвенный метод оценки производительности насоса .....	72
3.3. Результаты моделирования гемодинамики в условиях физиологической нормы ССС. Верификация модели.....	74
3.4. Результаты моделирования левожелудочковой недостаточности .....	78
3.5. Моделирование левожелудочкового обхода .....	82
3.6. Оценка влияния недостаточности митрального клапана на условия механической поддержки кровообращения с использованием ННП.....	85
3.7. Критические режимы взаимодействия ССС и ННП. Алгоритм оценки функционального состояния аортального клапана при МПК с использованием синтезированной модели .....	89
3.8. Использование модели для оценки обратного ремоделирования миокарда в условиях МПК.....	94
3.9. Моделирование правожелудочковой недостаточности. Получение на модели требуемых РНХ насоса для правожелудочкового обхода.....	95
3.10. Результаты моделирования бивентрикулярного обхода.....	100
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	104
ВЫВОДЫ .....	111
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	113
Список сокращений .....	114
Список использованной литературы.....	116

## Введение

**Актуальность проблемы.** В настоящее время заболевания сердечно-сосудистой системы (ССС) являются ведущей причиной инвалидизации и смертности среди взрослого населения. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) число смертельных исходов при данной патологии прогнозируется с 17 миллионов в 2008 году до 30 миллионов к 2030 году.

Основным и наиболее эффективным методом лечения для пациентов, страдающих наиболее тяжелыми формами сердечной недостаточности (ТФСН) в терминальной стадии, является трансплантация донорского сердца. В ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России в 2013 году в России было произведено 102 трансплантации сердца, при минимальной потребности в стране не менее тысячи пересадок.

Методы механической поддержки кровообращения (МПК) для лечения пациентов с ТФСН в последнее десятилетие стали одним из наиболее эффективных средств помощи пораженному миокарду и приняты в качестве стандартной терапии во многих мировых центрах. В нашей стране использование систем МПК ограничено, в основном, высокой стоимостью данных систем. Однако, в последние годы успешно развивается программа создания отечественного аппарата АВК-Н для длительной поддержки кровообращения на базе имплантируемого осевого насоса (ИОН). Предварительные эксперименты на животных с выживаемостью 60-112 дней, показали высокую надежность аппарата и возможность его клинического применения. В июне 2012 года была проведена первая апробация аппарата в клинике у пациента с тяжелой формой дилатационной кардиомиопатии. Пациент был выписан из клиники со значительным улучшением органных функций, что позволило ему вести активный образ жизни. Через 9 месяцев использования аппарата пациенту было успешно трансплантировано донорское сердце.

Несмотря на первые успехи, до сих пор остаются малоизученными многие вопросы применения систем вспомогательного кровообращения (СВК), связанные с большим многообразием форм хронической сердечной патологии. Одним из наиболее важных вопросов, с точки зрения уменьшения рисков применения СВК, является оптимизация выбора пациентов для проведения данной операции на основании предварительного моделирования условий, возникающих при подключении имплантируемого насоса к ССС и определения исходных режимов его работы. На данный момент возможности предварительной оценки рисков применения СВК с точки зрения адекватности поддержки кровообращения достаточно ограничены. Одной из возможных причин этого является отсутствие экспериментальных исследований взаимодействия ССС и ИОН в условиях моделирования ТФСН, включающей как уменьшение сократительной способности миокарда, так и ряд сопутствующих заболеваний, таких как, например, пороки клапанов сердца. Работы по данному направлению крайне редки, что связано с трудностями воспроизведения данных патологий в эксперименте на животных, повторяемости результатов моделирования и чрезвычайной дороговизной этих исследований.

**Цель исследования** заключается в создании методов и средств оценки взаимодействия ССС с насосом непрерывного потока (ННП) в условиях изменения сократимости миокарда, клапанной патологии, а также выбора оптимального режима работы ННП на основе построения математической модели (ММ) этого взаимодействия.

Для достижения поставленной цели необходимо решить следующие **задачи исследования**:

1. С использованием методов математического моделирования разработать модель биотехнической системы включающей в себя ССС и СВК.
2. Определить характеристики насосов непрерывного потока крови во всем динамическом диапазоне пост- и преднагрузок.
3. Разработать методику косвенного определения выходных параметров насоса – расхода и напора с использованием управляющих ННП сигналов.

4. Провести на ММ исследования по оценке взаимодействия ССС с ННП в условиях снижения сократимости миокарда, клапанных патологий и определить алгоритм прогнозирования эффективности применения СВК при выборе пациента с ТСФН.

5. Провести анализ адекватности моделируемых процессов на основе сравнения результатов моделирования ССС с известными усредненными показателями гемодинамики человека.

6. Разработать на основании полученных данных алгоритм определения неблагоприятных режимов взаимодействия ССС и ННП (постоянное закрытие аортального клапана, присасывание входной канюли насоса и режим обратного кровотока через насос). Оценить влияние недостаточности митрального клапана при работе ННП.

7. Разработать требования к расходно-напорным характеристикам (РНХ) ННП с учетом динамического диапазона их функционирования, в частности при правожелудочковом обходе. С использованием ММ определить режимы работы правого и левого насосов при бивентрикулярном обходе.

**Методы исследований.** Поставленные задачи решались с использованием методов математического моделирования сложных биотехнических систем, данных, полученных на гидродинамических стендах и в экспериментах на животных с применением методов цифровой обработки.

**Научная новизна исследования:**

- синтезирована комплексная математическая модель, описывающая взаимодействие двухкруговой ССС и ННП с возможностью изменения основных параметров сердца от нормы к патологии, включая моделирование клапанных пороков, объемных показателей желудочков и коронарного кровотока;
- определена общая стратегия управления ННП на всех этапах применения системы СВК с использованием методов математического моделирования;

- разработаны принципы получения требуемых характеристик ННП с точки зрения наибольшей эффективности во всем динамическом диапазоне их применения;
- разработан метод косвенной оценки расхода и напора ННП (для аппарата АВК-Н), на базе которого реализован метод детекции стагнации кровотока за аортальным клапаном и обратного кровотока через ННП.

**Объект исследования:** биотехническая система взаимодействия сердечно-сосудистой системы, охарактеризованной различной степенью патологии, и системы вспомогательного кровообращения.

**Предмет исследования.** Математическая модель, отражающая взаимодействие биотехнической системы ННП и ССС в широком диапазоне изменения параметров сердца от нормы к патологии.

**Результаты проведенного исследования внедрены:**

- при разработке методов и средств для оценки взаимодействия ССС с ННП в экспериментальной и клинической практике ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова», Минздрава России;
- при разработке конструкций ИОН в ООО «ДОНА-М»;
- при разработке систем управления ИОН и блока косвенных измерений в ООО «БИОСОФТ-М»;
- для проведения лабораторных работ в ФГБОУ ВПО «Пензенский государственный университет (медицинский институт)».

**Апробация диссертации.** Основные положения диссертации доложены на: VI Всероссийском съезде трансплантологов, 24-27 сентября, Москва, 2012; 1-ой Русско-Германской конференции Биомедицинской инженерии, 23-26 октября, Ганновер, 2013; XIX Всероссийском съезде сердечно-сосудистых хирургов России, 24-27 ноября, Москва, 2013; VII Всероссийском съезде трансплантологов, 28-30 мая, Москва, 2014.

Апробация диссертации состоялась 11 июня 2014 года на заседании объединенной научной конференции клинических, экспериментальных отделений

и лабораторий ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России.

**Публикации.** По теме диссертации опубликовано 7 работ, из них 2 в центральных рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК; получено свидетельство о регистрации программы для ЭВМ (№2014615629 от 29.05.2014).

**Объем и структура диссертации.**

Диссертация изложена на 126 страницах машинописного текста, включая библиографический перечень, титульную страницу и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, результатов собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций. Библиографический указатель включает 105 источников (50 – на русском языке и 55 на иностранных языках). Работа содержит 55 графиков, диаграмм и рисунков и 7 таблиц.



# ГЛАВА 1. ВСПОМОГАТЕЛЬНОЕ КРОВООБРАЩЕНИЕ КАК СРЕДСТВО ТЕРАПИИ НА ТЕРМИНАЛЬНЫХ СТАДИЯХ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

## 1.1. Общие сведения об аппаратах вспомогательного кровообращения и практика их применения

### 1.1.1. Область применения вспомогательных насосов крови

Системы вспомогательного кровообращения являются эффективным средством лечения сердечной недостаточности. Сердечная недостаточность (СН) является синдромом, который выражается в ослабевании насосной функции сердца. На сегодняшний день это одно из наиболее широко распространенных заболеваний и одна из основных причин смерти во всем мире (до 30% в общем числе смертности). Чаще сердечная недостаточность встречается у пожилых пациентов, ее распространенность у лиц до 60 лет составляет около 1%, в то время как в возрастной группе 80-89 лет – 10%; распространенность сердечной недостаточности выше у женщин в силу того, что средняя продолжительность жизни у них выше, чем у мужчин [10]. За последние полвека взгляды специалистов на развитие СН значительно изменились в части основных теорий патогенеза данного заболевания (Таблица 1) [24].

Таблица 1– Теории патогенеза хронической сердечной недостаточности

Годы	Модель патогенеза	Основные представления и подходы к терапии
1950 - 1960	Кардиальная модель (систолическая)	ХСН является следствием гемодинамических расстройств, связанных со снижением сократительной способности сердца. Лечение – сердечные гликозиды.

1960 - 1970	Кардиоренальная модель	ХСН является следствием нарушения функции сердца и почек. Лечение – сердечные гликозиды и диуретики.
1970 - 1980	Циркуляторная модель	ХСН является следствием дисфункции сердца и периферических сосудов. Лечение – сердечные гликозиды и периферические вазодилататоры.
1980 - 1990	Нейрогуморальная модель	ХСН является результатом негативного влияния на органы-мишени длительной нейрогормональной гиперактивации. Лечение – иАПФ, $\beta$ -блокаторы.
1990 - 2000	Миокардиальная модель (систо- диастолическая)	В основе ХСН лежат гемодинамические расстройства, происходящие под влиянием нейрогормонов, и проявляющиеся ухудшением диастолических и систолических свойств. Лечение – ИАПФ, $Ca^{2+}$ , $\beta$ -блокаторы.
2000 - н.в.*	Современная модель	Современная концепция патогенеза ХСН аккумулирует в себе все перечисленные выше теории на основе их взаимодополнения. Расширение представлений об иммунопатологии сердечной недостаточности, роли апоптоза в утрате функционирующих кардиомиоцитов, генетических факторов в развитии систолической и диастолической дисфункции сердца. Разработка перспективных направлений патогенетической терапии.

\* н.в. – настоящее время

Таким образом, ХСН – это конечная стадия большинства заболеваний сердечно-сосудистой системы. В качестве основных факторов, стимулирующих развитие СН можно выделить [13]:

- сахарный диабет;
- аритмия;
- кардиомиопатия
- миокардит
- избыточный вес;
- малоподвижный образ жизни;
- ишемическая болезнь сердца;
- злоупотребление алкоголем и курением.

По локализации СН, выделяются три основных типа:

1. Левожелудочковая СН. Развивается, как правило, в результате сужения аорты, инфарктов. Приводит к застою крови в малом круге кровообращения, ухудшению перфузии органов и мозга.
2. Правожелудочковая СН. Приводит к застою крови в большом круге кровообращения и зачастую бывает вызвана перегрузкой правого желудочка в результате легочных заболеваний.
3. Смешанная СН подразумевает дисфункцию обоих желудочков сердца.

Все указанные типы нередко сопровождаются сопутствующей недостаточностью клапанов. Первый тип СН (левожелудочковая недостаточность) является наиболее распространённым, в отличие от второго типа, возникающего, чаще всего, у пациентов с уже имеющейся недостаточностью левого желудочка (ЛЖ).

В другой классификации можно выделить систолическую и диастолическую недостаточность желудочков сердца, проявляющихся в нарушении функции изгнания крови и наполнения соответственно. Скорость развития болезни позволяет разделить СН на острую (ОСН) и хроническую (ХСН).

**Острая сердечная недостаточность** представляет собой клинический синдром, который характеризуется быстрым появлением или прогрессированием

симптомов СН, требующих немедленного начала специфической терапии. ОСН развивается за период от нескольких минут до нескольких часов. К острой СН приводят инфаркт миокарда, разрыв стенок левого желудочка, острая недостаточность аортального и митрального клапанов. В 66% случаев ОСН возникает при декомпенсации хронической сердечной недостаточности; также ОСН может считаться конечная стадия хронической СН [40]. Введенная Т Killip [74] классификация ОСН применяется для определения клинической степени тяжести повреждения миокарда:

- Класс I. Нет клинических признаков СН или сердечной декомпенсации;
- Класс II. Имеется СН. Влажные хрипы преимущественно в нижних легочных полях, ритм галопа, наличие легочной венозной гипертензии;
- Класс III. Тяжелая СН. Отек легких с влажными хрипами по всем легочным полям;
- Класс IV. Кардиогенный шок. Системное артериальное давление (САД) менее 90 мм рт. ст. И признаки периферической вазоконстрикции – олигоурия, цианоз, потоотделение.

**Хроническая сердечная недостаточность** формируется постепенно, в течение периода от нескольких недель до нескольких лет в связи с ИБС, пороками, артериальной гипертензией и т.д. В настоящее время в нашей стране используется 2 шкалы, по которым характеризуется степень тяжести ХСН. Первая шкала выделяет три стадии – от самой легкой, практически бессимптомной. Во второй разграничивают 4 функциональных класса, в которых течение болезни может смещаться как в худшую, так и в лучшую сторону, в отличие от первой классификации, подразумевающей непрерывное ухудшение состояния пациента, вне зависимости от наличия лечения. Ниже приведено сопоставление данных двух классификаций (Таблица 2) [30]

Таблица 2 – Классификации хронической сердечной недостаточности

Стадии протекания ХСН		Функциональные классы ХСН	
I ст.	Начальная стадия заболевания (поражения) сердца. Гемодинамика не нарушена. Скрытая сердечная недостаточность. Бессимптомная дисфункция ЛЖ.	I ФК	Ограничения физической активности отсутствуют: привычная физическая активность не сопровождается быстрой утомляемостью, появлением одышки или сердцебиения. Повышенную нагрузку больной переносит, но с отдышкой.
IIА ст.	Клинически выраженная стадия заболевания сердца. Адаптивное ремоделирование сердца и сосудов.	II ФК	Незначительное ограничение физической активности: в покое симптомы отсутствуют, привычная физическая активность сопровождается утомляемостью, одышкой или сердцебиением.
IIБ ст.	Тяжелая стадия заболевания (поражения) сердца. Выраженные изменения гемодинамики в обоих кругах кровообращения. Неадаптивное ремоделирование сердца и сосудов.	III ФК	Заметное ограничение физической активности: в покое симптомы отсутствуют, физическая активность меньшей интенсивности по сравнению с привычными нагрузками сопровождается появлением симптомов.

III ст.	Конечная стадия поражения сердца. Выраженные изменения гемодинамика и тяжелые (необратимые) структурные изменения органов-мишеней (сердца, легких, сосудов, головного мозга, почек). Финальная стадия ремоделирования органов.	IV ФК	Невозможность выполнять какую-либо физическую нагрузку без появления дискомфорта; симптомы СН присутствуют в покое и усиливаются при минимальной физической активности.
---------	--	----------	---

В рамках развития современной медицины, диагностика СН не является сложной ввиду приведенных в таблице явных клинических признаков заболевания. Определение СН, в том числе на доклинической стадии, может быть осуществлено путем оценки переносимости пациентом физической нагрузки, а также с использованием ультразвуковых методов диагностики. Ранняя постановка диагноза является лучшим способом препятствия быстрого развития синдрома и снижения смертности. По многочисленным данным ежегодных отчетов INTERMACS, большинство пациентов обращались в клинику по следующим причинам:

- появление слабости и/или одышки при выполнении физических нагрузок (наиболее быстрая диагностика – измерение параметров гемодинамики – ударный объем (УО), минутный объем кровообращения (МОК), а также измерение SpO<sub>2</sub>);
- отеки ног и живота;
- по причинам, вызванным сочетанным заболеванием ССС.

Как правило, на ранних стадиях лечение проводится амбулаторно и состоит в терапии основного заболевания, которое привело к развитию сердечной недостаточности. Требуется ограничение (но не полное отсутствие) физической активности, снижение психоэмоциональных нагрузок, лекарственное воздействие

(направленное на восстановление питания сердечной мышцы, восстановление нормальной гемодинамики, вывод жидкости из организма и др.), а также особая диета, предназначенная для снижения отечности – сокращается употребление воды и соли, которая способствует задержке воды в организме. На более поздних стадиях сердечной недостаточности применение традиционного лечения зачастую практически не дает эффекта. В этом случае необходимо параллельное с медикаментозным лечением применение хирургических методов. При острой сердечной недостаточности проводится неотложная терапия, содержание которой зависит от причины возникновения сердечной недостаточности. Как правило, больной находится в стационаре, применяется медикаментозное, а также хирургическое лечение (подключение пациента к аппаратам искусственной вентиляции легких, системам искусственного кровообращения, экстренное коронарное шунтирование, внутриаортальная баллонная контрпульсация).

Использование высокотехнологичных средств механической поддержки кровообращения необходимо при острой, либо при терминальных стадиях хронической СН, когда организм перестает откликаться на использование медикаментозной терапии.

### **1.1.2. Обзор методов механической поддержки кровообращения**

Механическая поддержка кровообращения (МПК) – термин, включающий в себя большое число методов нормализации гемодинамики к норме при помощи различных механических устройств экстра- и интракорпорального применения. Все современные системы МПК различаются по методам подключения, типу воздействия на гемодинамику, а также по ряду других биотехнических показателей.

В настоящее время реализовано большое количество методов МПК, представленное классификацией (Рисунок 1) по В.И. Шумакову и В.Е. Толпекину [49].



Рисунок 1 – Классификация методов механической поддержки кровообращения

Ниже приведено рассмотрение ключевых групп МПК.

#### Контрпульсаторные системы вспомогательного кровообращения.

Внутриаортальный баллончик, объем которого составляет от 15 до 50 мл, устанавливают в грудном отделе нисходящей аорты чуть ниже левой подключичной артерии. Он занимает до 90% просвета аорты. Катетер, на котором закреплен баллончик, подсоединяют к аппарату для проведения внутриаортальной баллонной контрпульсации (ВАБК), который обеспечивает нагнетание и обратное всасывание газа из баллончика, синхронизировано с фазами работы сердца. Внутриаортальный баллончик раздуваясь в начале диастолы механически проталкивает кровь в аорте как в проксимальном, так и в дистальном направлении (диастолическое давление в аорте возрастает). Благодаря чему улучшается коронарный кровоток и кровоснабжение органов. Также ВАБК обеспечивает снижение постнагрузки на миокард в период изоволюметрического сокращения [72].

Насосы пульсирующего типа. В общем случае насос пульсирующего типа представляет собой эластичную камеру, приводимую в действие газом,



жидкостью или электромеханическим способом. Обязательными элементами подобных насосов являются клапаны, для обеспечения направления тока крови в одном направлении. Подобно живому сердцу, в фазу наполнения кровь поступает в камеру насоса, а в фазу изгнания выбрасывается в артериальный резервуар, повышая давление в нем. Системы подобного типа обладают рядом существенных недостатков, таких как громоздкость, сложность имплантации, необходимость синхронизации с ЭКГ и сложное техническое исполнение, что, естественно, снижает надежность.

Насосы непрерывного потока. К насосам данного типа относятся центробежные, дисковые и осевые насосы различных конструкций. Применение этих насосов позволило снизить массогабаритные и энергетические характеристики, а простота и надежность конструкции привели к снижению стоимости аппаратов, что в свою очередь, значительно расширило область их применения. Экспериментальная и клиническая практика применения роторных насосов показала их неоспоримые преимущества перед всеми остальными типами СВК.

Поскольку при СН в большей степени страдает левый желудочек, выполняющий в несколько раз большую ударную работу (УР), чем правый, то, соответственно, последняя равна произведению ударного объема (УО) на внутрижелудочковое давление в ЛЖ (1):

$$УР = УО \times P_{ЛЖ} \quad (1)$$

Основа применения МПК состоит в снижении ударной работы миокарда, которая может быть реализована:

- за счет снижения объема перемещаемой им крови;
- за счет снижения противодавления сердечному выбросу (снижение постнагрузки);
- разгрузка по объему и по давлению одновременно.

Таким образом, использование МПК, в частности устройств желудочкового обхода, на терминальных стадиях СН является основной альтернативой трансплантации сердца. В связи с постоянной нехваткой донорских органов и множественными противопоказаниями, связанными с совместимостью донорских органов и организма реципиента, средняя очередь на трансплантацию в США составляет 9 месяцев, а в целом период ожидания может достигать нескольких лет [91]. Кроме того, трансплантация связана также с необходимостью обеспечения иммуносупрессии, что создает риск для жизни и здоровья пациента. Использование искусственного сердца или искусственного желудочка в этом смысле имеет значительное преимущество, так как подразумевает лишь антикоагулянтную терапию.

## **1.2. Обход желудочков сердца**

Методы обхода левого желудочка используются для снижения механической нагрузки на миокард и чаще всего используются при наличии у пациента изолированной острой левожелудочковой недостаточности (которая встречается чаще, чем правожелудочковая недостаточность (5% случаев)). Показаниями к обходу ЛЖ, таким образом, служат: изолированная слабость левого желудочка, не позволяющая заменить хирургическое лечение медикаментозным (систолическое давление ниже 80 мм.рт.ст., САД ниже 60 мм рт. ст., сердечный индекс менее 2 л/мин/м<sup>2</sup>, среднее давление в левом предсердии выше 25 мм.рт.ст., конечное диастолическое давление (КДД) в левом желудочке выше 30 мм.рт.ст., диурез менее 20 мл/час) [7, 33, 42]. Методы обхода ЛЖ применяются исключительно в тех случаях, когда медикаментозное и терапевтическое лечение неэффективно.

Можно выделить несколько основных направлений применения данного метода:

- «мост» к трансплантации донорского сердца (bridge to transplant - BTT). СВК устанавливается больным с терминальной стадией ХСН для продления жизни пациента в ожидании донорского органа. Кроме того, применение СВК нормализует перфузию органов, что благоприятно сказывается на эффективности работы пересаженного сердца;
- 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 - BTC). Применяется в практике лечения ОСН, когда нет окончательной выработанной стратегии лечения пациента, но степень поражения миокарда не позволяет провести необходимые исследования ввиду повышенного риска смертельного исхода в случае исключения применения СВК;
- временная имплантация насоса до восстановления миокарда (bridge to recovery - BTR). Применяется, в основном, после перенесенных обширных инфарктов миокарда, кардиогенного шока и т.п.

Рассмотрим динамику использования СВК в качестве терапии для первых трех групп, как наиболее распространенных, исходя из ежегодного отчета INTERMACS [67] (Рисунок 2).

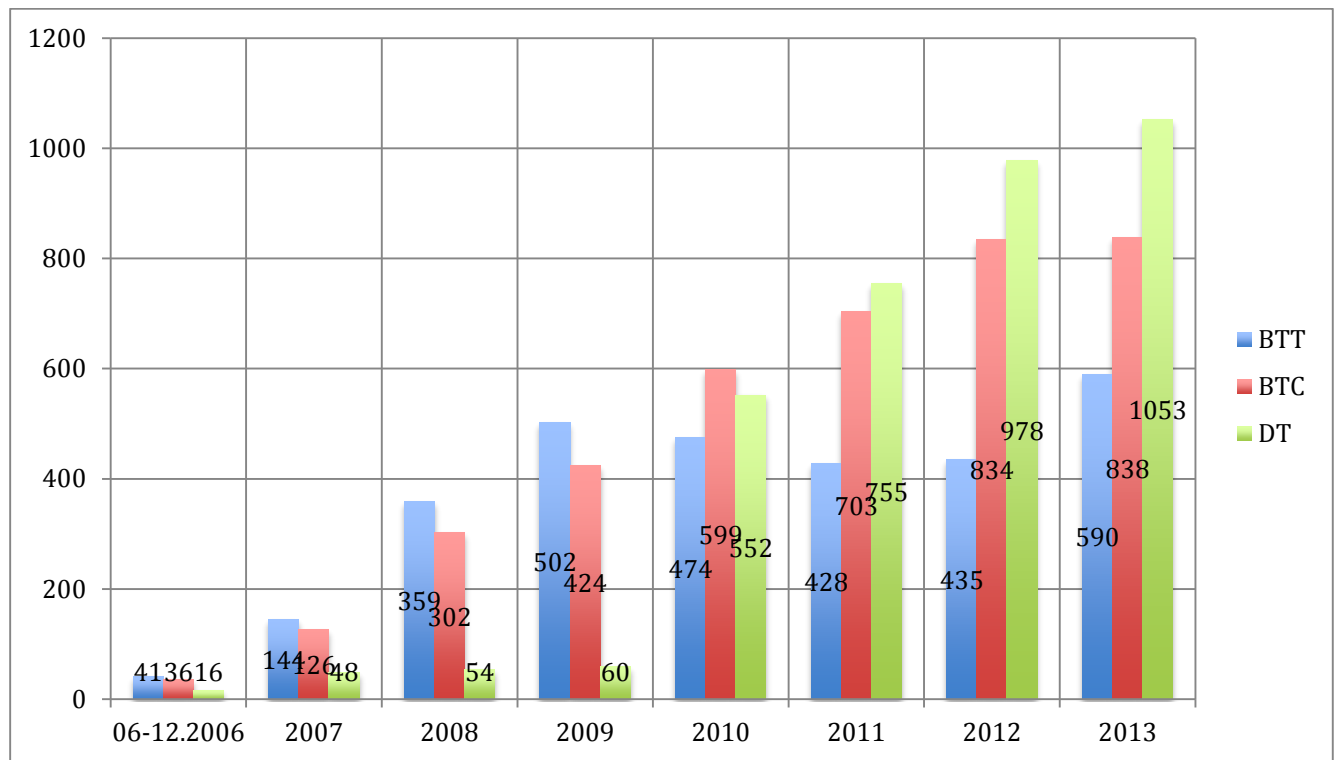


Рисунок 2 – Динамика использования систем вспомогательного кровообращения по целевым группам

Первоначально разработка СВК предполагала основное использование данного метода для пациентов первой группы в случаях, когда пораженный миокард невозможно восстановить медикаментозными средствами и единственным способом лечения таких пациентов является пересадка донорского сердца. Из-за дефицита донорских органов много пациентов погибают, не дождавшись трансплантации. Поэтому применение СВК, восстанавливая кровообращение, может обеспечить необходимый период ожидания донорского органа. Кроме того, применение СВК при двухэтапной трансплантации сердца положительно отражается на «подготовке» пациента к пересадке донорского органа, поскольку при этом нормализуется перфузия в жизненно-важных органах. Однако с повышением качества жизни в передовых странах количество доноров снижается (в США за последнее десятилетие количество доноров снизилось более чем на 20%), а с повышением надежности и ресурса СВК в последние пять лет постоянная имплантация насосов (DT) значительно превышает по количеству операции по двухэтапной замене сердца (BTT) [90]. И тенденция в этом

направлении увеличивается. Применение новых технологий по восстановлению миокарда на фоне снижения нагрузки на ЛЖ с использованием СВК также является новым направлением лечения пациентов с терминальной стадией сердечной недостаточности (в частности, больных с дилатационной кардиомиопатией) альтернативным трансплантации сердца [89].

В последние годы применение СВК на базе насосов непрерывного потока (ННП) значительно опережает СВК на базе насосов пульсирующего потока (НПП) [59, 71, 81, 86]. Это связано, прежде всего, с повышением надежности и ресурса данных систем (в ННП имеется только одна вращающаяся деталь-ротор). Кроме того, они имеют значительно лучшие массо-габаритные и энергетические показатели.

Наиболее часто используемой схемой подключения СВК является подключение по схеме «ЛЖ-нисходящая аорта» (Рисунок 3).

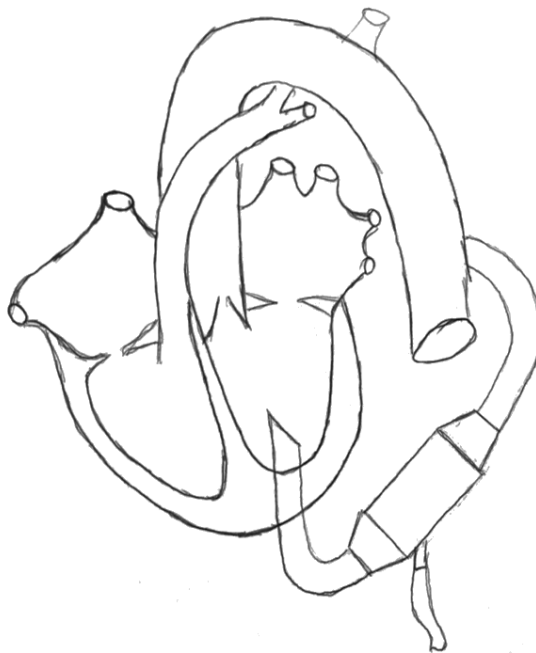


Рисунок 3 –Подключение насоса непрерывного потока по схеме «левый желудочек – нисходящая аорта»

Ввиду все более широкого применения СВК в качестве destination therapy, данные системы должны быть рассчитаны на длительное использование. Как видно из структурной схемы (Рисунок 4), СВК представляет собой целый

комплекс для решения задачи МПК. Центральным компонентом системы является насос, и разработка его вместе с оптимальной системой управления и источниками энергопитания является наиболее сложной задачей, стоящей перед медиками и инженерами.



Рисунок 4 – Структурная схема системы вспомогательного кровообращения длительного применения

### 1.3. Классификация насосов крови. Статистика применения систем вспомогательного кровообращения

Все более широкое распространение СВК на базе насосов крови неизбежно повлекло за собой увеличение числа типов насосов. В настоящее время насчитывается огромное число организаций по всему миру, занимающихся

разработкой и испытаниями СВК. Насосы имеют различную конструкцию и тип (Рисунок 5).



Рисунок 5 – Классификация насосов крови

Основные требования, предъявляемые к СВК длительного применения следующие:

- обеспечение основного гемодинамического показателя поддержки кровообращения – производительности насоса при заданном перепаде давления;
- отсутствие сдвиговых напряжений в полостях насоса для минимизации травмы крови;
- отсутствие застойных зон и зон рециркуляции потока, а также биосовместимость материалов, контактирующих с кровью для снижения вероятности тромбообразования при относительно низкой антитромбогенной терапии;
- для имплантируемых насосов – минимальные массо-габаритные и высокие энергетические показатели;
- система управления насосом, обеспечивающая необходимую производительность насоса;

- высокую надежность и ресурсные характеристики насоса, для обеспечения длительной поддержки кровообращения (до нескольких лет);
- низкие показатели шума и вибрации при работе насоса для обеспечения высокого уровня качества жизни пациента.

Как говорилось ранее, современный рынок используемых СВК достаточно широк (Таблица 3) как по типу насосов, так и по способу их установки (интракорпорально / экстракорпорально).

Таблица 3 – Современные системы вспомогательного кровообращения

<b>Тип системы вспомогательного кровообращения</b>	<b>Существующие системы типа</b>
Интракорпоральные системы постоянного потока	<ul style="list-style-type: none"> <li>– HeartMate II (Thoratec Corporation);</li> <li>– Heartware (Heartware Network);</li> <li>– MicroMed DeBakey (MicroMed Cardiovascular, Inc);</li> <li>– Jarvik 2000 (Jarvik Heart, Inc.);</li> <li>– DexAide (Lerner Research Institute);</li> <li>– VentAssist (Philips);</li> </ul>
Экстракорпоральные системы постоянного потока	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Biopump (Texas Heart Institute);</li> <li>– Levitronix Centrimag (Texas Heart Institute);</li> </ul>
Экстракорпоральные системы пульсирующего потока	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Thoratec PVAD (Thoratec Corporation)</li> <li>– Heart Excor (Berlin Heart GmbH);</li> </ul>
Интракорпоральные системы пульсирующего потока	<ul style="list-style-type: none"> <li>– HeartMate IP (Thoratec Corporation);</li> <li>– HeartMate XVE (Thoratec Corporation) ;</li> <li>– Thoratec IVAD (Thoratec Corporation);</li> <li>– NovaCor PCq (WorldHeart, Inc);</li> </ul>



Системы полной замены сердца человека	<ul style="list-style-type: none"> <li>– SynCardia CardioWest (SynCardia Systems, Inc);</li> <li>– AbioCor TAH (Abiomed, Inc);</li> </ul>
---------------------------------------	---

Рассмотрим статистику применения перечисленных СВК в клинической практике в зависимости от типа (вспомогательное или заместительное кровообращение), цели использования и т.п. (Рисунок 6).

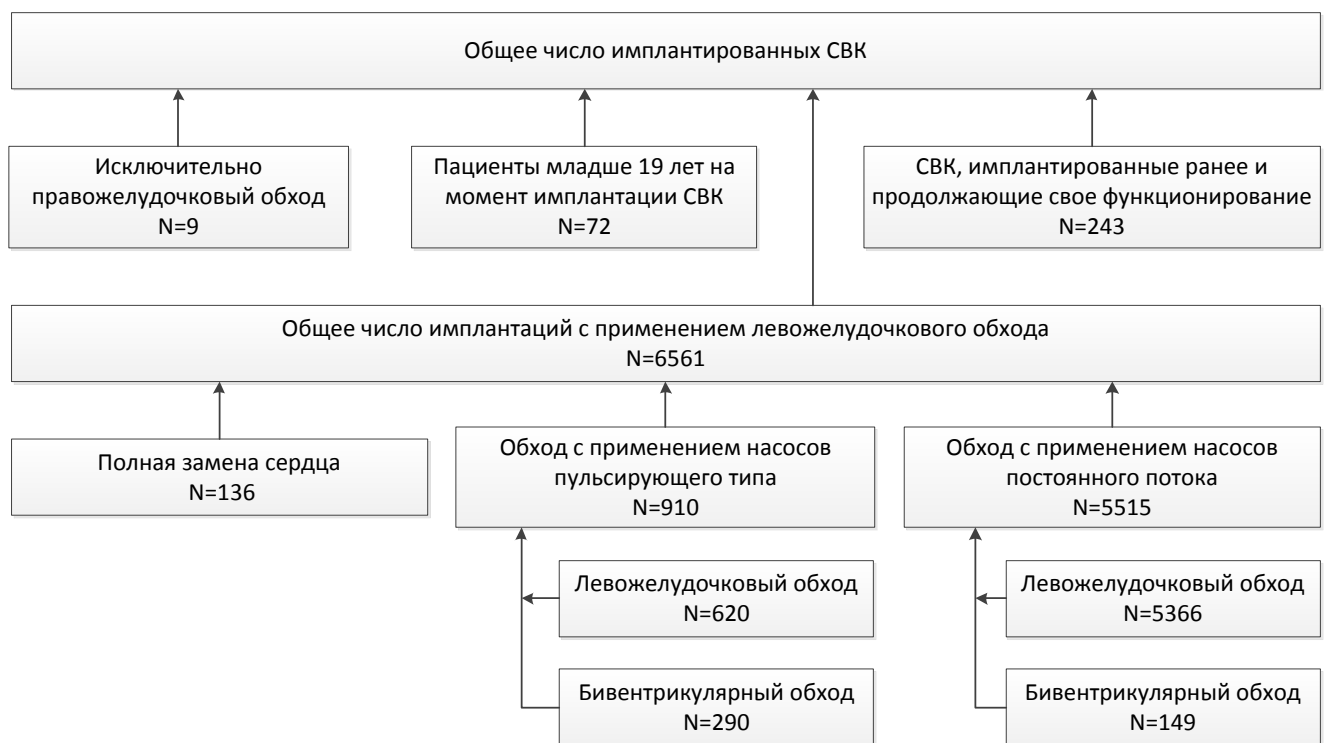


Рисунок 6 – Частота и область применения различных систем поддержки кровообращения в период 2006-2013 гг. (по данным ежегодного отчета INTERMACS)

По данным ежегодного отчета INTERMACS за 2013 год [67] наблюдается значительный рост использования систем вспомогательного кровообращения как по общему числу, так и по распространению СВК на базе ННП (Рисунок 7).

## Общее число имплантаций: n = 10542

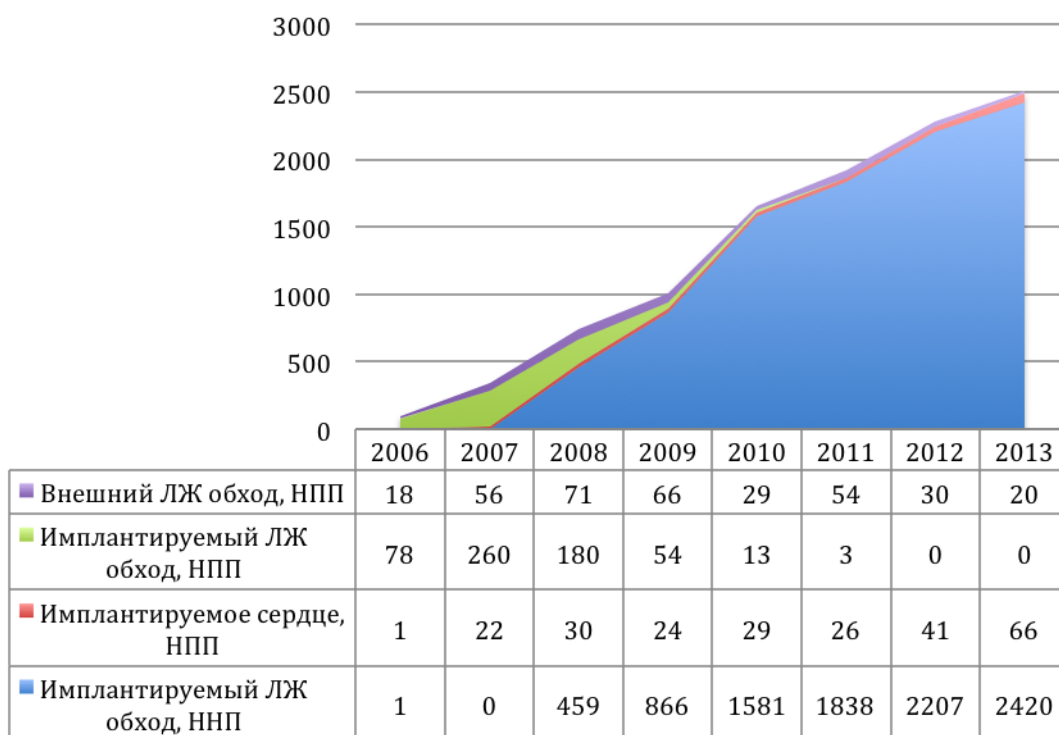


Рисунок 7 – Динамика роста числа имплантаций систем вспомогательного кровообращения

Как видно из приведенной диаграммы, все более широкое распространение получили СВК на базе имплантируемых насосов постоянного потока.

Несмотря на то, что риски, связанные с имплантацией искусственных насосов значительно выше, на протяжении последних пяти лет они существенно снизились (так, смертность при имплантации СВК снизилась с 42 до 17%, в то время как риск смертности при трансплантации сердца составляет около 5%) и можно ожидать дальнейшего улучшения ситуации в этой сфере в связи с развитием технологий. Подобная статистика также может быть искажена в связи с тем, что пациенты, которым проводится имплантация искусственных насосов зачастую находятся на более неблагоприятной стадии развития ХСН, чем пациенты, ожидающие пересадки сердца или получающие ее. Таким образом, смертность в группе пересадки имплантируемых насосов выше за счет иной выборки пациентов [79].

Стоит заметить, что положительные результаты были достигнуты благодаря постоянному развитию СВК, их усовершенствованию, минимизации и улучшения ряда характеристик. Область интереса разработчиков изменилась: если ранее важнейшим вопросом была выживаемость пациентов, то сейчас главными задачами являются обеспечение наибольшего охвата групп пациентов и максимизация качества жизни каждого отдельного пациента, которому был имплантирован искусственный насос, так как первичная цель – увеличение выживаемости пациентов с СВК успешно достигнута.

Дальнейший процесс развития СВК связан с необходимостью решения множества биотехнических задач, одной из которых, на этапе проектирования, является оценка эффективности использования СВК в условиях как изолированных, так и сочетанных патологий ССС. Учитывая возможности современных вычислительных систем, целесообразно для решения этой задачи разработать математическую модель (ММ), описывающую взаимодействие ССС и ННП. В общем случае, реализация такой модели должна быть основана на принципах построения биотехнических систем (БТС) - объединяющих в себе «биологический» и технический объект [4], в качестве которого выбран насос постоянного потока.

#### **1.4. Предпосылки к созданию математических моделей механической поддержки кровообращения. Постановка задачи разработки модели**

Современная практика использования аппаратов вспомогательного кровообращения на базе насосов непрерывного потока подразумевает установку определенной скорости вращения рабочего колеса ННП для обеспечения необходимого минутного объема крови, и в течение времени это значение лишь незначительно корректируется по результатам плановых обследований. При этом, как правило, системы работают без режима «автоподстройки» работы насоса в зависимости от потребностей организма. Поэтому пациенты с установленной

СВК ограничены в свободе физической активности, что отрицательно сказывается на качестве их жизни. В связи с этим, при разработке новых СВК крайне важно внедрять новые методы управления ННП, подразумевающие автоматизированную корректировку режима работы СВК в соответствии с изменяющейся активностью пациента. Данный вопрос включает в себя комплекс задач, которые на первых этапах проектирования подобных систем необходимо решить принципиально. Для этого целесообразно синтезировать математическую модель, так как она может являться достаточно гибким инструментом, позволяющим получить ответы на наиболее важные вопросы использования СВК, а именно:

- детальный анализ гемодинамики патологической ССС, в том числе, с сопутствующей СН клапанной патологии;
- производить оценку реакции системы кровообращения на механическую поддержку и на основании полученных результатов выстраивать стратегию применения СВК, обеспечивающую наиболее высокую эффективность;
- разрабатывать и проводить верификацию методов косвенной оценки параметров гемодинамики, базирующихся исключительно на управляющих сигналах с насоса;
- определять требования к характеристикам имплантируемых насосов на этапе проектирования;
- разрабатывать методы управления насосами крови, исключаящие возникновение критических режимов взаимодействия ССС с СВК.

Многие исследователи предлагали свои варианты реализации математических моделей, отвечающих на данные вопросы. Рассмотрение некоторых из них приведено ниже.

### **1.5. Обзор существующих математических моделей, описывающих сердечно-сосудистую систему и методы косвенной оценки параметров гемодинамики**

Первоначальным этапом моделирования механической поддержки кровообращения является построение модели непосредственно системы кровообращения. Существующие модели, которые описывают функционирование ССС, можно классифицировать на две основные группы [20]:

- модели гемодинамики сердечно-сосудистой системы;
- модели регуляции сердечного выброса.

Модели второй группы предназначены для анализа основных свойств и характеристик сердца как насоса, системы сосудов и контуров управления. В своем большинстве эти модели являются комплексными системами уравнений с сосредоточенными параметрами. Входящие в эту группу ММ условно можно разделить на 2 группы:

- разомкнутые – описывающие обособленную модель миокарда (модели Н.М. Амосова, Р.Д. Григоряна, С.А. Лищука, Grodins, Robinson) [35, 18, 28, 63, 85];
- замкнутые – описывающие замкнутую систему кровообращения, включающую сильно упрощенное сердце, основные кровеносные сосуды (чаще всего обобщенные), а также контуры управления (модели Torham и Warner, Beneken и De Wit, Ю.В. Солодянникова, Д.А. Суркова) [95, 52, 45,].

Главной отличительной особенностью моделей регуляции сердечного выброса от моделей гемодинамики ССС, отражающих лишь усреднённые параметры, является то, что они позволяют моделировать пульсирующие процессы, происходящие в системе кровообращения.

Одним из первых исследователей, чья ММ является одной из традиционных, является Roston [86]. В его исследованиях артериальная система представлена как классический резервуар Франка, а миокард представлен в виде

простейшего желудочка сердца, эквивалентная схема замещения которого является импульсным источником объемного тока крови синусоидального характера. Более современные исследования показали недостаточное соответствие протекающих процессов естественной системе кровообращения в целом (СК), несмотря на достаточно качественный характер такого выходного параметра как артериальное давление (Рисунок 8).

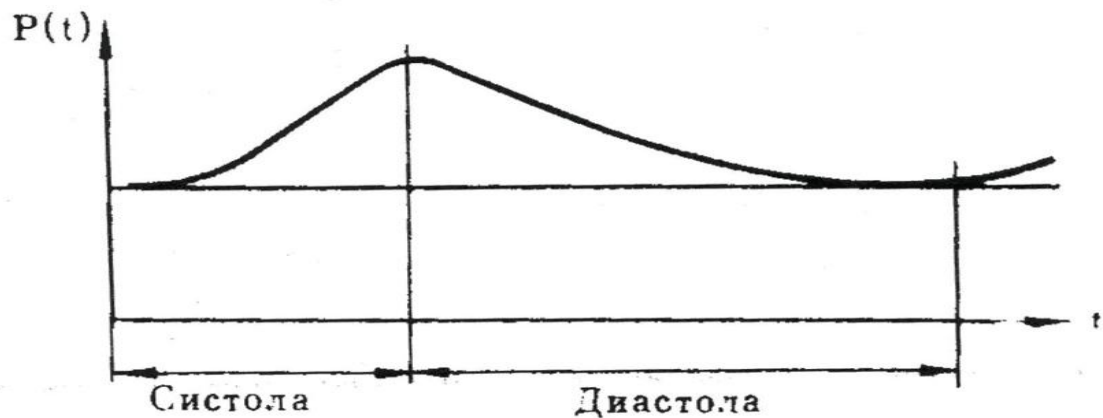


Рисунок 8 - График артериального давления, полученный на модели Roston (1959 г.)

Позже, De Pater и Van Den Berg предложили более детальное описание модели сердца, которая была реализована в виде эквивалентной электрической схемы (Рисунок 9). Данная модель характеризует сердце как источник кровотока. Индуктивности, включенные в модель, обеспечивают инерционность потока, а напряжение на вертикальной ветви цепи имитирует изменение во времени жесткости стенок желудочка. Классическим способом описания клапанов сердца в электрических моделях является использование диода.

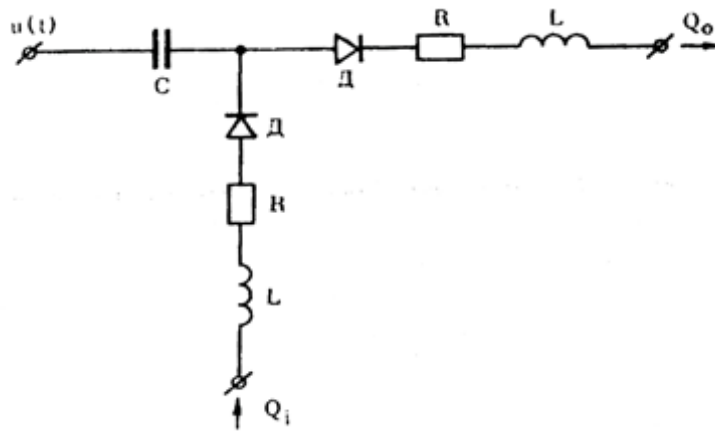


Рисунок 9 – Электрическая модель сердца De Pater и Van Den Berg

Другие исследователи (Defares et al. [55]) использовали подобный метод моделирования миокарда как емкости, однако ввели закон управления изменения эластичности стенок желудочка в соответствии с живым сердцем. Для этого изначально пассивная емкость, имитирующая сердце, была заменена на переменную (Рисунок 10).

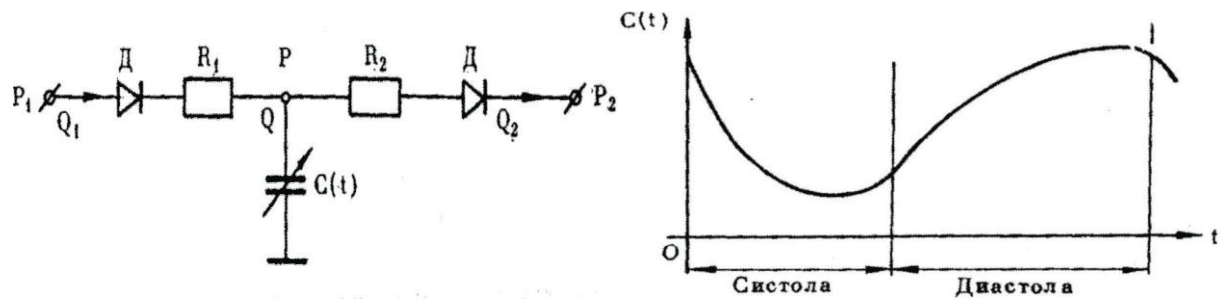


Рисунок 10 - Модель желудочка сердца Defares et al. (слева) и график изменения эластичности стенок желудочка во времени (справа)

Использование данного подхода в реализации различных ММ в дальнейшем достаточно хорошо прижилось и развивалось, в основном, в направлении оптимизации закона изменения эластичности стенок желудочка или ее производных величин (жёсткость, емкость) с сохранением соответствия закону Франка – Старлинга [73]. Согласно этому закону, функция сердца как насоса зависит от силы сокращения сердечной мышцы. Она достигает максимума при

выбросе крови из ЛЖ в аорту, а систолический объем кровотока зависит, в первую очередь, от объема крови, находящегося в желудочке и от силы сокращения. То есть, сила сокращения прямо пропорциональна степени его растяжения притекающей кровью (Рисунок 11).

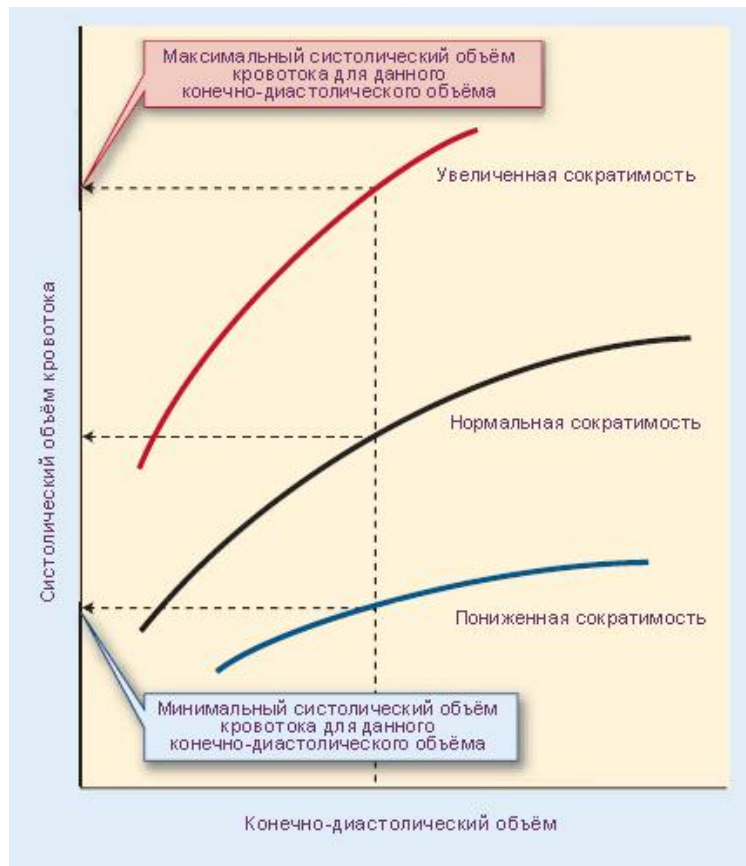


Рисунок 11 – Графическая интерпретация закона Франка-Старлинга

Использование данного закона при разработке ММ моделей позволило качественно улучшить соответствие выходных данных моделей (параметров гемодинамики) реальным биологическим. Однако, существуют модели, описывающие выходные характеристики миокарда, которые отражают зависимость величины МОК от давления с учетом внутреннего (или выходного) сопротивления. Основной характеристикой сердца как насоса, при этом, является нагрузочная кривая (Рисунок 12).



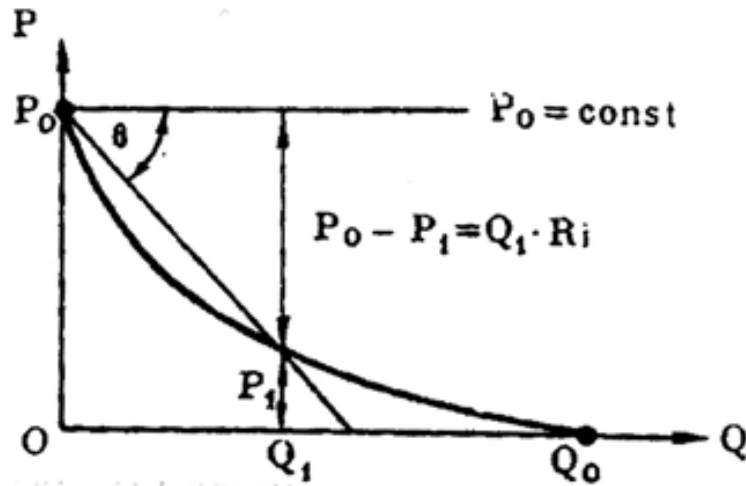


Рисунок 12 – Нагрузочная кривая желудочка сердца

На данном графике имеется 2 ключевые точки – пересечения с осями  $P$  (давления) и  $Q$  (расхода). Пересечение с осью  $P$  характеризует максимальное давление, развиваемое сердцем (т.е. при полном перекрытии просвета аорты). Пересечение с осью  $Q$  характеризует максимальный поток при нулевом противодействии. Статистическая нагрузочная характеристика имеет нелинейный характер, однако при использовании в математических моделях заменяется на аппроксимированную линейную функцию. Такой способ моделирования желудочка был применен в модели В.Н. Новосельцева и М.П. Сахарова [32], однако справедлив для фиксированной частоты сердечных сокращений (ЧСС) и функционального состояния миокарда (Рисунок 13).

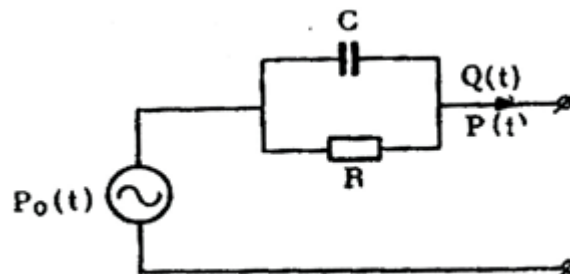


Рисунок 13 - Модель сердца В.Н. Новосельцева и М.П. Сахарова

Модели, синтезированные на уравнениях Хилла, содержат в своей основе законы сократимости мышечного волокна. Сердечная мышца представлена в виде одного сократительного и двух эластичных элементов. Сократительный элемент, под действием внешней стимуляции развивает определенную силу и скорость. Эластичные элементы пассивны и под действием напряжения растягиваются. В ходе ряда экспериментов были установлены зависимости между изометрической силой  $p_0$  (перемещение отсутствует) и длиной  $l_H$  пассивного  $p_{0min}$  и активного  $p_{0max}$  состояния мышцы и между начальной скоростью изотонического сокращения  $v$  от изотонического усилия  $p$ . Как видно из графиков этих зависимостей, (Рисунок 14 А, Б), увеличение исходной длины мышцы ведет к увеличению максимального значения изометрического усилия. На основании этих соотношений можно построить функцию изменения эластичности (жесткости) сердечного резервуара и успешно применить к построению модели сердца.

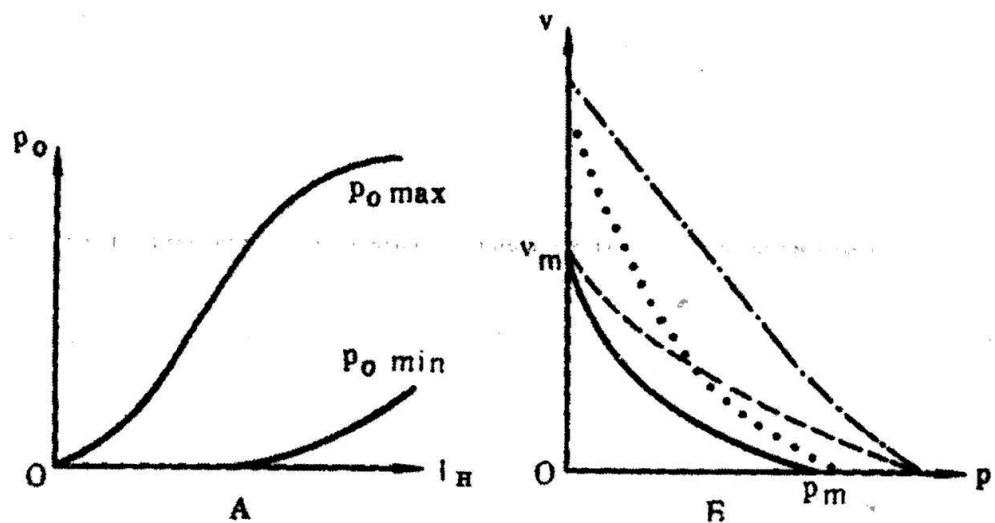


Рисунок 14 - Зависимость между силой сокращения мышцы и ее длиной (А);  
зависимость между напряжением и скоростью сокращения мышцы (Б)

В настоящее время существует большое количество достаточно точных комплексных ММ ССС и СВК, интегрирующих в себе описанные выше принципы подхода к моделированию ССС, среди которых стоит отметить модели Michael Vollkron et al. и Jeffrey R. Gohean et al. [69, 70]. Первая из

перечисленных моделей представляет из себя электрическую схему замещения (Рисунок 15) и включает в себя четырехкамерное сердце, основные элементы большого и малого кругов кровообращения (сопротивления, емкости), а также математическую модель насоса крови.

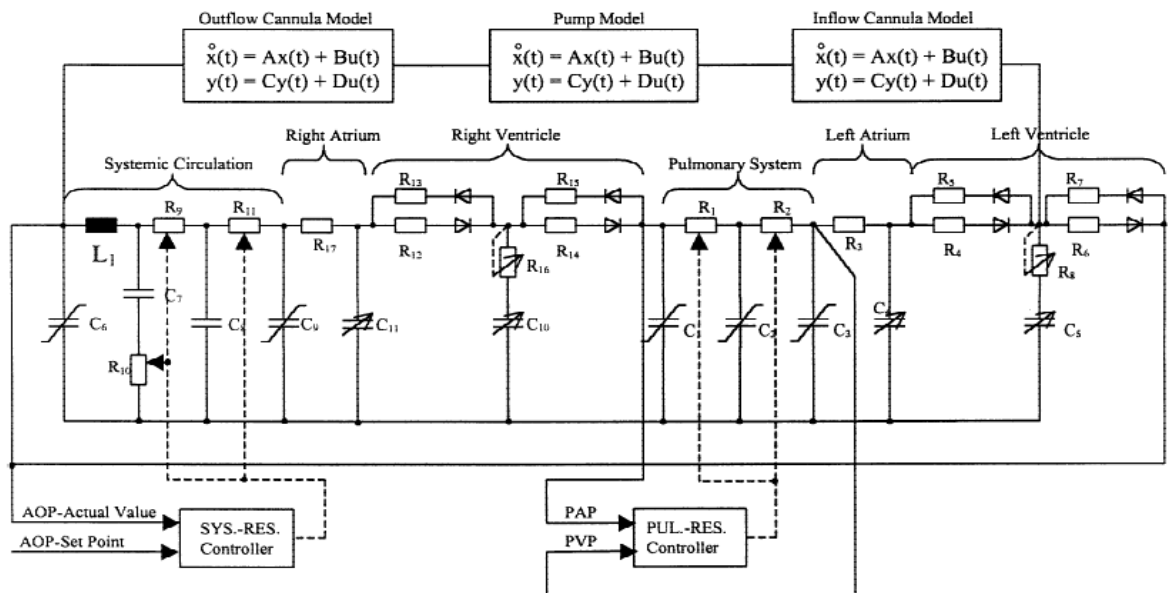


Рисунок 15 – Структура модели Michael Vollkron et al.

Авторы данной модели исследовали влияние степени разгрузки миокарда по объему крови на параметры давления. Однако, модель включает в себя достаточно большое количество элементов с внешним управлением (сопротивление периферических сосудов, их жесткость и т.д.), что нарушает целостность системы и взаимосвязь многих важных параметров гемодинамики кровообращения и практически исключает возможность исследования различных степеней сердечной недостаточности в условиях обхода ЛЖ. Предшественники Longya Xu и Minghua Fu [76] использовали аналогичный подход к интерпретации ССС в виде эквивалентной электрической схемы (Рисунок 16), но в их разработке значительно меньше элементов с внешним управлением, что отражает большую степень взаимовлияния элементов модели.

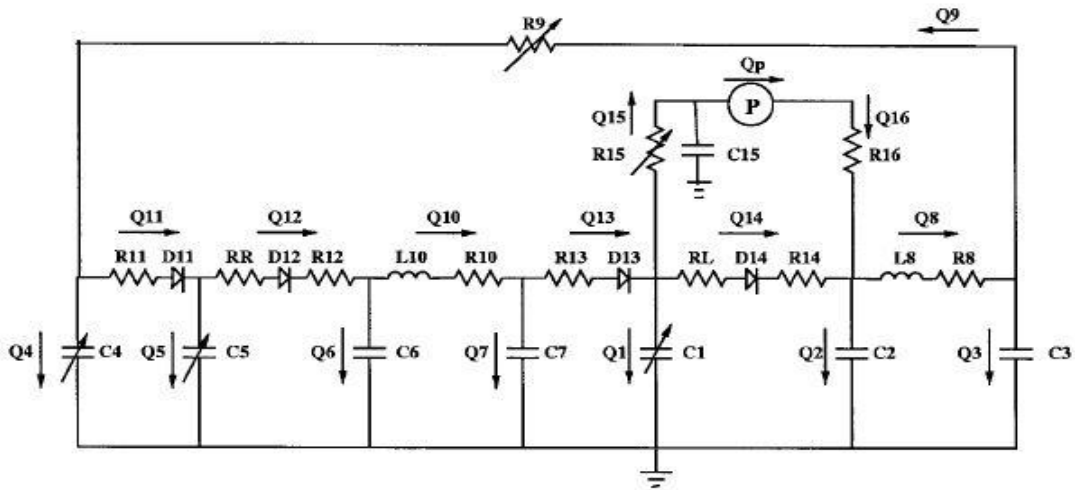


Рисунок 16 – Структура модели Longya Xu и Minghua Fu

Параметры гемодинамики ССС, полученные на данной модели (Рисунок 17) достаточно хорошо согласуются с реальными физиологическими. Тем не менее, специфика использования электрической схемы замещения ССС не позволяет, к примеру, использовать модель в более широком диапазоне параметров насосов и СН, а в некоторых режимах протекающие процессы становятся незатухающими колебательными и, соответственно, неинформативными.

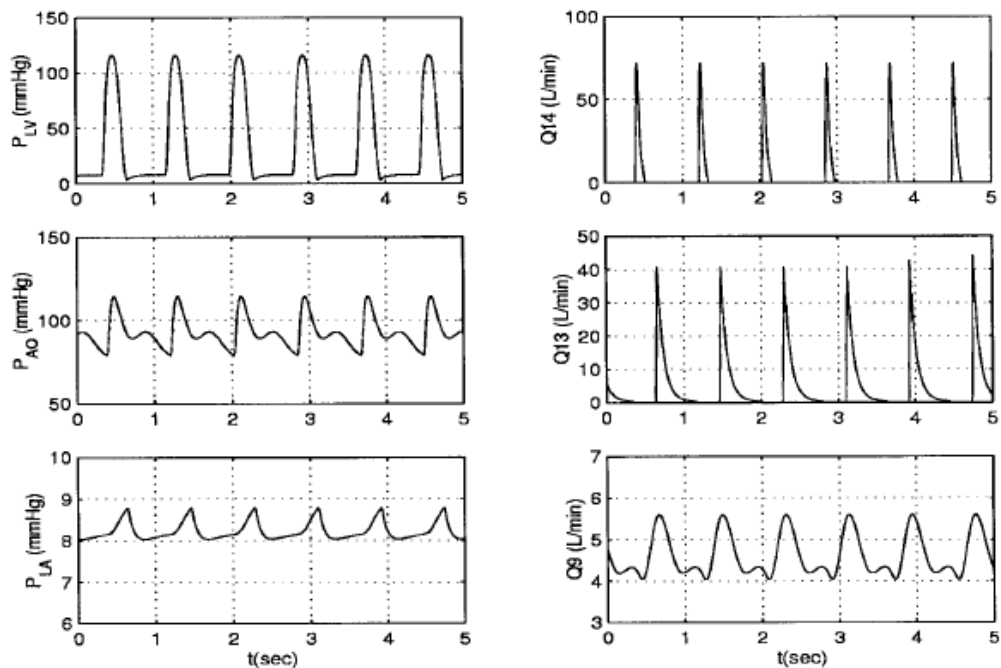


Рисунок 17 – Графики давления и расхода, полученные на модели Longya Xu и Minghua Fu

Наиболее информативной, с точки зрения современной практики использования СВК в качестве терапии на терминальной стадии СН, является модель Jeffrey R. Gohean et al (Рисунок 18). Изначально в ней сравнивается два физиологических состояния ССС – в норме и патологии. В каждом из этих состояний моделируется функционирование ССС без насоса, с использованием в качестве обхода желудочка синхронизированного по ЭКГ насоса пульсирующего типа и затем с использованием насоса непрерывного потока. Высокая степень соответствия результатов моделирования (simulation) реальным показателям гемодинамики (in vivo) при обходе ЛЖ с использованием насосов различного типа показала целесообразность и эффективность метода математического моделирования при исследовании протекающих во время МПК процессов.

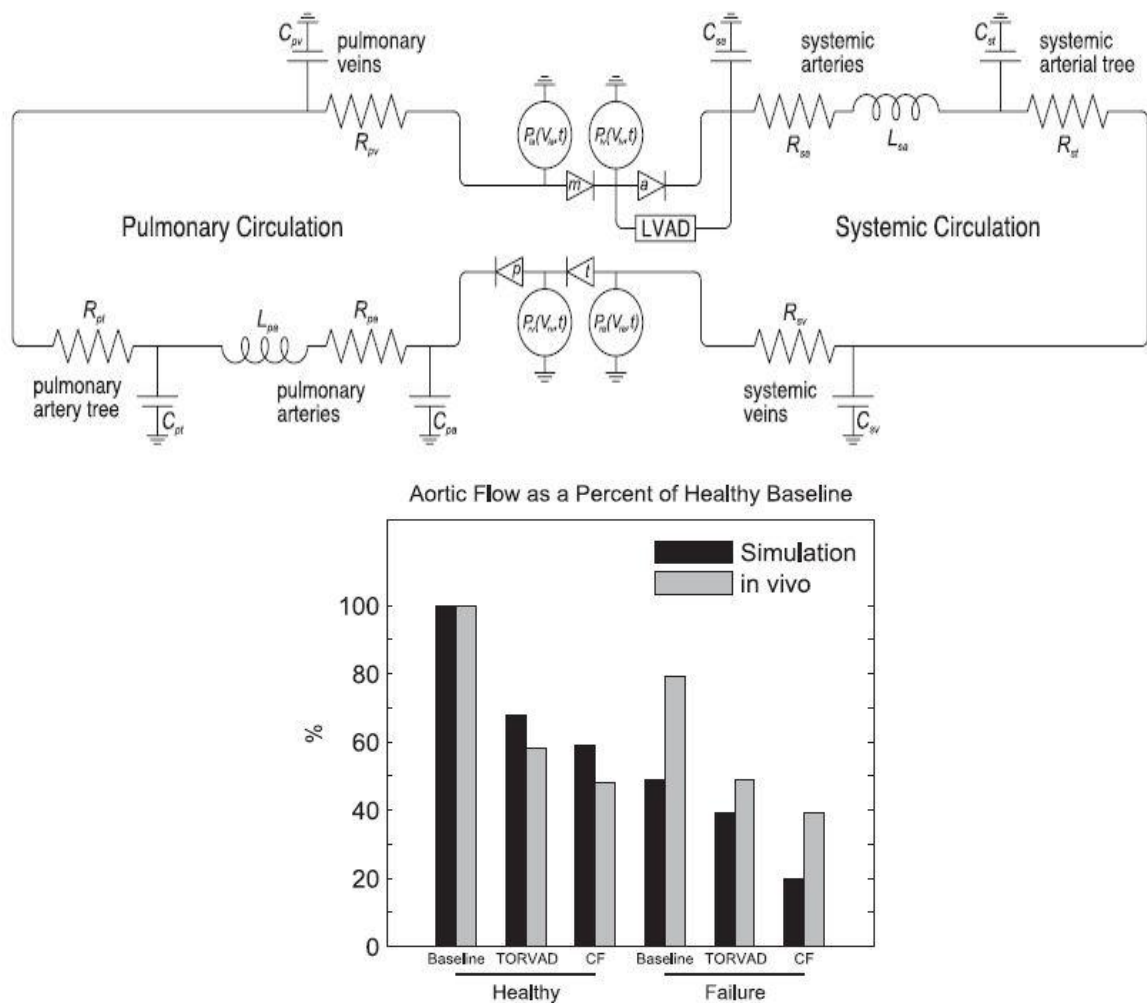


Рисунок 18 – Структура модели Jeffrey R. Gohean et al. (вверху) и сравнение адекватности результатов моделирования реальности (внизу)

Немаловажным способом использования симуляции МПК является возможность отработки на модели косвенных методов измерения параметров гемодинамики кровообращения, на основании сигналов управления насосом и его электрических параметров. Разработка подобных методов может позволить проводить корректировку режима управления насосом и обеспечить пациенту больший диапазон физической активности.

Существующие системы оценки давления и расхода базируются на сигналах с насоса, по которым они рассчитываются с учетом известных характеристик насоса. В некоторых системах данные расчёты дополняются сигналами об осевом смещении рабочего колеса насоса (системы с магнитным подвесом шнека). Глобальная задача, решение которой обеспечит более широкое распространение лечения ХСН с использованием МПК и поднимет качество жизни пациентов на значительно более высокий уровень [14, 93] – автоматизированное управление производительностью имплантируемых насосов крови. Законченного варианта для массового применения, к сожалению, пока нет, не смотря на усилия многих ведущих специалистов этой области. Основными требованиями, которые можно сформулировать в общем виде к автоматизированной системе управления ННП (НПП не рассматривается) следующие:

1. Детекция регургитации.
2. Детекция подсасывания входной канюли насоса.
3. Изменение режима работы насоса в соответствии с физиологическими потребностями организма.
4. Детекция состояния, в котором аортальный клапан не открывается.

Первые 2 требования актуальны для критически низких/высоких рабочих скоростей вращения рабочего колеса насоса и могут быть реализованы различными методами уже в настоящее время. Наибольший практический интерес представляет п. 3. Публикации в специализированных журналах показывают непрерывность разработок в этом направлении [65, 51]. Автоматическая регулировка производительности имплантируемых насосов крови возможна лишь в узком кругу потенциально опасных для пациента

ситуациях. Развитие адаптивных методов управления СВК значительно осложнено отсутствием косвенных методов измерения гемодинамических величин, на базе которых строятся алгоритмы управления.

Рассмотрим модель системы управления [75], автоматически детектирующей описанные выше состояния системы «миокард-насос» на основании снимаемой кардиограммы. Идеей данной модели системы управления является детекция сбоев в сигнале ЭКГ, и соответствующая ответная реакция в виде увеличения или уменьшения производительности насоса. Полученные результаты соответствия (Рисунок 19) принятых системой управления решений действительности свидетельствуют о достаточно низкой достоверности диагностированных состояний в целом, при высоких показателях распознавания подсосывания входной канюли насоса.

No. of initial states	Pump state	Correct	Total	Sensitivity (%)	Specificity (%)
4	VE	39	68	57.4	91.7
	ANO	—	—	—	—
	PVC-I	2	3	66.7	83.1
	PVC-C	1	9	11.1	66.2
	No suction	46	68	67.7	91.7
3	Suction	11	12	91.7	67.7
	VE	39	68	57.4	91.7
	ANO	—	—	—	—
2	No suction	56	68	82.4	91.7
	Suction	11	12	91.7	82.4
	No suction	67	68	98.4	100.0
	Suction	12	12	100.0	98.4

Рисунок 19 – Результаты автоматизированной детекции различных опасных режимов в условиях МПК (Dean M. Karantonis, Nigel H. Lovell, Peter J. Ayre et al.)

Другие авторы [64, 65] предложили свою модель автоматизированного управления, использующую в качестве управляющего сигнала давление в легочной вене. Данный метод широко распространён ввиду большого числа экспериментальных исследований с пережатием легочной артерии на периоды 20 с и последующего мониторинга гемодинамики. Построенная авторами модель показывала адекватные экспериментам на животных показатели. Разработанный метод управления насосом позволяет детектировать окклюзию крупного сосуда (временную), однозначно ведущую к схлопыванию желудочка в случае

использования СВК. Стабилизация давления в ЛЖ производится путем резкого снижения частоты вращения рабочего колеса, вплоть до остановки (Рисунок 20).

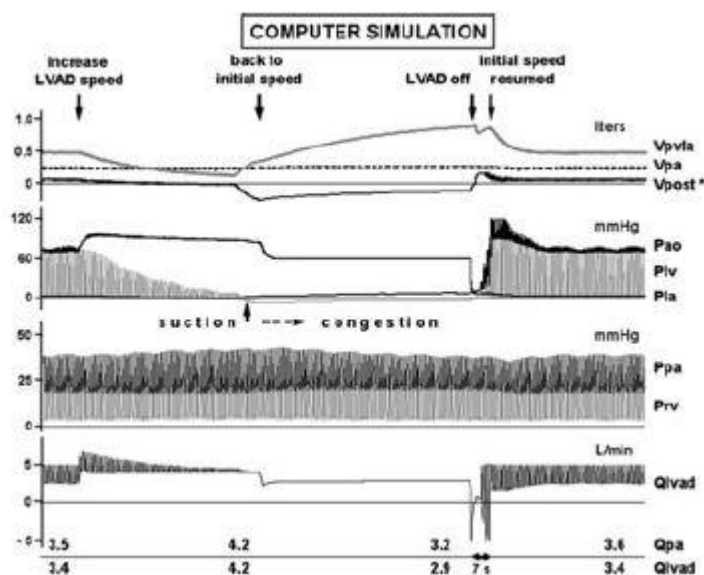


Рисунок 20 – Результаты моделирования автоматизированного управления ИОН в критической ситуации

Реализация подобных решений основывается, чаще всего, на экспертных системах. Сначала выдвинутая гипотеза о взаимозависимости критических ситуаций и одного или нескольких гемодинамических показателей. Проводится серия экспериментов для подтверждения выдвинутой гипотезы и сбора большого количества статистической информации (до 10-20 синхронно записываемых параметров). Далее проводится математический анализ, определяются корреляции величин и критерии диагностики текущего режима работы системы с точки зрения «нормальное функционирование»/«сбой» /«сбой2»/ и т.д.

Разработка методов управления насосами крови в автоматическом режиме является достаточно глобальной, и методологически ясна, но не разрешима без подзадачи косвенной оценки гемодинамических параметров ССС.

Поиски способа измерения давления в аорте, минутного расхода крови без использования соответствующих датчиков начались практически одновременно с появлением первых успешно использованных насосов крови. Толчком к этому стала актуальная до сих пор проблема риска заражения инфекцией по



соединительным элементам датчиков с измерительной частью, повышенной вероятностью тромбообразования на них и общей громоздкости всей системы. Идеализированный вариант получения оценок параметров использует исключительно [103, 64, 87, 57, 62, 104] электрические параметры насоса. Теоретически, характеристики насоса, отражающей зависимость расхода от перепада давления и большого количества экспериментальных данных по всему диапазону изменений МОК, САД, ЦВД, ЧСС и т.п. достаточно для создания средства косвенной оценки параметров ССС. Однако, существует большое число факторов, таких как изменяемая вязкость крови, сопротивления сосудов, физической активности и других, вносящих значительные погрешности в получаемые результаты. Исследователи прибегают к все более сложным системам анализа для получения эмпирической зависимости определенных параметров ССС от текущих электрических насоса. Но, так или иначе, такие системы оценки имеют достаточно узкие диапазоны работы, в которых погрешность оценки расхода (как наиболее важного параметра), составляет 0,4 л/мин [80, 100]. В целом, практически для всех систем вспомогательного кровообращения, вне зависимости от типа, такая погрешность является «пределом». При незначительной степени разгрузки миокарда (до 30%), либо использования СВК в детском организме, такая погрешность оказывается слишком велика. Поэтому разработки и исследования в данном направлении с использованием математических моделей крайне важны, так как позволяют прогнозировать результаты еще в доэкспериментальный период.

Резюмируя, можно отметить – так как любая математическая модель является упрощением реально существующей системы, то вне зависимости от того, какая эквивалентная схема замещения ССС выбрана, структуру и количество входящих в ММ элементов определяет, прежде всего, цель, которую необходимо достигнуть и какие конкретно результаты получить на выходе. В частности, целью определяется подробность описания узлов модели, точность входных параметров, а также тип и количество входных характеристик (к примеру, жесткость стенок желудочка сердца, индивидуальные параметры

пациента – масса, рост и т.д.). В общем случае, модель может отражать лишь статическое состояние взаимодействия ССС и ННП, однако, при этом, будет исключена возможность анализа происходящих процессов в определенную фазу сердечного цикла (к примеру, оценка открытия аортального клапана в систолу).

Таким образом, структура и принцип построения математической модели физиологической ССС определяется целью моделирования, в зависимости от поставленных задач. Вполне возможно, что вне пределов поставленных задач модель может вести себя неадекватно. Поэтому, в процессе разработки и апробации отечественной СВК (Рисунок 21) [17] возникла необходимость создания новой математической модели взаимодействия ССС и ННП, решающей основные неразрешенные задачи использования СВК более эффективно.



Рисунок 21 – Имплантируемый осевой насос и внешние компоненты отечественной СВК «АВК-Н»

Основными из этих задач являются прогнозирование эффективности работы ННП в условиях патологической ССС и определение оптимальной стратегии управления ННП, обеспечивающей высокий уровень качества жизни пациента с имплантированной СВК в условиях покоя и умеренной физической нагрузки.

## ГЛАВА 2. СИНТЕЗ КОМПЛЕКСНОЙ МАТЕМАТИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ И НАСОСА НЕПРЕРЫВНОГО ПОТОКА

### 2.1. Определение задач, решаемых с использованием математической модели

Основной целью разработки ММ является исследование процессов взаимодействия биотехнической системы ССС – ННП при изменении параметров ССС от нормы к патологии (сердечная недостаточность, клапанные пороки и др.) и оценкой в новых условиях основных параметров гемодинамики – минутного объема кровообращения (МОК), ударного объема (УО), параметров давления, объемных показателей желудочков сердца и пр. Как показала мировая практика моделирования физиологических процессов и систем структура модели и ее основные параметры в основном определяются кругом поставленных задач. В рамках настоящего исследования, преследовалось решение следующих:

- предоперационная оценка эффективности использования имплантируемых насосов неппульсирующего потока (ННП) с использованием показателей гемодинамики конкретного пациента (МОК, УО, АД, наличие патологии клапанов и сосудов) с целью снижения постоперационных рисков;
- оценка начального режима работы ННП в переходной период запуска насоса при окончании имплантации (здесь подразумевается моделирование ситуации «в операционной»);
- периодическая корректировка режима работы ННП в условиях умеренной физиологической активности;
- оценка восстановления миокарда при длительном левожелудочковом обходе.

Данная модель предусматривает ее использование при разработке новых систем ВК:

- при проектировании имплантируемых насосов крови с заданными расходно-напорными характеристиками;
- при разработке методов управления насосом для исключения таких критических режимов как максимальная скорость вращения рабочего колеса, которая может привести к закрытию аортального клапана, минимальный обратный кровоток через насос при минимальной скорости вращения рабочего колеса насоса;
- реализации алгоритмов косвенной оценки параметров гемодинамики, наиболее информативным из которых является расход крови через насос и перепад давления на нем;
- на базе решения предыдущей задачи – реализация принципов биологической обратной связи (БОС) – автоматизированной подстройки производительности ИОН при различной степени физической нагрузки.

Так как ССС является сложнейшей многоконтурной, многосвязанной системой транспорта крови, обеспечивающей необходимый метаболизм в органах и тканях и имеет сложную систему обратных связей, работа которых до сих пор остается достаточно малоизученной, то с учетом поставленных задач нами рассматриваются только быстрые процессы регуляции в ССС. Такой подход позволяет значительно упростить модель ССС и, в тоже время, сохранить основные принципы регуляции сердечного выброса (механизм Франка-Старлинга, закон Анрепа) и реализовать верификацию модели и объекта.

## **2.2. Выбор структурной схемы разрабатываемой математической модели**

Для решения поставленных ставящихся перед синтезируемой ММ задач, ее структура должна отвечать следующим требованиям:

- для более широкой возможности оценки гемодинамики кровообращения в условиях нормы и патологии система кровообращения должна включать в себя описание большого и малого кругов кровообращения, правый и левый желудочек сердца (с предсердиями), работающие в пульсирующем режиме;
- при построении модели сердца необходимо реализовать возможность моделирования сопутствующей СН клапанной патологии;
- для моделирования дилатационной кардиомиопатии должно быть предусмотрено включение в модель объемных характеристик составляющих ее элементов, в том числе объемов желудочков сердца;
- для моделирования взаимодействия ССС и ННП в модель необходимо включить контур, описывающий работу ННП ;
- в модели работы насоса должна быть предусмотрена возможность реализации различных режимов (по расходу), включая критические режимы повышенных и пониженных оборотов ротора насоса;
- выходные параметры модели должны соответствовать экспериментальным исследованиям на гидродинамических стендах и животных.

Любая математическая модель объекта исследования является лишь упрощенным аналогом и подразумевает использование ряда допущений при ее построении. Исходя из этого, но с сохранением возможности интегральной оценки быстрых реакций ССС на ряд внешних воздействий, а также с учетом ставящихся перед моделью задач и требований к ее принципиальной реализации, был сформирован ряд допущений, определяющих структуру синтезируемой модели (Рисунок 22) [11]:

- параметры модели сосредоточенные;
- большая часть зависимостей в модели имеет линейный характер;
- кровь рассматривается как Ньютонская жидкость и имеет постоянную вязкость;

- несколько обобщенных резервуаров объединяет в себе основные отделы сосудистой системы (аортальные, венозные и капиллярные резервуары большого и малого кругов кровообращения);
- время открытия и закрытия клапанов – бесконечно малая величина;
- зависимость сердечного выброса по правому и левому желудочку сердца согласуется с законом Франка-Старлинга и Анрепа.

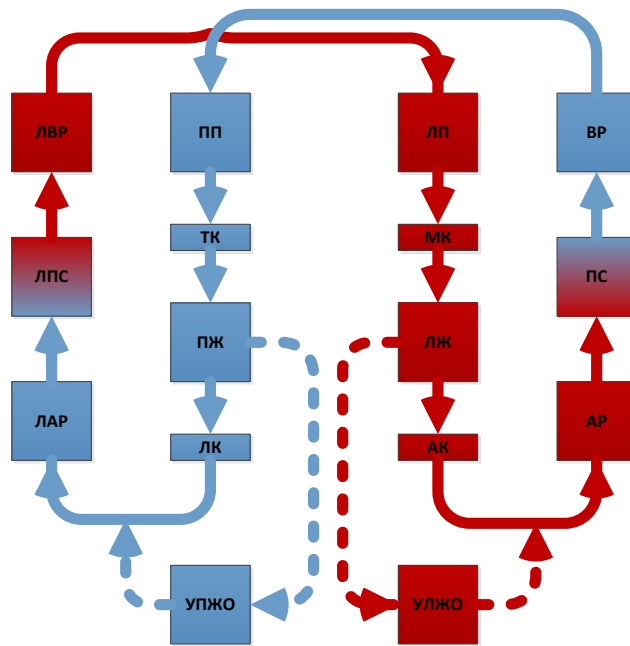


Рисунок 22 – Структура синтезируемой модели

Выбранная структура включает в себя: левое предсердие (ЛП), митральный клапан (МК), ЛЖ, аортальный клапан (АК), артериальный резервуар (АР), периферическое сопротивление (ПС), венозный резервуар (ВР), правое предсердие (ПП), трикуспидальный клапан (ТК), правый желудочек (ПЖ), легочный клапан (ЛК), легочный артериальный резервуар (ЛАР), легочное периферическое сопротивление (ЛПС), легочный венозный резервуар (ЛВР), устройства левожелудочкового и правожелудочкового обхода (УЛЖО, УПЖО).

Выбранная структурная схема ММ имеет большой и малый круги кровообращения, состоящие из обобщенных артериальных, капиллярных и венозных резервуаров, замыкающихся на четырехкамерное сердце. В соответствии с традиционной схемой, вспомогательные насосы лево- и

правожелудочкового обхода подключены в обход клапанов. Данные элементы структуры могут реализовывать работу любого по типу (центробежный, осевой и т.п.) насоса непрерывного потока.

### 2.3. Описание использованных методов при реализации модели сердечно-сосудистой системы

Для реализации выбранной структурной был выбран пакет Matlab Simulink. В качестве метода описания структурных единиц модели было решено отказаться от электрической схемы замещения, так как она требует включения большого числа взаимно не связанных узлов, и использовать замкнутую систему дифференциальных уравнений.

Все блоки, входящие в структуру модели можно условно разделить на следующие функциональные группы:

- блоки вычисления жесткости стенок правого и левого желудочков (двойные функции Хилла);
- блоки сравнения (клапаны сердца);
- резистивные резервуары;
- нерезистивные резервуары;
- блоки расчета производительности механической составляющей модели (насоса).

**Модель сердца.** Для обеспечения качества выходных параметров модели необходимо, чтобы динамика сокращения желудочков сердца была согласована с законом Франка-Старлинга, поэтому в качестве математического описания жесткости стенок желудочков сердца выбрана нормализованная двойная функция Хилла, зависящая от объема желудочка и коронарного кровотока (2):

$$G_n(t_n) = f(V_{ventricle}, F_{coronary}) \times \left[ \frac{\left(\frac{t_n}{0.7}\right)^{1.9}}{1 + \left(\frac{t_n}{0.7}\right)^{1.9}} \right] \times \left[ \frac{1}{1 + \left(\frac{t_n}{1.17}\right)^{21.9}} \right] \quad (2)$$

где

$f(V_{ventricle}, F_{coronary})$  – функция, отражающая зависимость силы сокращения желудочка от объема (закон Франка-Старлинга);

$t_n$  – нормализованное время.

Получаемый при вид функции жесткости стенок ЛЖ (Рисунок 23) вполне адекватно отражает характер изменения реальной физиологической величины.

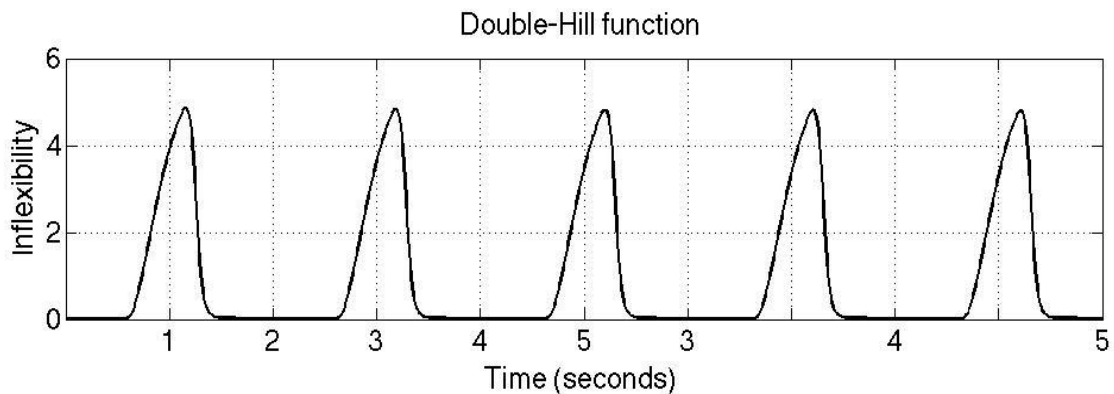


Рисунок 23 – График изменения жесткости стенок желудочка

Расчет объемов желудочков производится по формуле (3):

$$V_{ventricle} = \int_0^t (F_{ventricle\_inlet} - F_{ventricle\_outlet}) dt + V_{ventricle\_0} \quad (3)$$

где

$F_{ventricle\_inlet}$  – притекающий к желудочку поток крови, мл/с;

$F_{ventricle\_outlet}$  – оттекающий от желудочка поток крови, мл/с;

$V_{ventricle\_0}$  – начальный объем желудочка, мл.

Под притекающим к желудочку потоком подразумевается поток из вены через левое предсердие в ЛЖ и поток из легочной вены через правое предсердие в ПЖ для большого и малого кругов соответственно и определяется проводимостью клапанов (т.к. предсердия в модели не сокращаются и учтены



коэффициентом гидравлического сопротивления) и градиентом давления между резервуарами (4) [68]:

$$F_{ventricle\_inlet} = Y_{inlet\_valve} \times (P_{venous\_vessel} - P_{ventricle}) \quad (4)$$

где

$Y_{inlet\_valve}$  – проводимость входного клапана желудочка (митрального или трикуспидального), мл/с/мм.рт.ст.;

$P_{venous\_vessel}$  – давление в приходящем сосуде (вена или легочная вена как обобщенные резервуары), мм.рт.ст.;

$P_{ventricle}$  – давление в соответствующем желудочке, мм.рт.ст.

Оттекающий от желудочка поток в обобщенный артериальный резервуар большого или малого круга может быть рассчитан аналогичным образом (5):

$$F_{ventricle\_outlet} = Y_{outlet\_valve} \times (P_{ventricle} - P_{arterial\_vessel}) \quad (5)$$

где

$Y_{outlet\_valve}$  – проводимость выходного клапана желудочка (аортального или легочного), мл/с/мм.рт.ст.;

$P_{ventricle}$  – давление в соответствующем желудочке, мм.рт.ст.;

$P_{arterial\_vessel}$  – давление в отводящем сосуде (артерия или легочная артерия как обобщенные резервуары), мм.рт.ст.

Давление в желудочке, в соответствии с законом Франка-Старлинга, зависит от объема и жесткости стенок (6):

$$P_{ventricle} = (V_{ventricle} - V_{ventricle\_unstressed}) \times G_{ventricle} \quad (6)$$

где

$V_{ventricle}$  – объем желудочка, мл;

$V_{ventricle\_unstressed}$  – ненапряженный объем желудочка (при  $P_{ventricle} = 0$  мм.рт.ст.), мл;

$G_{ventricle}$  – жесткость стенок желудочка, мм.рт.ст./мл.

Коронарный кровоток находится в прямой зависимости от давления в артериальном резервуаре и проводимости коронарных артерий (7):

$$F_{coronary} = P_{arterial\_vessel} \times Y_{coronary} \quad (7)$$

где

$P_{arterial\_vessel}$  – давление в артериальном резервуаре, мм.рт.ст.;

$Y_{coronary}$  – суммарная проводимость коронарных артерий, мл/с/мм.рт.ст.

Клапаны сердца представляют из себя блоки сравнения давления перед ними и после них. Модель клапана включает в себя, также, коэффициенты, отражающие наличие клапанных пороков. Для стеноза вводится сниженная проводимость в открытом состоянии, для недостаточности – ненулевая проводимость в закрытом состоянии. В зависимости от степени моделируемого поражения данные коэффициенты изменяются, но логика работы остается прежней. Расчёт проводимости входных (митрального, трикуспидального) и выходных (аортального, легочного) клапанов отличаются (8,9):

$$Y_{inlet\_valve} = \begin{cases} 0 + k_{valve\_failure}, & P_{ventricle} > P_{atria}, \\ k_{valve} \times k_{valve\_stenosis}, & P_{ventricle} < P_{atria} \end{cases} \quad (8)$$

$$Y_{outlet\_valve} = \begin{cases} 0 + k_{valve\_failure}, & P_{ventricle} < P_{atria}, \\ k_{valve} \times k_{valve\_stenosis}, & P_{ventricle} > P_{atria} \end{cases} \quad (9)$$

где

$k_{valve\_failure}$  – проводимость пораженного клапана (недостаточность) в закрытом состоянии мл/с/мм.рт.ст.;

$P_{ventricle}$  – давление в желудочке, мм.рт.ст.;

$P_{atria}$  – давление в предсердии, мм.рт.ст.;

$k_{valve}$  – проводимость здорового клапана, мл/с/мм.рт.ст.;

$k_{valve\_stenosis}$  – степень стеноза клапана.

При построении модели сердца переменные формул были обозначены в соответствии с таблицей 4.

Таблица 4 – Обозначения переменных в модели сердца

Обозначение в формуле	Параметр в модели	
	Правого желудочка	Левого желудочка
$V_{ventricle}$	V_RV	V_LV
$F_{ventricle\_inlet}$	F_V_RV	F_PV_LV
$F_{ventricle\_outlet}$	F_RV_PA	F_LV_A
$V_{ventricle\_0}$	V_RV_0	V_LV_0
$Y_{inlet\_valve}$	Y_tricuspidal	Y_mitral
$P_{venous\_vessel}$	P_V	P_PV
$P_{ventricle}$	P_RV	P_LV
$Y_{outlet\_valve}$	Y_pulmonic	Y_aortal
$P_{arterial\_vessel}$	P_PA	P_A
$V_{ventricle\_unstressed}$	V_RV_US	V_LV_US
$G_{ventricle}$	G_RV	G_LV
$k_{valve\_failure}$	K_YT_F	K_YM_F
	K_YP_F	K_YA_F
$k_{valve\_stenosis}$	K_YT_S	K_YM_S
	K_YP_S	K_YA_S

Реализованная модель сердца при моделировании нормального физиологического состояния характеризуется нулевыми значениями

коэффициентов патологии клапанов. Ненапряженные объемы левого и правого желудочков равны 80 и 130 мл соответственно, а начальные значения 45 и 90 мл. Структура модели сердца представлена на рисунке 24.

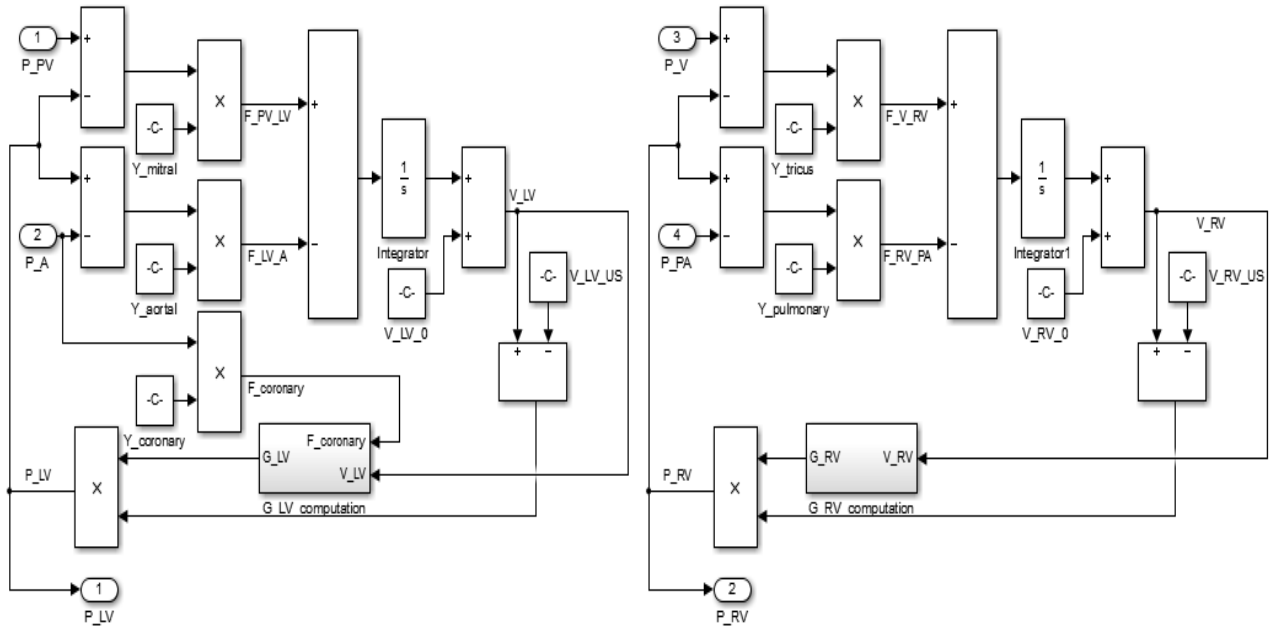


Рисунок 24 – Структура модели сердца

**Модели обобщенных резервуаров.** Объем обобщенного артериального резервуара (обобщенный легочный аортальный резервуар отличается лишь значениями коэффициентов) зависит от притока от сердца и оттока в периферическую систему (легкие – для малого круга) (10):

$$V_{arterial\_vessel} = \int_0^t (F_{from\_ventricle} - F_{to\_peripheral}) dt + V_{arterial\_vessel_0} \quad (10)$$

где

$F_{from\_ventricle}$  – поток из желудочка, мл/с;

$F_{to\_peripheral}$  – поток в периферический резервуар (в легкие – для малого круга), мл/с;

$V_{arterial\_vessel_0}$  – начальный объем артериального резервуара, мл.

Давление в обобщенных артериальных резервуарах большого и малого кругов может быть рассчитано по формуле (11):

$$P_{arterial\_vessel} = G_{arterial\_vessel} \times (V_{arterial\_vessel} - V_{arteerial\_vessel\_unstressed}) \quad (11)$$

где

$G_{arterial\_vessel}$  – жесткость стенок обобщенного артериального резервуара (обобщённого легочного артериального резервуара – для малого круга), мм.рт.ст./мл;

$V_{arterial\_vessel}$  – объем обобщенного артериального резервуара (обобщённого легочного артериального резервуара – для малого круга), мл;

$V_{arteerial\_vessel\_unstressed}$  – ненапряженный объем (при  $P_{arterial\_vessel} = 0$  мм.рт.ст.) обобщенного артериального резервуара (обобщённого легочного артериального резервуара – для малого круга), мл.

Структура моделей обобщенного артериального и легочного артериального резервуаров представлена ниже (Рисунок 25).

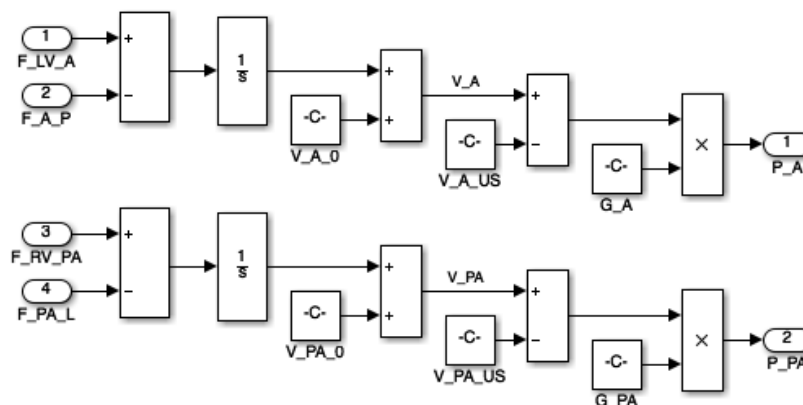


Рисунок 25 – Структура моделей обобщенных артериальных резервуаров большого и малого кругов

Обобщенные периферический резервуар и легкие характеризуются входной ( $Y_{peripheral\_inlet}$ ) и выходной ( $Y_{peripheral\_outlet}$ ) проводимостью, исходя из которых

рассчитываются кровотоки в периферический резервуар (легкие) и далее от него в венозный резервуар (легочный венозный резервуар – для малого круга) (12, 13):

$$F_{arterial\_vessel\_outlet} = Y_{peripheral\_inlet} \times (P_{arterial\_vessel} - P_{peripheral\_vessel}) \quad (12)$$

$$F_{peripheral\_vessel\_outlet} = Y_{peripheral\_outlet} \times (P_{peripheral\_vessel} - P_{venous\_vessel}) \quad (13)$$

где

$Y_{peripheral\_inlet}$  – входная проводимость обобщенного периферического резервуара (обобщённого легочного резервуара – для малого круга), мл/с/мм.рт.ст.;

$P_{arterial\_vessel}$  – давление в обобщенном артериальном резервуаре, мм.рт.ст.;

$P_{peripheral\_vessel}$  – давление в периферическом резервуаре (легочном – для малого круга), мм.рт.ст.;

$Y_{peripheral\_outlet}$  – выходная проводимость периферического резервуара (легочного – для малого круга), мл/с/мм.рт.ст.;

$P_{venous\_vessel}$  – давление в венозном резервуаре, мм.рт.ст.

Объем обобщенного периферического резервуара (легочного – для малого круга) определяется притоком крови из артериальных резервуаров и оттоком в обобщенные венозные резервуары и выражается через интегральное соотношение (14):

$$V_{peripheral\_vessel} = \int_0^t (F_{arterial\_vessel\_outlet} - F_{peripheral\_vessel\_outlet}) dt + V_{peripheral\_vessel_0} \quad (14)$$

где

$F_{arterial\_vessel\_outlet}$  – кровотоки из артериального резервуара в периферический (легочный – для малого круга), мл/с;

$F_{peripheral\_vessel\_outlet}$  – кровоток из периферического резервуара (легочного – для малого круга) в венозный резервуар, мл/с;

$V_{peripheral\_vessel\_0}$  – начальный объем обобщенного периферического резервуара (легочного – для малого круга), мл.

Давление в периферическом резервуаре (легочном – для малого круга) прямо пропорционально его объему (15):

$$P_{peripheral\_vessel} = G_{peripheral\_vessel} \times V_{peripheral\_vessel} \quad (15)$$

где

$G_{peripheral\_vessel}$  – жесткость периферического резервуара (легочного – для малого круга), мм.рт.ст./мл;

$V_{peripheral\_vessel}$  – объем периферического резервуара (легочного – для малого круга), мл.

Структура моделей обобщенных периферического и легочного резервуаров представлена ниже (Рисунок 26).

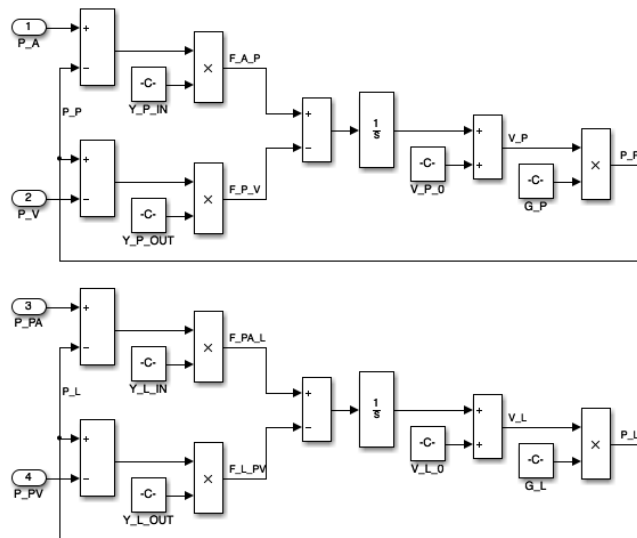


Рисунок 26 – Структура моделей обобщенных периферического и легочного резервуаров

По аналогии с артериальным резервуаром определяются объем и давление в обобщенных венозных резервуарах (16), (17):

$$V_{venous\_vessel} = \int_0^t (F_{peripheral\_vessel\_outlet} - F_{ventricle\_inlet}) dt + V_{venous\_vessel\_0} \quad (16)$$

$$P_{venous\_vessel} = G_{venous\_vessel} \times (V_{venous\_vessel} - V_{venous\_vessel\_unstressed}) \quad (17)$$

где

$F_{peripheral\_vessel\_outlet}$  – кровоток в венозный резервуар, мл/с;

$F_{ventricle\_inlet}$  – кровоток из венозного резервуара в желудочек (через предсердие), мл/с;

$V_{venous\_vessel\_0}$  – начальный объем венозного резервуара, мл;

$G_{venous\_vessel}$  – жесткость венозного резервуара, мм.рт.ст./мл;

$V_{venous\_vessel}$  – объем венозного резервуара, мл;

$V_{venous\_vessel\_unstressed}$  – ненапряженный объем (при  $P_{venous\_vessel} = 0$  мм.рт.ст.) венозного резервуара, мл.

Структура моделей обобщенных венозных резервуаров большого и малого кругов представлена ниже (Рисунок 27).

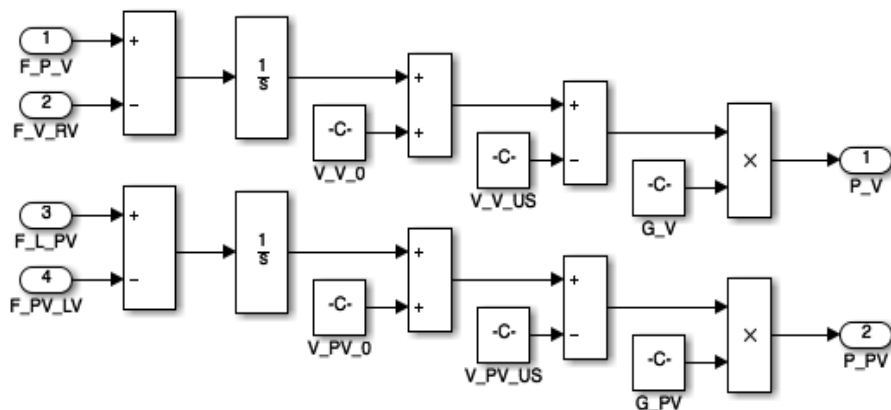


Рисунок 27 – Структура моделей обобщенных венозных резервуаров большого и малого кругов



При построении моделей артериального, периферического и венозного резервуаров для большого и малого кругов кровообращения переменные формул были обозначены в соответствии с таблицей 5.

Таблица 5 – Обозначение переменных в моделях обобщенных резервуаров

Обозначение в формуле	Параметр в модели	
	Правого желудочка	Левого желудочка
$V_{arterial\_vessel}$	V_PA	V_A
$F_{from\_ventricle}$	F_RV_PA	V_LV_A
$F_{to\_peripheral}$	F_PA_L	F_A_P
$V_{arterial\_vessel\_0}$	V_PA_0 (190)	V_A_0 (450)
$P_{arterial\_vessel}$	P_PA	P_A
$G_{arterial\_vessel}$	G_PA (0.23)	G_A (0.89)
$V_{arterial\_vessel\_unstressed}$	V_PA_US (160)	V_A_0 (370)
$F_{arterial\_vessel\_outlet}$	F_PA_L	F_A_P
$Y_{peripheral\_inlet}$	Y_L_IN (39.6)	Y_P_IN (6.6)
$P_{peripheral\_vessel}$	P_L	P_P
$F_{peripheral\_vessel\_outlet}$	F_L_PV	F_P_V
$Y_{peripheral\_outlet}$	Y_L_OUT (13.2)	Y_P_OUT (1.32)
$P_{venous\_vessel}$	P_PV	P_V
$V_{peripheral\_vessel}$	V_L	V_P
$V_{peripheral\_vessel\_0}$	V_L_0 (70)	V_P_0 (350)
$G_{peripheral\_vessel}$	G_L (0.92)	G_P (0.12)
$V_{venous\_vessel}$	V_PV	V_V
$F_{ventricle\_inlet}$	F_PV_LV	F_V_RV
$G_{venous\_vessel}$	G_PV (0.001435)	G_V (0.009375)

\* в скобках указаны значения параметров для состояния физиологической нормы

При построении модели нормального физиологического состояния ССС были использованы значения параметров, указанные в таблице выше.

Заключительным этапом построения модели сердечно-сосудистой системы является соединение модели сердца с большим и малым кругом кровообращения через взаимозависимые параметры:

- выходные параметры давления моделей кругов кровообращения, являющиеся входными для модели сердца:
  - $P_A$  – давление в артериальном резервуаре, мм.рт.ст. ;
  - $P_{PA}$  – давление в легочном артериальном резервуаре, мм.рт.ст.
- выходные параметры кровотока от сердца, являющиеся входными для моделей кругов кровообращения:
  - $F_{LV\_A}$  – кровоток из ЛЖ в артериальный резервуар, мл/с;
  - $F_{RV\_PA}$  – кровоток из ПЖ в легочный артериальный резервуар, мл/с;
  - $F_{V\_RV}$  – кровоток из венозного резервуара в ПЖ (через дополнительное сопротивление – предсердие), мл/с;
  - $F_{PV\_LV}$  – кровоток из легочного венозного резервуара в ЛЖ (через дополнительное сопротивление – предсердие), мл/с.

Общая картина параметрической зависимости блоков модели ССС представлена на рисунке 28.

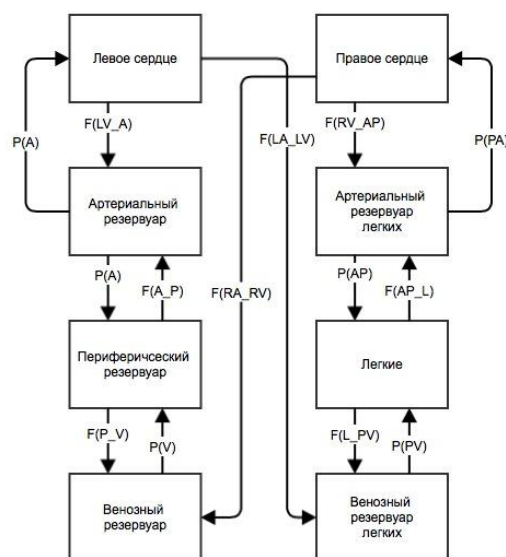


Рисунок 28 – Взаимосвязь параметров блоков модели ССС

С точки зрения построения математической модели взаимодействия ССС и СВК, биотехническая система представляет собой насос, расход которого зависит от перепада давлений на его выходе и входе и частоты вращения рабочего колеса. Данная зависимость представляет собой семейство кривых, соответствующих той или иной заданной скорости вращения рабочего колеса ННП. Таким образом, расход насоса можно представить как функцию трех параметров – давления на выходе (артериальный резервуар), давления на входе (желудочек сердца) и скорости вращения рабочего колеса (РК) (константа). Данная функция или расходно-напорная характеристика (РНХ) насоса, является нелинейной и для введения уравнения насоса в модель ее можно получить на физической модели – гидродинамическом стенде, при снятии характеристик конкретных ННП. В нашей работе мы исследовали характеристики отечественных ИОН совместной разработки ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, «Национальный исследовательский университет «Московский институт электронной техники», ООО «БИОСОФТ-М», ООО «ДОНА-М».

#### **2.4. Методика получения расходно-напорных характеристик имплантируемого осевого насоса**

Для проведения исследований технических параметров ИОН на стадиях проектирования и производства использовался испытательный стенд с достаточно простой структурой (Рисунок 29).



Рисунок 29 – Структурная схема испытательного стенда

Для определения гидродинамических и энергетических параметров ИОН, а также соблюдения санитарных и медико-биологических требований, стенд собирается из комплектующих одноразового использования (в случае проведения испытаний на крови. Когда в качестве рабочей жидкости используется водный раствор глицерина, испытания могут быть проведены многократно). В состав стенда входит:

- имплантируемый насос постоянного потока;
- гидродинамический контур;
- измерительные инструменты;
- регистрирующая аппаратура.

Гидродинамический контур состоит из пластикового резервуара (Flexible Venous Reservoirs, CAPIOX), системы силиконовых магистралей с внутренним диаметром  $\frac{1}{2}$ "", регулятора гидравлического сопротивления, коннекторов и датчиков измерения давления. ИОН подключается к данному гидродинамическому контуру, заполненному 400 мл рабочей жидкости. Исследования проводились как на физиологическом растворе (физиологический

0,9% раствор хлорида натрия), так и на средах с вязкостью сопоставимой вязкости крови. Диапазон изменения вязкости крови человека в норме составляет:  $(3,0-4,5) \cdot 10^{-3} \text{ кг} \cdot \text{м}^{-1} \cdot \text{с}^{-1}$ , поэтому в качестве рабочей жидкости, имитирующей вязкость крови, использовался 40% водный раствор глицерина, вязкость которого  $\mu = 3,75 \cdot 10^{-3} \text{ кг} \cdot \text{м}^{-1} \cdot \text{с}^{-1}$  при 20°C.

Перекачивание насосом крови обеспечивается за счет преобразования кинетической энергии вращающейся жидкости в потенциальную энергию давления, поэтому в конструкцию такого насоса должен входить также аппарат спрямления потока, представляющий собой стационарные лопатки, направление закрутки которых противоположны вращению лопаток импеллера. Кроме того, в состав насоса входит направитель потока, формирующий входной поток перед вхождением его в зону импеллера и препятствующий закрутке потока на входе насоса

Рабочая жидкость из резервуара через входную магистраль попадает на рабочее колесо насоса (импеллер), который разгоняет ее лопатками. При этом жидкости придается необходимая кинетическая энергия, которая с помощью спрямляющего аппарата преобразуется в потенциальную энергию давления и направляется через выходную магистраль обратно в резервуар. Герметичность резервуара обеспечивает возможность создания рабочего избыточного давления нагрузки. Изменение положения регулятора гидравлического сопротивления позволяет изменять на выходе гидравлическое сопротивление системы, имитируя общее периферическое сопротивление.

Объемный расход ( $Q$ , л/мин) рабочей жидкости в гидродинамическом контуре измеряется при помощи ультразвукового расходомера TS420 фирмы "Transonic Systems, Inc." (США), ультразвуковой датчик которого устанавливается на выходной магистрали насоса. Абсолютная ошибка измерения датчика расхода  $\pm 4\%$ , нелинейность  $\pm 2\%$ .

Значения давлений на входе ( $P_{ВХ}$ , мм рт. ст.) и выходе ( $P_{ВЫХ}$ , мм рт. ст.) насоса в гидродинамическом контуре стенда регистрируются датчиками давления фирмы EDWARDS (нелинейность измерения  $\pm 3\%$ ) на многоканальном модуле

неинвазивного измерения давления BSM IP6002UL<sup>®</sup> производства ООО «БИОСОФСТ-М» (Россия).

Рабочие характеристики насоса могут быть представлены его основными параметрами: расходом, напором, полезной гидродинамической мощностью, КПД насоса. Напором  $H$  называют энергию, сообщаемую единице веса жидкости, проходящей через насос. Единица измерения напора – метр. Формула для расчета напора:

$$H = \frac{P_{\text{выхода}} - P_{\text{входа}}}{\rho \times g} + \frac{V_{\text{выхода}}^2 - V_{\text{входа}}^2}{2 \times g} + z, [\text{м}] \quad (18)$$

где:

$P_{\text{выхода}}$  и  $P_{\text{входа}}$  – давление на выходе насоса и его входе, Па;

$V_{\text{выхода}}$  и  $V_{\text{входа}}$  – средние скорости на выходе насоса и на его входе, м/с;

$z$  – расстояние по вертикали между точками присоединения датчиков давления, м;  $\rho$  – плотность жидкости, кг/м<sup>3</sup>.

Также на стенде производится снятие энергетических характеристик аппарата в целом, однако это не входит в задачи данного исследования.

Для системы характерны следующие упрощения: исходя из закона сохранения масс, средние объемные скорости на выходе и на входе насоса равны,  $z = 0$ , т.к. измерения давлений проводятся на одном уровне. Следовательно, формула упрощается до одного члена, где напор определяется разницей давлений на выходе и входе насоса деленной на плотность жидкости и ускорение свободного падения.

$$H = \frac{P_{\text{выхода}} - P_{\text{входа}}}{\rho \times g} [\text{м}], \quad (19)$$

Задача исследования расходно-напорных характеристик состоит в определении зависимости между перепадом давления и объемным расходом насоса в зависимости от гидравлического сопротивления при постоянных частотах вращения рабочего колеса. Испытание проводятся для значений частот вращения в диапазоне: (5000, 6000, 7000, 8000, 9000) об/мин. При каждой заданной частоте вращения изменяется гидравлическое сопротивление для получения с определенной дискретностью (1,0 л/мин) значений расхода. При

этом для каждого значения расхода определяется давление на входе и выходе насоса и рассчитывается перепад давления. По этим данным для каждого значения заданной частоты вращения строится кривая зависимости расхода от перепада давлений. Для простоты использования полученных данных в математической модели, рассчитанное значение перепада давлений приводится в мм.рт.ст. Полученные характеристики (результаты приведены в 3 главе) аппроксимируются к нелинейным кривым в интервалах линейной дискретности расхода и поэтому достаточно полно отражают работу насоса.

## **2.5. Методика косвенного измерения производительности насоса по расходу**

Целью получения методики косвенного измерения производительности насоса по расходу является разработка математических и программных средств (МИПС) косвенной оценки расхода осевого насоса и перепада давления на основании информации, полученной с блока управления имплантируемым осевым насосом: текущее значение тока (мощности потребления) и скорости вращения ротора насоса [39]. МИПС предназначены для проведения испытаний на стенде и на лабораторных животных с целью разработки методики экспериментальной и клинической апробации имплантируемых осевых насосов в послеоперационном периоде.

Разрабатываемые средства функционируют в составе информационно-вычислительного обеспечения системы вспомогательного кровообращения на базе имплантируемого осевого насоса. Для оценки эффективности механической поддержки кровообращения и корректировке режимов работы насоса в послеоперационный период необходимо получать информацию о расходе и перепаде давления (вход-выход) осевого насоса.

Содержанием проведенных исследований в рамках поставленной задачи стало:

- разработка алгоритма расчета косвенных параметров осевого насоса: расхода и перепада давления на основании информации, полученной с блока управления насосом: текущего значения тока (мощности) и скорости вращения ротора;
- разработка программных модулей реализации алгоритма расчета косвенных параметров осевого насоса;
- моделирование режимов косвенных измерений испытаний на гидродинамическом стенде и лабораторных животных.

Область применения полученных результатов - проведение испытаний на стенде и лабораторных животных в целях разработки методики экспериментальной и клинической апробации имплантируемых осевых насосов и создания научно-технического задела для будущих разработок клинических образцов аппарата.

Решение поставленных задач произведено с использованием гидродинамического стенда (Рисунок 30).

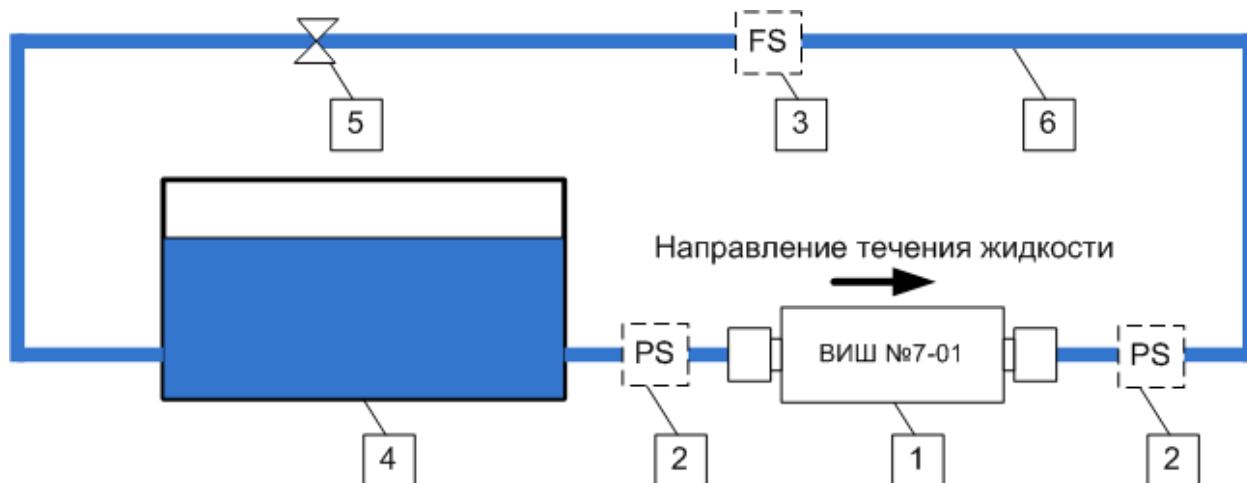


Рисунок 30 – Структура стенда для разработки косвенного метода оценки производительности насоса

В состав стенда входит:

1. Насос: ВИШ №7-01 (ООО «ДОНА-М»).
2. Двухканальный измеритель давления Ангиотон-4К (ООО «БИОСОФТ-М»).
3. Измеритель расхода TS410 (Transonic Systems Inc.).



4. Резервуар объемом 1500 мл.
5. Гидростатическое сопротивление.
6. Система соединительных трубок.

Конструкция насоса обуславливает ограничения диапазонов скорости и расхода, которые могут быть использованы при косвенных измерениях. Диапазон расхода ограничен областью монотонного уменьшения тока при увеличении расхода (Рисунок 31), для различных значений скорости диапазон расхода будет отличаться. На скоростях менее 6000 об/мин на диапазоне расхода 2 л/мин (от 1 до 3 л/мин) изменение тока составляет 0.03-0.05 А (незначительно), погрешность превышает предельную (10%). Максимальное значение фактической скорости на заданной жидкости (40% раствор глицерина) составляет 10300 об/мин (т.е. нет возможности получить данные от 10300 до 12000 об/мин).

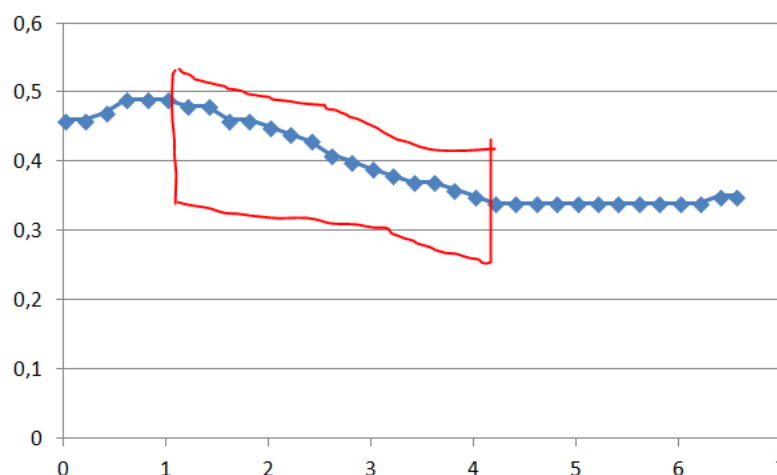


Рисунок 31 – Рабочий диапазон расхода (горизонтальная ось, л/мин) и тока (вертикальная ось, А) ( $N_{рк} = 8000$  об/мин)

Расчет оценочного значения расхода  $F_{ср}$  жидкости через насос и перепада давления на насосе  $\Delta P_{ННП}$  заключается в получении зависимостей вида (20), (21):

$$F_{ср} = K_1 + K_2 \omega_{ср} + K_3 \omega_{ср}^2 + K_4 W_{ср} + K_5 W_{ср}^2 + K_6 W_{ср}^3 \quad (20)$$

$$\Delta P_{ННП} = C_1 \omega^2 + C_2 F \omega \quad (21)$$

где

$\omega_{\text{cp}}$  - средняя частота вращения РК насоса, об/мин;

$W_{\text{cp}}$  - средняя потребляемая насосом мощность, Вт;

$\omega$  – мгновенное значение частоты вращения РК насоса, об/мин;

$K_1, K_2, K_3, K_4, K_5, K_6$  - постоянные величины;

$C_1, C_2$  – постоянные величины.

После получения расчетных значений постоянных величин произведена оценка погрешности, путем сравнения рассчитанного значения с измеренным.

Имея средства косвенной оценки выходных параметров насоса можно разрабатывать методы детекции критических режимов взаимодействия ССС и ННП, описанные выше. В главе 3 приведены результаты, полученные с использованием данной методики.

## **2.6. Алгоритм работы с моделью в рамках темы исследования**

Интегрируя описанные методы реализации модели ССС и средства, с использованием которых реализуется модель механической составляющей СВК, а также используя методику косвенной оценки выходных параметров насоса нами были решены поставленные перед исследованием задачи.

Общий алгоритм исследований с использованием синтезированной модели построен по следующему алгоритму:

1. Интеграция результатов стендовых экспериментов по получению расходно-напорных характеристик в математическую модель насоса.
2. Верификация косвенного метода оценки выходных параметров насоса.
3. Верификация моделирования ССС в состоянии физиологической нормы.
4. Моделирование левожелудочковой недостаточности с учетом сочетанной недостаточности митрального клапана. Расчет минимальных требований по

производительности к насосу и определение режима функционирования на первых этапах имплантации.

5. Описание критических режимов взаимодействия ССС и ННП. Анализ алгоритма детекции закрытого аортального клапана.
6. Использование модели для оценки обратного ремоделирования миокарда.
7. Легочная гипертензия. Моделирование правожелудочкового обхода. Использование ММ для определения требуемых характеристик насосов ПЖО.
8. Моделирование бивентрикулярного обхода.

Подробное описание, графический материал и анализ полученных результатов выполненных исследований приведен в главе 3.

### ГЛАВА 3. АНАЛИЗ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ. ОПТИМИЗАЦИЯ СТРАТЕГИИ ПРИМЕНЕНИЯ НАСОСОВ НЕПРЕРЫВНОГО ПОТОКА НА ВСЕХ ЭТАПАХ ИМПЛАНТАЦИИ

#### 3.1. Результаты стендовых исследований характеристик насоса

По предложенной нами методике получения РНХ ИОН были сняты характеристики нескольких моделей насосов (ВИШ 7-03 (насос №1), ВИШ 7-03-2 (насос №2, ВИШ 7-01 (насос №3)) [22]. Данные РНХ, полученные с использованием рабочей жидкости – физиологическим 0,9% раствором хлорида натрия (Рисунок 32, красные линии), 40% раствором глицерина (Рисунок 32, черные линии) представлены ниже и для указанных трех насосов практически идентичны.

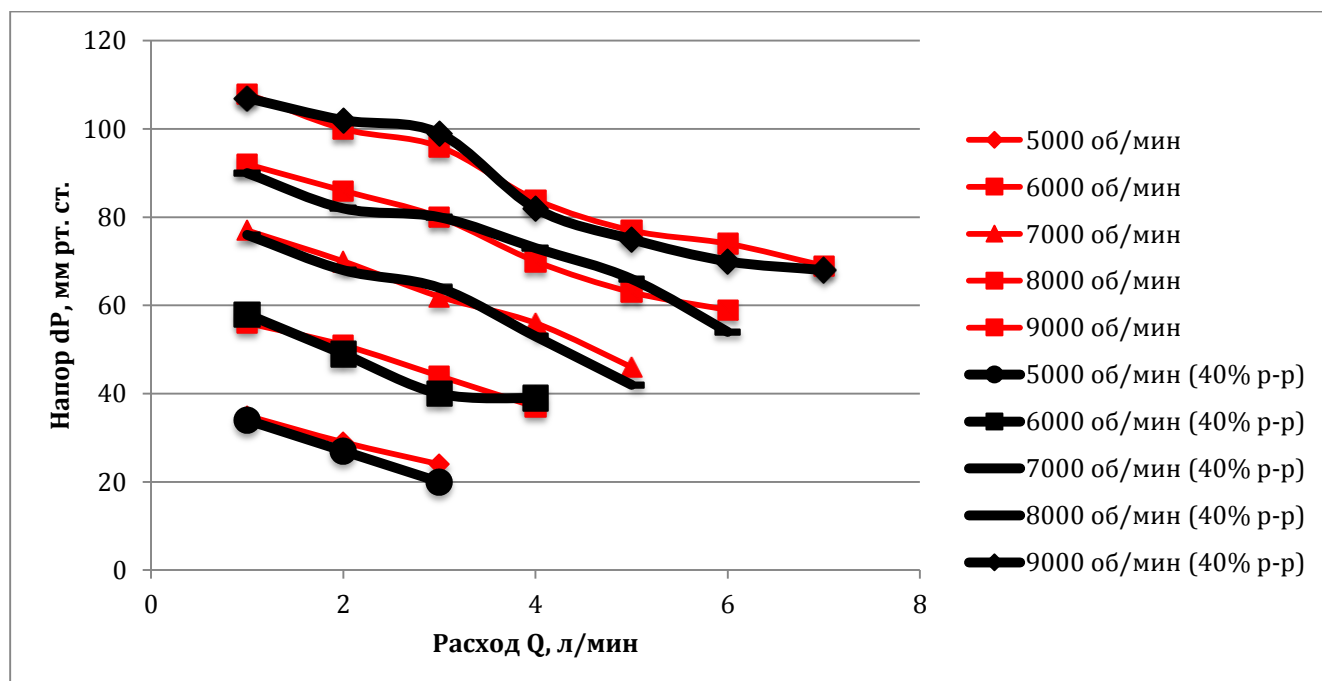


Рисунок 32 – Расходно-напорные характеристики имплантируемого насоса крови

Так как погрешность измерения расхода и давления является крайне низкой (не более 3%), то определяющим достоверность фактором можно считать

повторяемость проведенного эксперимента при различных скоростях вращения ротора насоса.

Для этого характеристики снимались с использованием 40% раствора, вязкость которого приблизительно равна вязкости крови и в номинальном диапазоне частот вращения РК насоса (6000 об/мин, 7000 об/мин, 8000 об/мин) на разных насосах одной конструкции (насосы №1-3) (Рисунок 33).

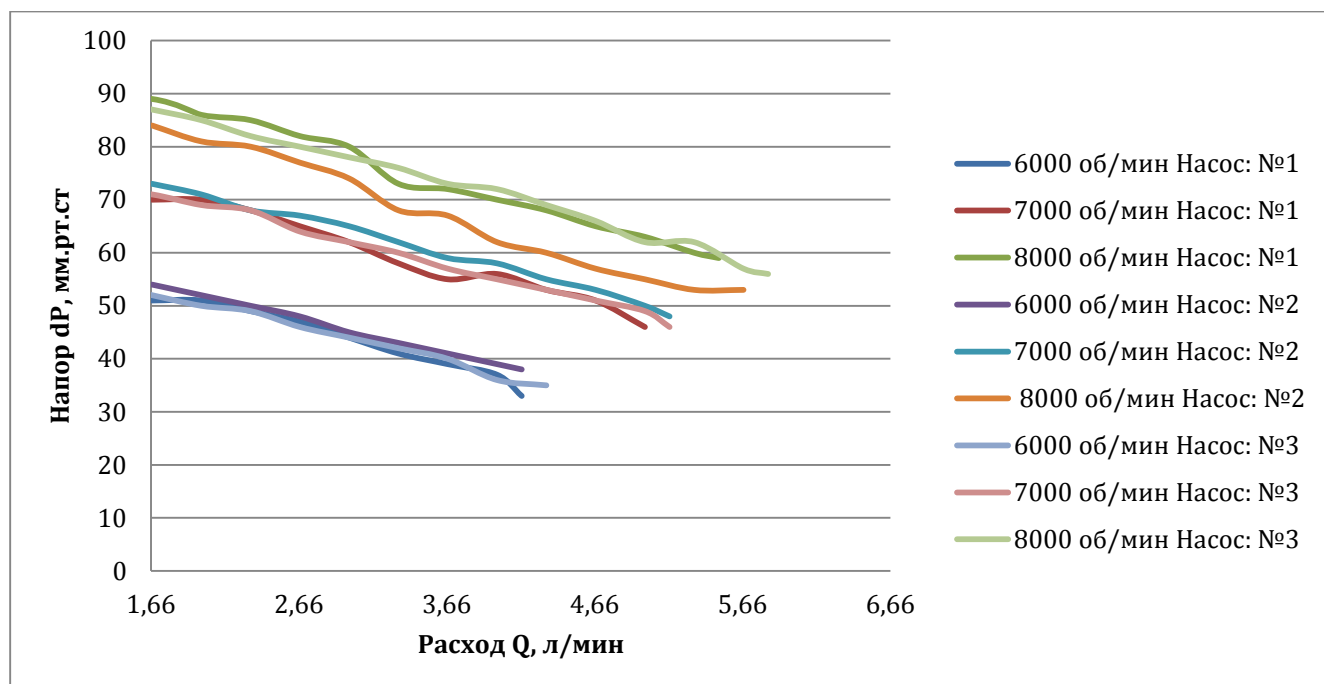


Рисунок 33 – Сравнение расходно-напорных характеристик разных насосов

По полученным данным в модель были введены уравнения насоса, описывающие полученные РНХ. и написана модель механической части. После этого, в процессе моделирования, параметры давления на входе и выходе насоса поступают на блок расхода, где по полученным кривым РНХ при заданном значении частоты вращения РК рассчитывается расход насоса. Однако, достоверность полученных данных впоследствии потребовала уточнений, так как взаимодействие ИОН с ССС отличается от его работы в описанном стенде, прежде всего, характером потока, связанным с пульсациями на входе и выходе насоса (давление в желудочке-вход и давление в аорте-выход).

### 3.1.1. Верификация характеристик насоса, полученных на стенде

Стендовые исследования характеристик ИОН дают исходные данные, на основании которых можно спрогнозировать его работу в живом организме. Однако стоит заметить, что использование ИОН в живом организме отличается от его работы на стенде, так как насос перекачивает не раствор глицерина, а кровь, причем в условиях не постоянной, а пульсирующей нагрузки.

В рамках серии испытаний отечественной СВК на крупных животных, было проведено исследование соответствия характеристик насоса полученных в условиях стенда и на живом организме. С этой целью проводили синхронную регистрацию давления в ЛЖ и в аорте во время работы ИОН. Полученные данные были проанализированы с использованием программного пакета Matlab и его среды моделирования SimuLink.

Алгоритм исследования был следующим:

1. Регистрация кривой расхода через насос (для различных значений частоты вращения рабочего колеса);
2. Регистрация давлений в ЛЖ и аорте;
3. Расчет значения расхода по разнице данных полученных в п.2 и расчетной РНХ насоса;
4. Определение ошибки вычислений расхода относительно измеренного значения.

В результате проведенного исследования были получены графики (Рисунок 34), отражающие кривые расхода насоса крови, полученные на модели, и в эксперименте при заданной частоте вращения рабочего колеса 6000 об/мин (другие режимы не рассматривались ввиду показанной выше повторяемости результатов). На верхнем графике синей линией изображена кривая расчетного значения расхода, зеленой – практически измеренного. На нижнем графике приведена кривая их рассогласования (ошибка) в каждый момент времени.

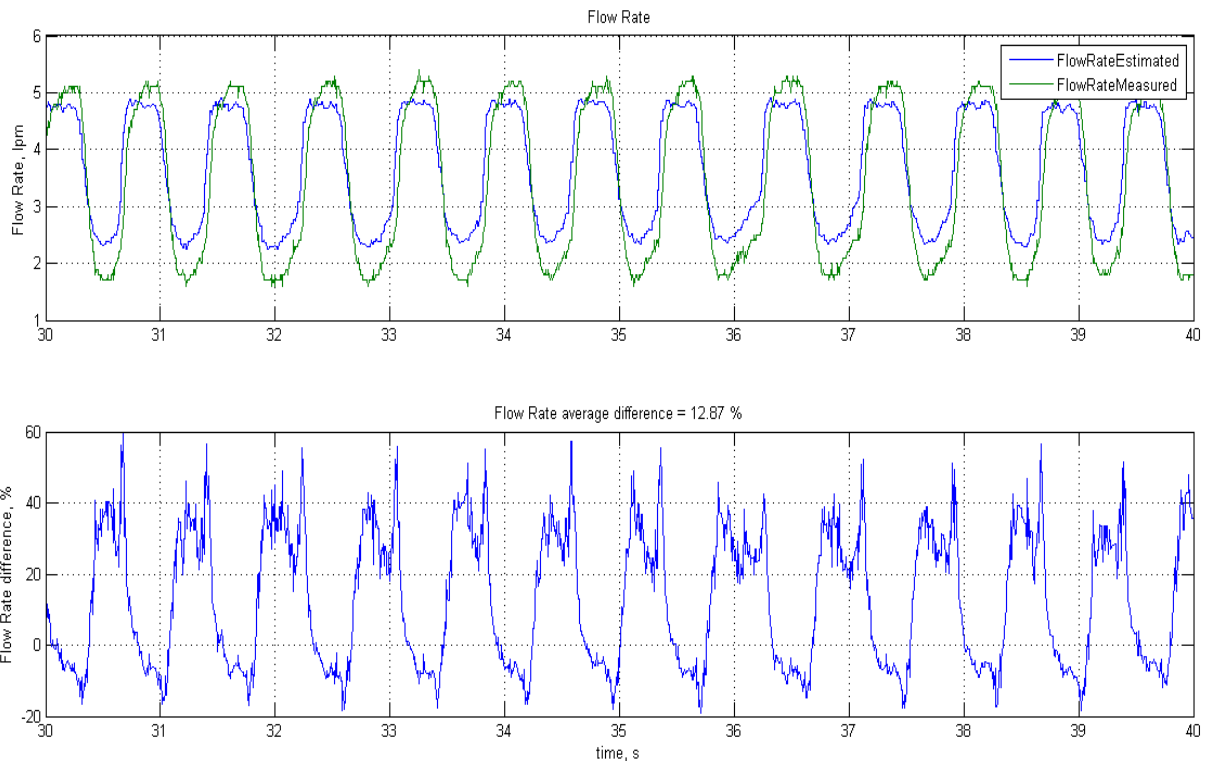


Рисунок 34 – Оценка соответствия расчетного значения расхода фактически измеренному

Среднее за период значение ошибки составляет приблизительно 9%, что для метода косвенной оценки параметров является достаточно хорошим результатом. Также необходимо учитывать, что входные данные при измерении не фильтровались от помех, которые, как видно из графика, вносят достаточно большую составляющую при измерении расхода крови.

Данные исследования были использованы для введения поправочных коэффициентов в расчетные формулы при построении уточненной модели насоса. В ходе исследования ИОН при работе в условиях живого организма была дополнительно реализована программа автоматизированной обработки данных подобных экспериментов.

Таким образом, общая достоверность полученных в стендовых исследованиях РНХ может считаться приемлемой для включения в математическую модель.

### 3.2. Косвенный метод оценки производительности насоса

К результатам стендовых исследований, по которым определяются постоянные величины соотношений расчет расхода насоса (20) и перепада давления (21) следует отнести построение двух типов зависимостей – зависимость потребляемого насосом тока от расхода (Рисунок 35а) и зависимость напора от расхода (в данном случае – РНХ) (Рисунок 35б). Математическая обработка данных двух зависимостей позволила рассчитать значения постоянных величин  $K_1, K_2, K_3, K_4, K_5, K_6, C_1, C_2$ .

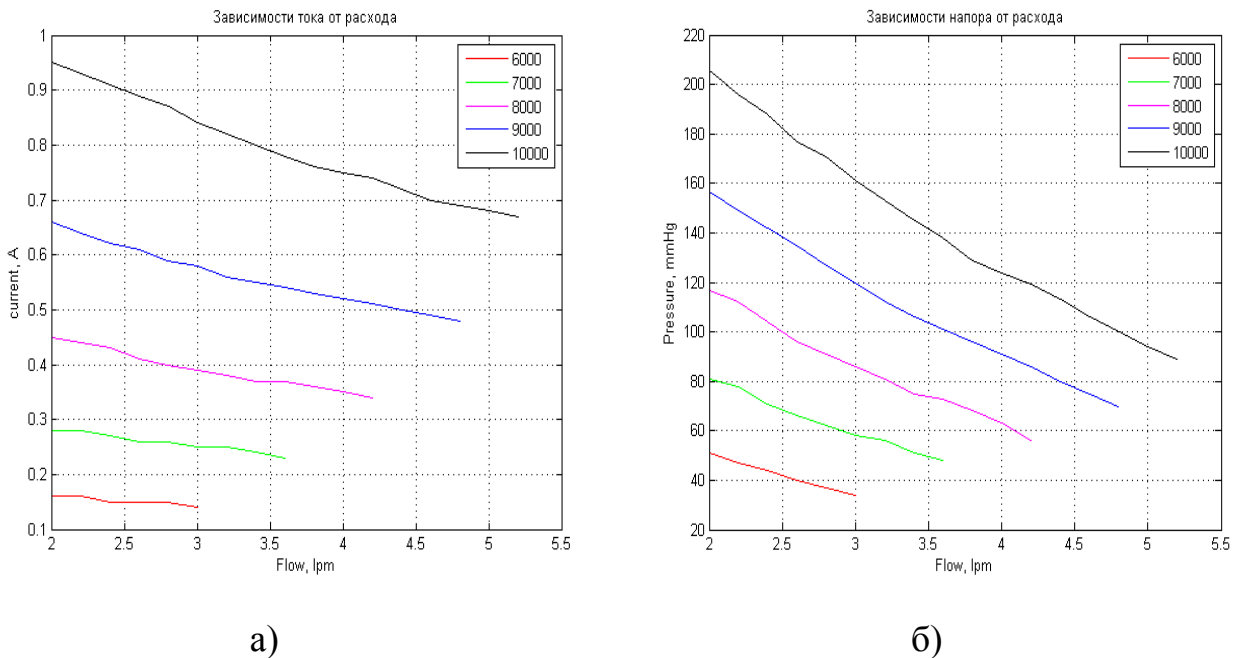


Рисунок 35 – Зависимость потребляемого двигателем насоса тока (а) и перепада давления на нем от расхода (б)

В результате регрессионного анализа мы получили:

$$K_1 = -15.635$$

$$K_2 = 4.416E - 3$$

$$K_3 = -5.8E - 8$$

$$K_4 = -3.0886$$

$$K_5 = 0.1778$$

$$K_6 = -4.387E - 3$$



Рассчитанные значения расхода с использованием соотношения (20) и полученных коэффициентов отличаются от экспериментально измеренных не более чем на 0,3 л/мин на всем диапазоне и не более чем на 10% при расходе более 2,5 л/мин (Рисунок 36)

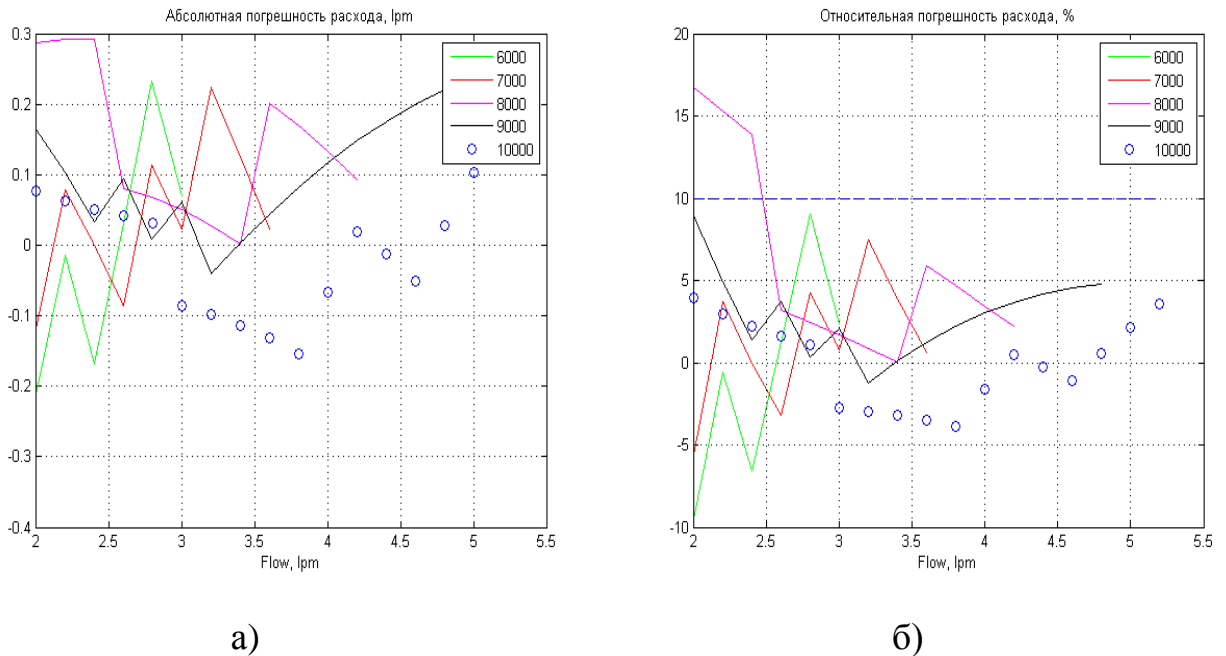


Рисунок 36 – Абсолютная (а) и относительная (б) погрешности расчета расхода косвенным методом (по потребляемой мощности)

Полученные постоянные величины для соотношения (21):

$$C_1 = 2.651E - 6$$

$$C_2 = -3.42E - 3$$

Расчётное значение перепада давления на насосе во всем диапазоне рабочих нагрузок и скоростей вращения ротора насоса отличается от фактически измеренного не более чем на 10 мм.рт.ст и на 10%.

Верификация полученной методики оценки расхода и напора произведена по данным экспериментов на телятах (Рисунок 37).

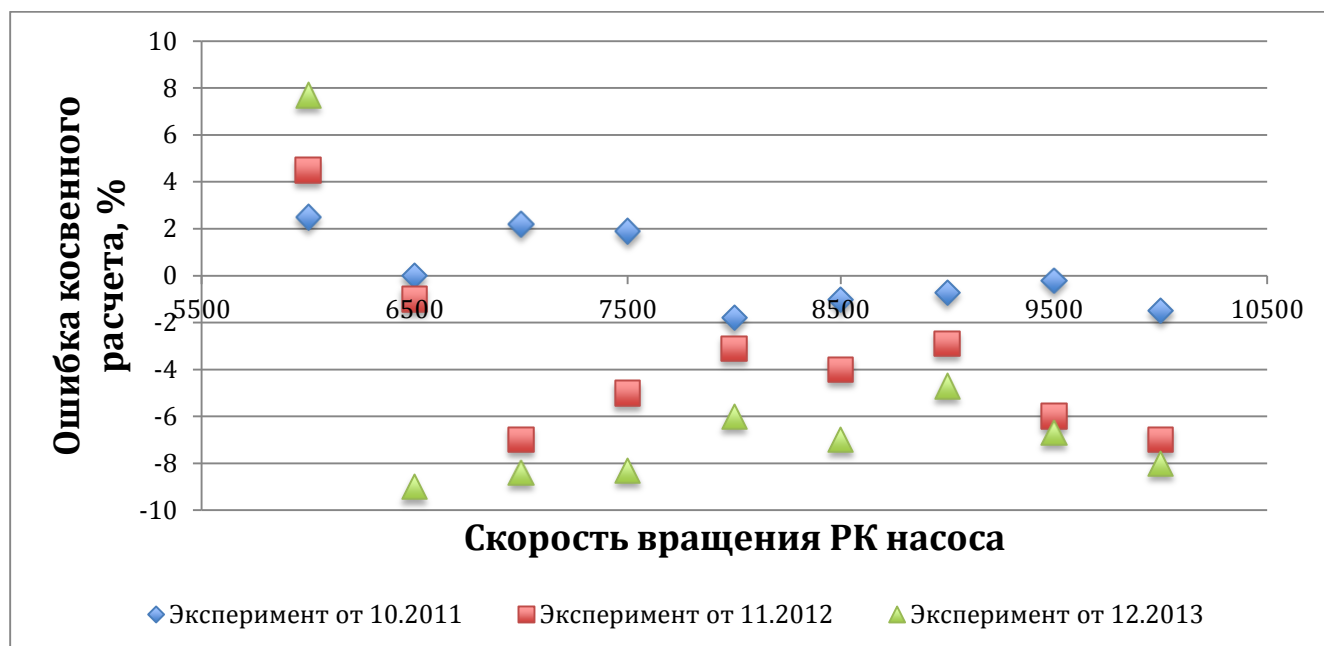


Рисунок 37 – Результаты верификации косвенного метода оценка расхода с экспериментальными данными

Произведено сравнение рассчитанного и измеренного значений расхода для скоростей номинального диапазон частот вращения РК насоса от 6000 об/мин до 10000 об/мин и посчитана относительная погрешность, которая не превышает 10% во всем диапазоне, а среднее ее значение по трем экспериментам в диапазоне 7000-8500 об/мин составляет  $\approx 3,97\%$ . Полученные значения погрешности косвенных измерений вполне укладываются в принятые нормативы для косвенных измерений данных параметров в насосах неп пульсирующего потока и в дальнейшем могут быть использованы в реализации электронного блока управления и контроля [57, 62].

### 3.3. Результаты моделирования гемодинамики в условиях физиологической нормы ССС. Верификация модели

Моделирование ССС в условиях физиологической нормы необходимо для сравнения данных, полученных на модели с описанными в литературе, а также для сравнения с данными, полученными нами в экспериментах на крупных

животных. К сожалению, моделирование сердечной недостаточности в экспериментах на животных является достаточно сложной и дорогой процедурой, с низкой повторяемостью таких исследований. Ввиду этого и неоднозначности и сложности моделирования СН на животных, шунтирование ЛЖ с использованием ННП в эксперименте проводился на здоровых животных.

Под состоянием физиологической нормы понимается организм «среднего» человека, для которого приведены следующие основные показатели гемодинамики [47, 38, 5]:

- систолический (ударный) объем крови (УО) в покое равен 60-80 мл. УО для ЛЖ и ПЖ считаются практически равными за исключением бронхиального сброса, который в норме составляет в среднем 300-500 мл/мин [105];
- минутный объем кровообращения (МОК). В покое составляет 4,5-5,5 л/мин и может быть рассчитан как  $МОК = УО \times ЧСС$ ;
- конечно-диастолический объем (КДО) и конечно-систолический объем (КСО). КДО для ЛЖ и ПЖ отличаются – у ПЖ КДО в норме приблизительно в 1,5 раза выше, чем у ЛЖ [13]. В рамках построения математической модели ССС данные параметры являются определяющими, так как они напрямую связаны с законом Франка-Старлинга, а также могут быть использованы для моделирования тяжелых форм сердечной недостаточности (дилатационной кардиомиопатии);
- параметры давления в левом и правом кругах кровообращения  $R_{лж} = 125/4$  мм.рт.ст.,  $R_{пж} = 25/3$  мм.рт.ст.,  $P_a = 120/80$  мм.рт.ст.,  $P_{ла} = 24/11$  мм.рт.ст. мм.рт.ст.,  $P_v = R_{лв} = 7$  мм.рт.ст.

В таблице 6 сопоставлены результаты моделирования ССС в норме со значениями из литературных источников.

Таблица 6 – Оценка соответствия результатов моделирования литературным данным

<b>Параметр</b>	<b>Обозначение</b>	<b>Значение в представленной модели</b>	<b>Физиологическое значение</b>
P_A	Давление в артериальном резервуаре, мм.рт.ст.	121/79	120/80
P_LV	Давление в ЛЖ, мм.рт.ст.	124/5	125/4
P_V	Давление в венозном резервуаре, мм.рт.ст.	6,5	7
P_PA	Давление в легочном артериальном резервуаре, мм.рт.ст.	25/10	24/11
P_RV	Давление в ПЖ, мм.рт.ст.	26/2	25/3
P_PV	Давление в легочном венозном резервуаре, мм.рт.ст.	6	7
V_LV	Объем ЛЖ, мл.	115/40	110/35
V_RV	Объем ПЖ, мл	165/90	165/90

Полученные в результате моделирования кривые давлений в большом круге (Рисунок 38), в малом круге (Рисунок 39), а также объемные показатели левого и правого желудочков (Рисунок 40) при МОК  $\approx 4,9$  л/мин соответствуют средним литературным данным этих переменных [105].

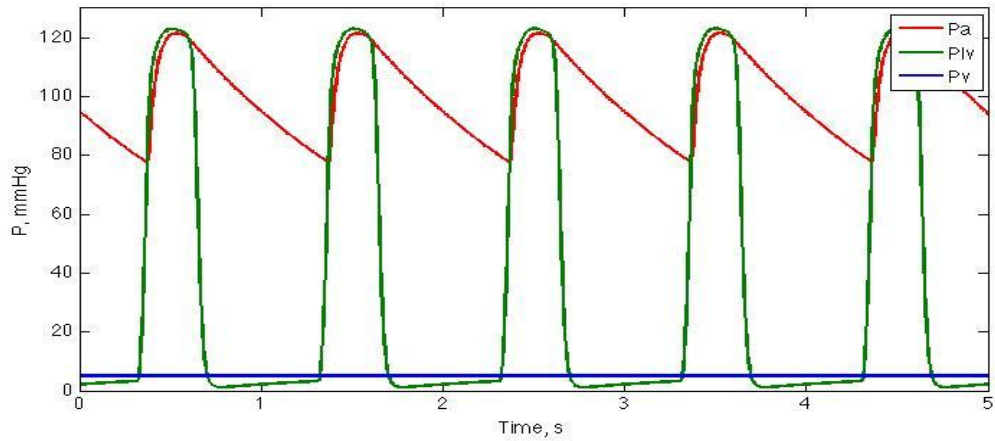


Рисунок 38 – Кривые аортального, внутрижелудочкового и венозного давления, полученные на модели

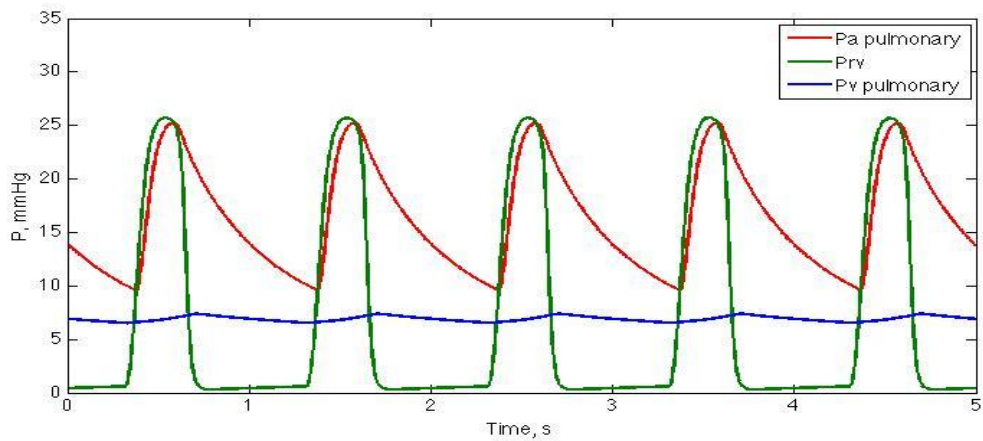


Рисунок 39 – Кривые давления в легочной артерии, правом желудочке и легочных венах, полученные на модели

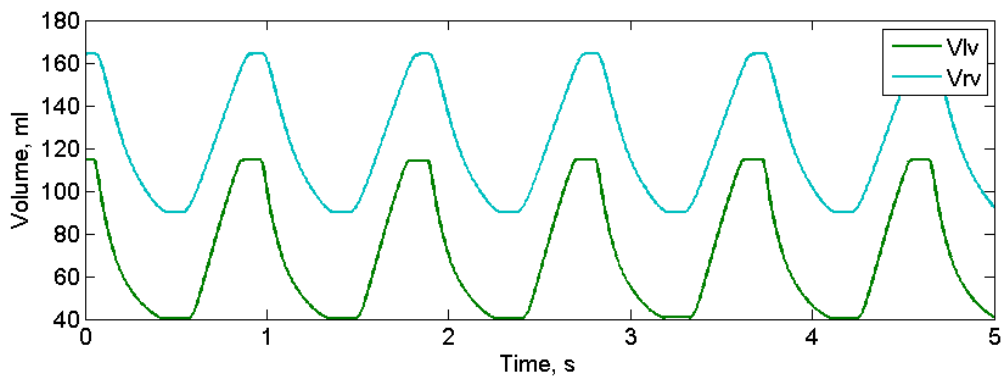


Рисунок 40 – Динамика объема правого и левого желудочков сердца

Сравнение основных параметров гемодинамики ССС на модели и параметров, полученных в серии 10 экспериментов на телятах показали рассогласование, не превышающее 5-7%.

Таким образом, синтезированная модель достаточно точно отражает работу ССС с точки зрения показателей гемодинамики и может быть использована для анализа применения СВК на базе ННП.

### **3.4. Результаты моделирования левожелудочковой недостаточности**

Классическим описанием ХСН с точки зрения экстракардиальных механизмов, в которых принимают участие внутренние органы, необходимо, в первую очередь, отметить изменение функционального состояния почечного кровотока [3]. Из-за перераспределения кровотока, почки задерживают натрий и воду, что ведет к увеличению интраваскулярного объема и способствует увеличению наполнения желудочков и активации механизма Франка-Старлинга. Кроме того, дыхательная система активно участвует в развитии адаптационных механизмов за счет объема легочной вентиляции и повышения частоты дыхательных движений. Наконец, адаптационные механизмы кровеносной системы активируют компенсаторные механизмы, приводящие к развитию полицитемии, гипергемоглобинемии, увеличению поверхности эритроцитов. Таким образом, формирующиеся при снижении УО ЛЖ интракардиальные и экстракардиальные механизмы компенсации СН, направлены на поддержание сократимости миокарда в соответствии с метаболическими потребностями организма. Однако, со временем происходит процесс истощения механизмов компенсации, который приводит к развитию обратного процесса – тяжелой декомпенсаторной недостаточности кровообращения и, вследствие, еще большее усугубление СН. В этом случае, при отсутствии реакции к инотропной терапии, единственным средством лечения таких форм тяжелой сердечной недостаточности является трансплантация сердца («золотой стандарт») или

механическая поддержка кровообращения и, в частности, имплантация вспомогательного насоса.

Одной из основных задач, поставленных перед исследованием, является предоперационная оценка рисков применения левожелудочкового обхода с помощью ННП. Данная оценка может быть дана при интеграции в ММ показателей гемодинамики конкретного пациента, с последующим моделированием левожелудочкового обхода и предоперационным определением реакции ССС данного пациента на подключение УЛЖО. При моделировании ХСН мы руководствовались критическим [37, 66, 91] снижением АД, УО, повышением ЦВД, КДД и ДЗЛА, а так же общей гипертрофией ЛЖ (Таблица 7).

Таблица 7 – Параметры гемодинамики при ХСН

Параметр	Значение
КДО ЛЖ	$\geq 150$ мл
УО	$\leq 50$ мм рт. ст.
МОК	$\leq 3$ л/мин
КДД ЛЖ	$\geq 15$ мм рт. ст.
АД	$\leq 85$ мм рт. ст.
ЦВД	$\geq 13$ мм рт. ст.
ДЗЛА	$\geq 20$ мм рт. ст.

В модели, описывающей ССС в состоянии физиологической нормы, были пересчитаны коэффициенты с учетом изменения основных ее параметров в условиях сердечной недостаточности, полученных при предварительном обследовании пациента. В результате была получена модель ССС, отражающая тяжелую форму ХСН. Полученные результаты моделирования (Рисунок 41) представляют наибольший интерес с точки зрения возможности измерения градиента давления ЛЖ – аорта, так как данная характеристика является наиболее значимой при прогнозировании производительности конкретного насоса. Так как характер изменения градиента ЛЖ – аорта имеет пульсирующий характер, то для

предварительной оценки расхода через насос в модели при его подключении по схеме «левый желудочек -аорта» с показателями СН, соответствующими модели, будет достаточно среднего значения градиента.

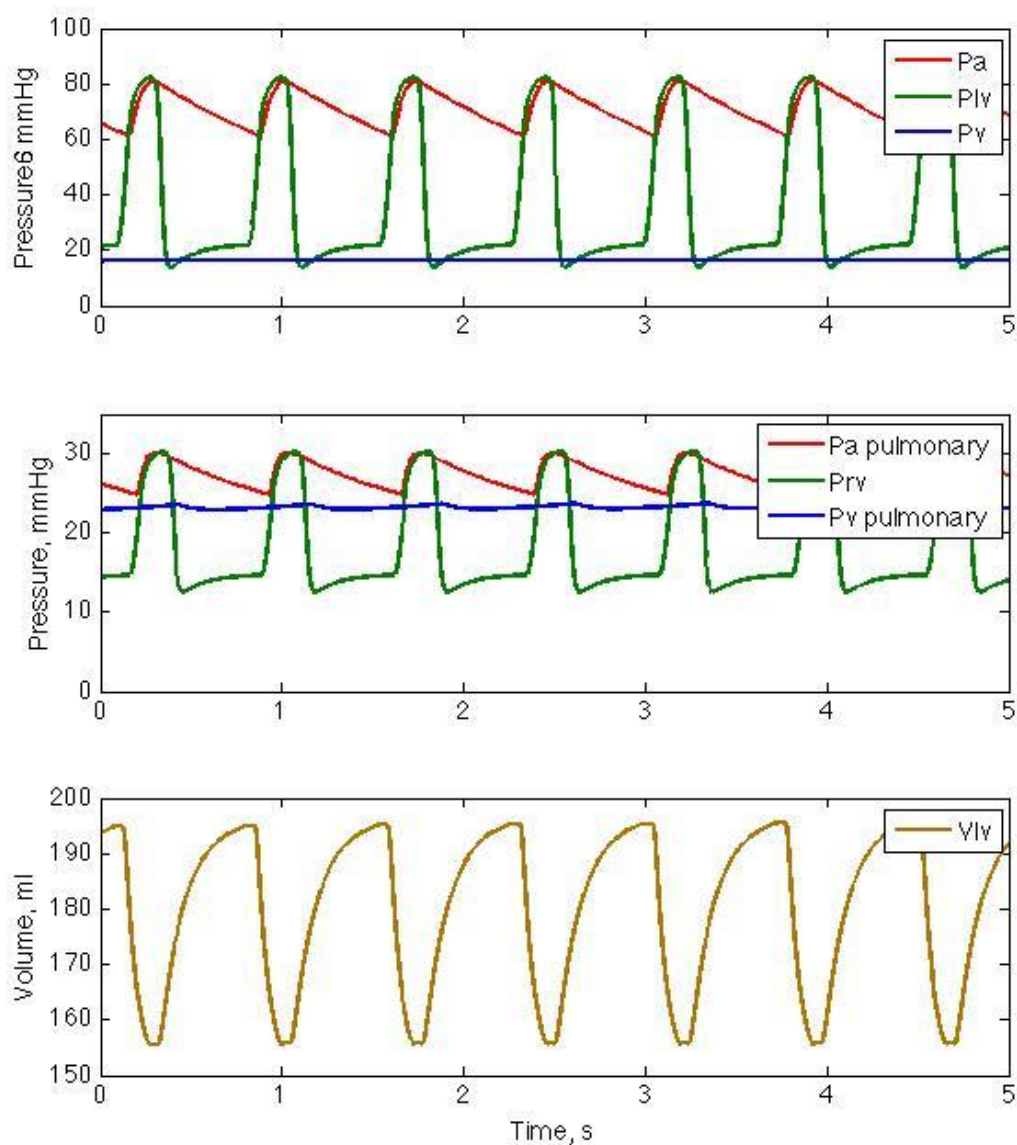


Рисунок 41 – Результаты моделирования левожелудочковой недостаточности

Основные переменные ССС при выраженной СН на модели соответствуют средним значениям, полученным из литературных источников [27, 29, 91]. Данные переменные давлений в большом и малом круге кровообращения отражают реальный сдвиг основных показателей ССС в сторону моделируемой



СН. Отражено повышение нагрузки на правые отделы сердца, из-за увеличения КСО ЛЖ, что приводит к повышению ДЗЛА и увеличению постнагрузки на ПЖ.

При моделировании СН одним из наиболее информативных параметров, с точки зрения прогнозирования эффективности использования левожелудочкового обхода, является значение градиента давления ЛЖ-аорта, так как от него зависит расход насоса. В полученной модели СН, среднее значение градиента давления ЛЖ-аорта составляет 37 мм рт. ст. (Рисунок 42), а максимальное не превышает 70 мм рт. ст.

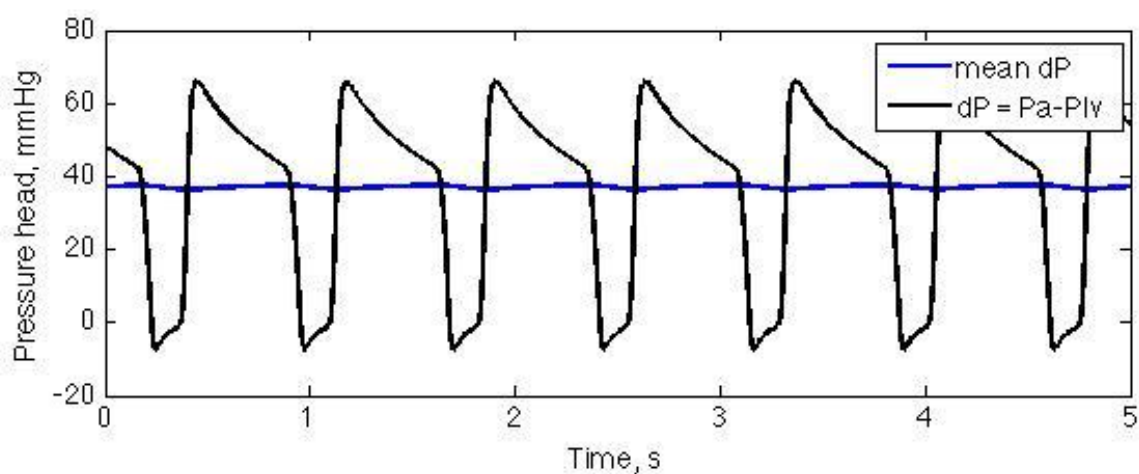


Рисунок 42 – Градиент давления левый желудочек-аорта и его среднее значение

Рассмотренные в пп. 3.1 характеристики имплантируемого ННП даже при минимальной скорости вращения рабочего колеса (РК) (Рисунок 32), составляющей 5000 об/мин, при заданных значениях перепада давления обеспечат минимальный расход через насос (не менее 0,5 л/мин). Такой расход насоса необходим в период перехода от искусственного кровообращения к рабочему режиму насоса. Данное значение является достаточной производительностью на этапе имплантации насоса в операционной, для обеспечения заполнения насоса, удаления воздуха. Последующее увеличение скорости до 7000 об/мин обеспечит расход через насос до 4-5 л/мин, при этом есть возможность как увеличения, так и снижения данного показателя, что крайне важно при принятии решения о корректировке расхода насоса по результатам плановых обследований и со слов пациента о самочувствии после выписки из стационара.

Системный кровоток на модели СН смоделированной патологической ССС до подключения насоса составлял  $\approx 2,8$  л/мин.

### 3.5. Моделирование левожелудочкового обхода

Общий системный кровоток при ЛЖО суммируется из собственного кровотока сердца через аортальный клапан ( $Q_{ак}$ ) и кровотока через насос ( $Q_{нп}$ ) (Рисунок 43).

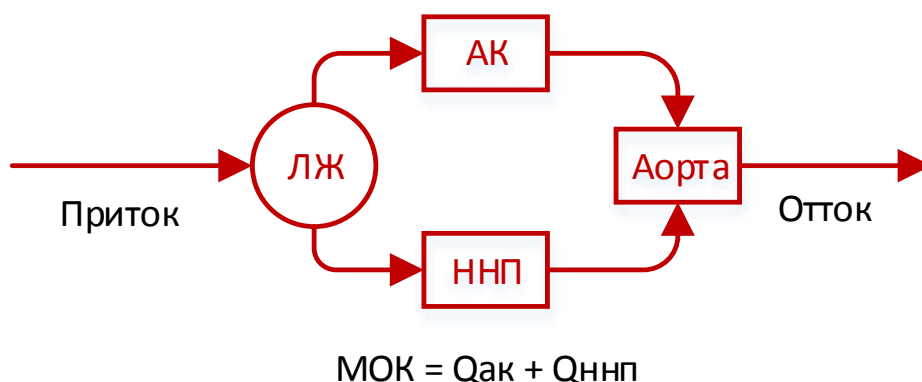


Рисунок 43 – Схема кровотока при левожелудочковом обходе

При моделировании ЛЖО левожелудочкового обхода была отмечена разная степень снижения собственно сердечного выброса в аорту вплоть до исчезновения. Данный режим по мнению многих авторов является неблагоприятным, т.к. при этом аортальный клапан закрывается и в долгосрочном периоде это может привести к его дисфункции (срастанию створок клапана) и образованию тромбов в области закрытых створок [53, 75].

Другим эффектом при работе насоса является снижение КДО и диастолического давления в ЛЖ, которое ретроградно передается на правые отделы сердца, снижая постнагрузку на ПЖ.

При этом расчетный расход ННП является достаточным для преодоления периферического сопротивления большого круга кровообращения и общая перфузия органов нормализуется. Одновременно отмечается снижение ЦВД, что с физиологической точки зрения приводит к нормализации портального давления и восстановлению функции печени и почек.

Основной задачей использования ЛЖО является «достаточность» поддержки системного кровотока. При разработке новых устройств ЛЖО в экспериментальной практике, руководствуются достаточно упрощенными оценками таких параметров как собственный кровоток через АК, давление в правых отделах сердца и т.д. Кроме того, в экспериментах на животных достаточно редко перед установкой СВК моделируется СН, как указывалось из-за достаточно высокой сложности реализации, отсутствия необходимой повторяемости и дороговизны. В связи с этим, как указывалось, применение математического моделирования является достаточно надежным методом для проведения таких исследований.

Моделирование левожелудочкового обхода в модели СН с использованием описанных в пп. 3.1 РНХ насоса производилось по следующему алгоритму:

1. Получение данных о давлении в ЛЖ (Рлж) и в аорте (Ра).
2. Расчет напора на насосе:  $dP = P_a - P_{лж}$ .
3. Расчет расхода насоса  $Q_{нп}$  при заданном напоре  $dP$  с использованием предварительно полученных на гидродинамическом стенде РНХ на оптимальных значения скорости вращения РК насоса.
4. Включение в ССС значения расчетного значения расхода насоса.
5. Вычитание значения расхода насоса из притока к ЛЖ для расчета кровотока через аортальный клапан.

В пп. 3.4, по результатам, полученным при моделировании СН, были оценены условия, в которых функционирует имплантируемый насос на всех этапах имплантации и ближайший постоперационный период (при имплантации скорость вращения РК равна 5000 об/мин, для заполнения контура, с последующим увеличением скорости до 7000 об/мин для обеспечения МОК на

уровне 5 л/мин.). Результаты, полученные на ММ, отражающей ЛЖО с такими параметрами представлены на рисунке 44.

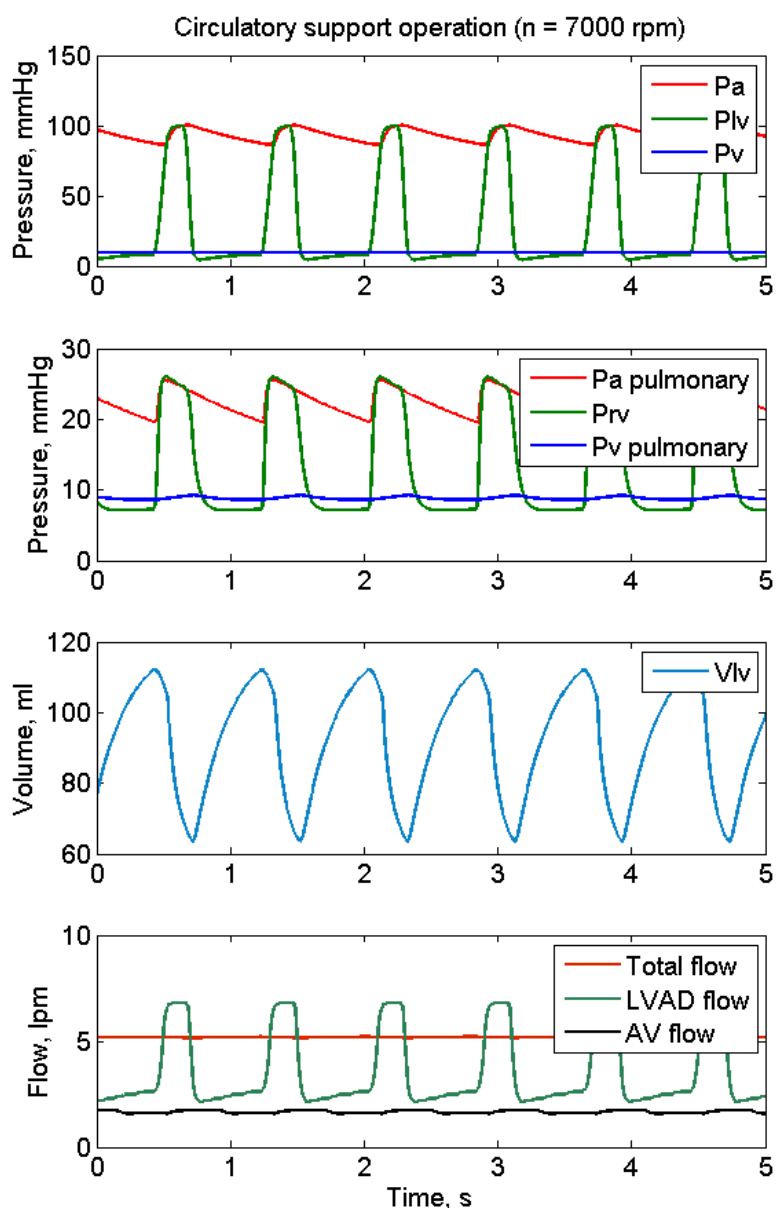


Рисунок 44 - Результаты моделирования левожелудочкового обхода

Полученная картина функционирования ССС значительно отличается от «классической» нормы (без насоса), прежде всего, уменьшением пульсового артериального давления. Если при СН оно составляет 30-50 мм рт. ст., то в условиях ЛЖО – 10-25 мм рт. ст. Это обусловлено тем, что после включения ЛЖО и разгрузки миокарда по объему, собственный выброс ЛЖ снижается, а

насос, работая в непульсирующем режиме, дополнительно «сглаживает» кривую АД за счет повышения диастолического давления в аорте. Тем не менее, при этом повышается САД до значений порядка 90 мм рт. ст. Так же стоит отметить снижение на 40% КДО ЛЖ.

С другой стороны, полученные данные свидетельствуют о нормализации системного кровотока (до  $\approx 5$  л/мин). Стоит отметить, что при моделировании ЛЖО наблюдалось снижение потока крови через АК до значения 1,8 л/мин. Это может объясняться снижением диастолического наполнения желудочка и соответствующей реакцией механизма Франка-Старлинга. Тем не менее, при малом выбросе крови через клапан, АК продолжает функционировать.

Применительно к клинической практике использования СВК, полученные результаты дают ответ на 2 важных вопроса: выбор первоначального режима работы насоса «в операционной», предполагающего запуск насоса в отсутствии обратного сброса крови через него, а также выход на дальнейший режим насоса, обеспечивающего достаточный системный кровоток, при котором нормализуется перфузия жизненно важных органов, что в случае использования применения СВК в качестве первого этапа трансплантации (bridge to transplantation – ВТТ) является положительным фактором следующего этапа пересадки донорского сердца.

Таким образом, результаты моделирования СН и «предоперационного» определения оценки влияния на ССС работы ЛЖО могут быть использованы для оценки рисков имплантации насоса.

### **3.6. Оценка влияния недостаточности митрального клапана на условия механической поддержки кровообращения с использованием ННП**

У пациентов с ХСН, как правило, нередко встречаются сопутствующие клапанные патологии, наиболее распространенными из которых являются стеноз аортального клапана и недостаточность митрального клапана. При использовании

СВК часто возникает вопрос о необходимости предварительной хирургической коррективы данных клапанных пороков.

Моделирование сочетанного ХСН стеноза аортального клапана показало, что в данных условиях повышается постнагрузка на ЛЖ, что приводит к снижению САД. Реконструкция аортального клапана или его замена на искусственный клапан в большинстве случаев применения ЛЖО не проводится [60, 65], что объясняется в данном случае лучшими с точки зрения насоса условиями его функционирования за счет снижения аортального противодавления на фоне стеноза аортального клапана. При этом оптимальный режим работы ИОН смещается в сторону пониженных значений скорости вращения РК.

Недостаточность митрального клапана (МК) иначе влияет на условия работы имплантируемого насоса. В систолу часть объема крови ЛЖ выбрасывается обратно в предсердие. Следовательно, для обеспечения нормального МОК необходима большая производительность ННП для компенсации этого сброса. Так как обратный сброс дополнительно увеличивает нагрузку на ПЖ, то необходимо провести оценку вероятности возникновения недостаточности ПЖ, исходя из которой принимается решение о коррекции недостаточности МК.

Для моделирования недостаточности МК при механической поддержке кровообращения, в модели СН в при работе ЛЖО был введен параметр, отражающий данную патологию. Реализация данной модели производилась на основе введения отрицательной проводимости предсердие-желудочек из-за снижения порога закрытия МК по превышению давления в ЛЖ над давлением в ЛП.

Результаты моделирования ЛЖО при различной степени недостаточности МК (Рисунок 45) показали, что небольшая степень регургитации МК приводит к незначительному (около 0,7 л/мин) снижению расхода через насос (вверху справа).

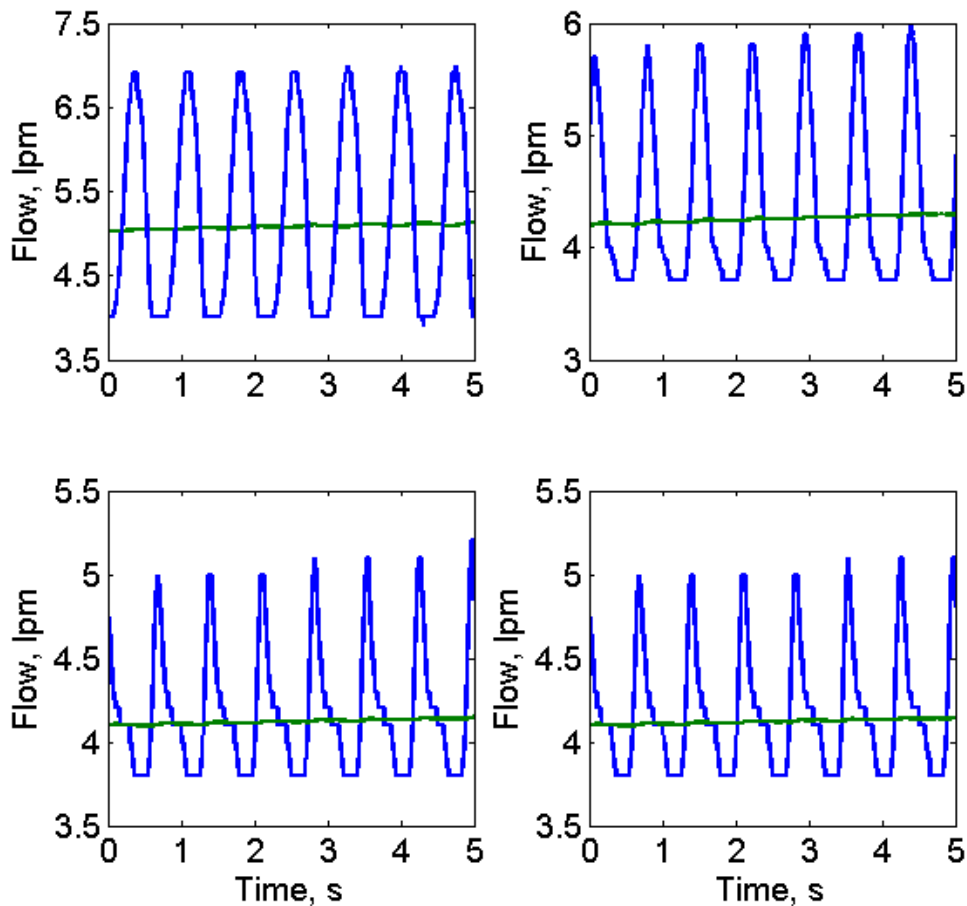


Рисунок 45 – Расход через насос при ЛЖО и наличии недостаточности МК различной степени (слева-направо, сверху-вниз)

Дальнейшее увеличение степени недостаточности МК (вплоть до практически полностью его разрушения) не вносит значительных изменений в производительность насоса, однако наблюдается снижение кровотока через аортальный клапан, т.к. часть энергии необходимой для открытия аортального клапана расходуется на обратный поток крови в предсердие. Следовательно, для компенсации этого необходимо повышать расход насоса, обеспечивая необходимый системный кровоток.

Таким образом, при выборе пациентов с ХСН, потенциально имеющих сочетанные ХСН клапанные патологии, крайне важно их учитывать, так как это напрямую влияет на выбор режима работы насоса, обеспечивающий нормальное качество жизни пациента.

Совокупность рассмотренных в пп. 3.4-3.6 результатов моделирования определяет стратегию решения основной задачи данного исследования – предоперационной оценки эффективности использования СВК и оптимизацию выбора пациентов:

1. Определение параметров гемодинамики пациента в клинике: измерение АД, ЦВД, КДД, КДО, МОК, ДЗЛА, а также диагностика клапанных пороков и их параметризация.
2. Моделирование индивидуальной СН с возможными сочетанными патологиями клапанов.
3. Определение условий ожидаемого в функционирования имплантируемого насоса (измерение градиента давления ЛЖ-аорта).
4. По результатам п.3 выбор модели насоса на основании предварительно полученных расходно-напорных характеристик, обеспечивающих нормализацию МОК, а также с учетом необходимого резерва насоса по расходу для возможной корректировки работы насоса в постоперационный период.
5. По результатам п. 4 определить минимальную скорость вращения РК насоса для обеспечения прямого потока (без обратного кровотока через насос) на этапе имплантации и определение номинального режима работы для обеспечения МОК в пределах 5 л/мин.
6. Принятие решение об имплантации СВК по результатам моделирования левожелудочкового обхода. Если на основании моделирования прогнозируется нормализация параметров гемодинамики – начать общую подготовку пациента к имплантации. Если моделирование не отражает нормализации параметров гемодинамики, то пересмотреть пп. 4-5, либо из-за повышенных рисков принять решение о исключении пациента из возможных претендентов на операцию имплантации СВК.



### **3.7. Критические режимы взаимодействия ССС и ННП. Алгоритм оценки функционального состояния аортального клапана при МПК с использованием синтезированной модели**

Оптимальная стратегия использования СВК подразумевает, прежде всего, обеспечение высокого качества жизни пациента с возможностью для него выполнять умеренную физическую нагрузку. Однако, адаптация ССС пациента и нормализация гемодинамики происходит постепенно, и в ранний постоперационный период могут потребоваться корректировка режима работы ННП. Некорректно выставленное значение частоты вращения РК насоса может привести к критическим ситуациям. В частности, наиболее опасный критический режим работы насоса связан с вероятностью превышения частоты вращения ротора и может привести к присасыванию входной канюли насоса к стенке желудочка сердца, что может вызвать повреждение эндокардиальной поверхности желудочка и резкое снижение кровотока через насос. Данная проблема частично решается оптимизацией конструкции входной канюли и методами установки ее в полости желудочка сердца [22]. Таким образом верхний предел частоты вращения РК насоса для получения заданной величины расхода ННП может привести к двум критическим ситуациям: постоянному закрытию аортального клапана и присасыванию входной канюли. То есть, при высоких значениях частоты вращения РК значительно повышается риск тромбообразования за АК, а отсутствие его функционирования может привести к срастанию створок. Нижний предел частоты вращения РК насоса определяется возможным появлением обратного кровотока через ННП. Следовательно, необходимо разрабатывать методы и средства индикации данных состояний при работе ННП и информировать об этом пациента. Одним из таких методов является математический анализ мгновенных значений расхода через насос (Рисунок 46) с использованием косвенных методов, результаты которых получены в пп. 3.2.

В условиях изменении частоты вращения ротора, обеспечивающего различную степень разгрузки ЛЖ и суммарного кровотока, кривая расхода в систолу имеет форму «полки» различной длины (Рисунок 47а). Это может свидетельствовать о том, что АК функционирует, так как открыт и перепад давления на насосе минимальный [97]. При повышенной частоте вращения ротора и максимальной разгрузке ЛЖ, форма кривой расхода изменяется и приближается к искаженной синусоидальной (Рисунок 47б). При этом, статистическая характеристика кривой расхода (Рисунок 46г, д), имеющая в норме 2 характерных экстремума, видоизменяется и впоследствии систолический и диастолический расход крови через насос практически выравниваются. Детекция обратного кровотока через насос не требует статистической обработки значения расхода и заключается в обнаружении отрицательных его значений, поэтому большее внимание уделено детекции режима закрытого АК.

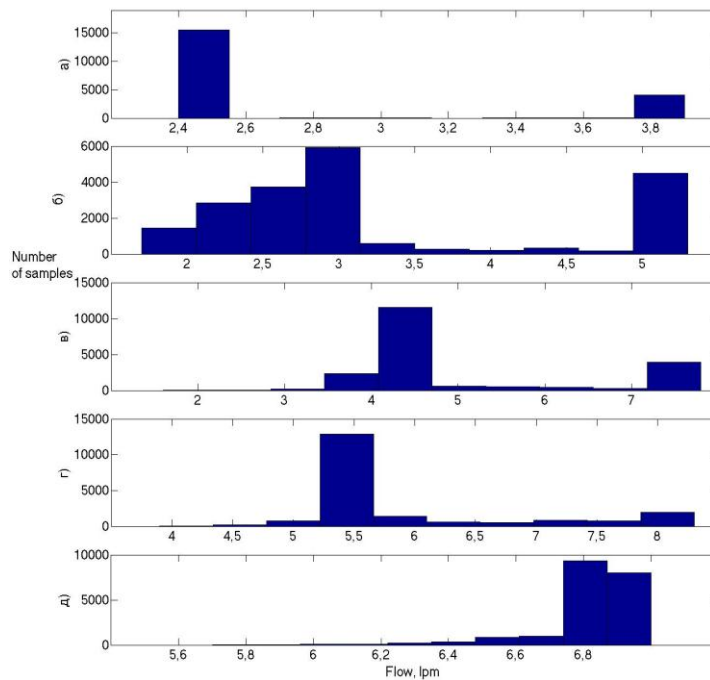


Рисунок 46 - Гистограммы распределения потока крови через ННП при различной заданной скорости вращения рабочего колеса: 5000-10500 об/мин ((а) – (д))

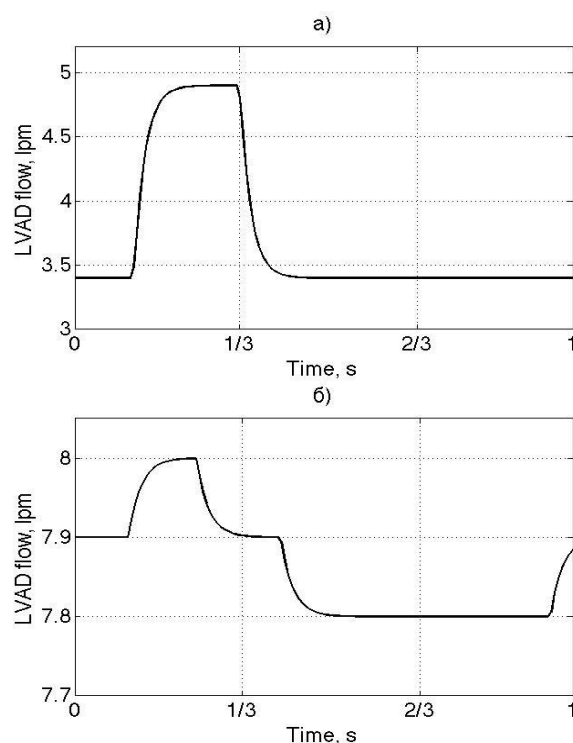


Рисунок 47 - Кривые расхода через ННП: а) с открытием аортального клапана во время систолы; б) при постоянно закрытом АК

Исследования, проведенные на математической модели, при сопоставлении с экспериментальными данными показали, что превышение критического значения расхода насоса приводит к превышению давления в аорте над давлением в ЛЖ (Рисунок 48г, д). Соответственно, в этом случае открытие АК может иметь вероятностный характер, зависящий от положения тела, текущей физической нагрузки, когда производительность насоса превышена незначительно (Рисунок 48г). При значительном превышении расхода насоса, АК полностью закрывается (Рисунок 48д). Поэтому алгоритм управления насосом должен обеспечить снижение расхода насоса до значения, когда систолическое давление в аорте соответствует давлению в ЛЖ и АК периодически открывается (Рисунок 48а, б, в), при минимальном снижении общего кровотока. При детекции обратного кровотока через насос система управления ИОН должна повышать его производительность.

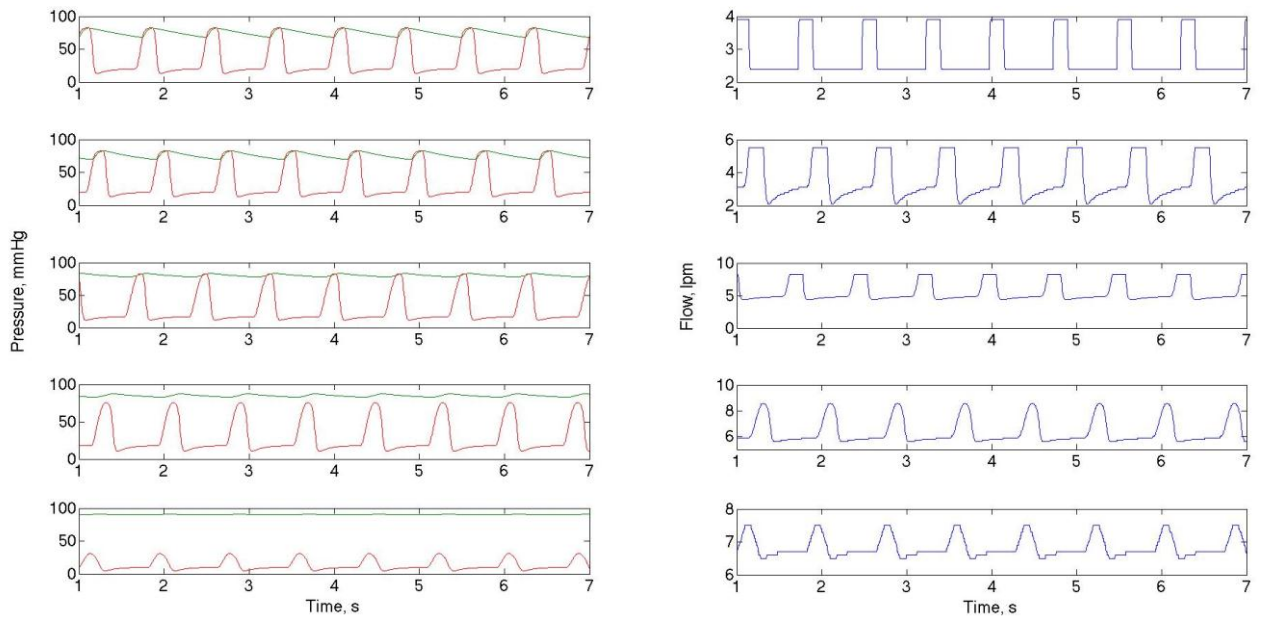


Рисунок 48 - Давление в левом желудочке (красный) и в аорте (зеленый) во время МПК и соответствующая производительность насоса (синий) с ростом скорости вращения рабочего колеса насоса (сверху вниз)

Данные режимы могут быть смоделированы на синтезированной ММ и верифицированы с использованием ультразвуковых исследований. Для этого параметры гемодинамики конкретного пациента (такие как давление, ударный объем, минутный объем кровообращения) вводятся в математическую модель и затем на модели проводится оценка функционирования АК. Предложенный нами метод математического анализа кривой расхода, позволяет с высокой достоверностью (выше 90%) определять состояние АК (открыт/закрыт). Для оценки скорости изменения расхода через насос при его взаимодействии с ССС кривая расхода дифференцируется и фильтруется. Затем методами статистического анализа полученные данные обрабатываются и строятся графики типа «квантиль-квантиль», по которым можно оценивать вероятностный характер распределения величины изменения расхода крови через насос. При нормальном функционировании АК (Рисунок 49а, б, в), диапазон интервалов, в которые попадают значения скорости изменения расхода через насос (вертикальная ось), достаточно широкий и составляет -250 до 200. В случае закрытого АК, распределение значений скорости изменения расхода через насос ограничивается

тримя интервалами (Рисунок 49 г), по абсолютному значению не превышающими  $\pm 25$ .

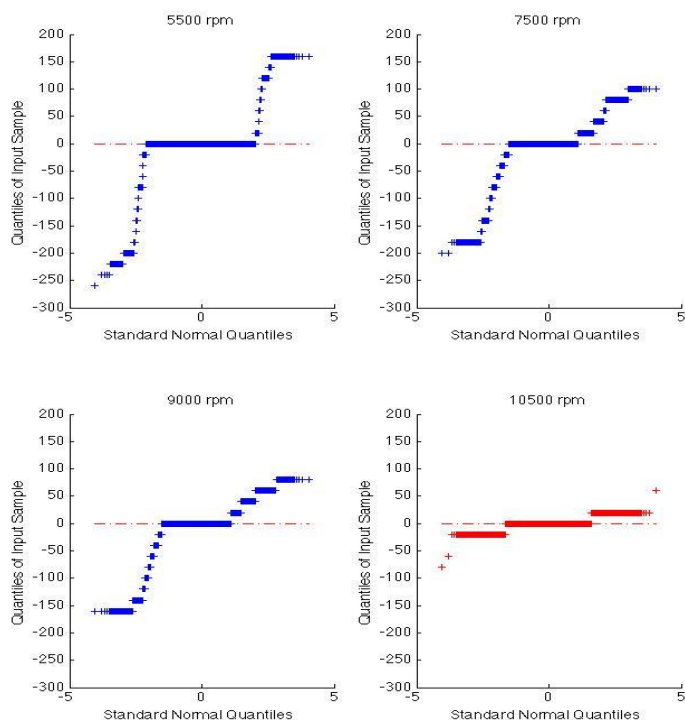


Рисунок 49 – Результаты обработки данных о расходе насоса

Данный способ математического анализа не требует трудоемких математических вычислений и может достаточно просто быть применен в системе управления ННП, однако требует в качестве входных данных параметры давления на входе и выходе насоса, по которым, исходя из расходно-напорной характеристики, снятой предварительно на гидродинамическом стенде, могут быть вычислены значения мгновенного расхода. Кроме того, в системе управления ИОН, управляющей текущей скоростью вращения РК насоса и измеряющей потребляемую насосом мощность, должен быть использован метод косвенной оценки данных параметров, описанный в п.3.2. Обеспечиваемая погрешность расчет расхода и перепада давления (10%) является достаточной для работы предложенного метода определения открытия АК и обратного кровотока в условиях работы СВК.

Предложенный метод является одним из решений поставленной задачи и позволяет, в частности, идентифицировать один из таких режимов, связанных с прогностически аномальным функционированием АК, который может привести к тромбозу и срастанию его створок. Кроме того, обнаружение отрицательных и нулевых значений расхода через насос при обработке его мгновенных значений позволит исключить и критически низкую производительность насоса, приводящую к обратному кровотоку через него, а также присасывание входной канюли. В дальнейшем предполагается ввести предложенный алгоритм в систему индикации критических режимов в отечественном аппарате вспомогательного кровообращения на базе ННП АВК-Н.

### **3.8. Использование модели для оценки обратного ремоделирования миокарда в условиях МПК**

Приблизительно в 5% случаев [67, 90] клинического использования СВК в качестве терапии при ХСН наблюдается восстановление пораженного миокарда (ВМ). Поэтому важно иметь возможность оценки ВМ или обратного ремоделирования по результатам плановых обследований. Для проведения такой оценки нами предложен способ, в основе которого лежит принцип сравнения текущего состояния ССС пациента при ЛЖО с ожидаемым. В пп. 3.5-3.6 было показано, что результаты моделирования ЛЖО адекватно согласуются с экспериментальными данными. В связи с этим, при проведении плановых обследований пациента для оценки ВМ, необходимо периодическое проведение следующих процедур:

1. Снижение заданной скорости вращения РК имплантируемого насоса.
2. Измерение артериального давления неинвазивным методом.
3. Повторение п. 1 в реализованной до имплантации СВК модели ЛЖО для данного пациента.

4. Сравнение показателей артериального давления полученных на модели и измеренных.
5. Переход к п. 1, если значение скорости вращения РК насоса не ниже критического, при котором возникает обратный сброс крови через насос в ЛЖ.

В случае снижения артериального давления можно судить об отсутствии положительной динамики сократительной способности миокарда.

В случае, когда при итерационном снижении скорости вращения РК насоса фактически измеренное значение артериального давления не изменяется, можно сделать вывод о процессе обратного ремоделирования миокарда. После подтверждения с помощью эхокардиологических ультразвуковых исследований положительной динамики изменения объемных показателей желудочков сердца необходимо, во-первых, продолжить медикаментозную терапию, направленную на восстановление миокарда, во-вторых, плавно снижать расход насоса, создавая нагрузочные условия для «тренировки» миокарда и ускорения процесса обратного ремоделирования. Кроме того, это позволит снизить энергопотребление насоса, что увеличит время автономной работы от батарей. Отрицательным эффектом снижения производительности насоса может являться уменьшение линейной скорости кровотока в полостях насоса и, соответственно, повышение риска тромбообразования. Однако, это может быть скомпенсировано незначительным повышением антикоагулянтной терапии.

Предложенный метод может значительно упростить процедуру оценки ВМ.

### **3.9. Моделирование правожелудочковой недостаточности. Получение на модели требуемых РНХ насоса для правожелудочкового обхода**

Развитие правожелудочковой недостаточности является одним из трудно определяемых видов сердечной патологии, имеющим место как при трансплантации сердца, так и при ЛЖО.

На модели были воспроизведены условия ПЖН, заключающиеся в повышении сопротивления легочной артерии, увеличении КДО ПЖ, общем снижении сократительной способности ПЖ. Хотя гемодинамика правых отделов при ПЖН мало отличается от системной гемодинамики при ЛЖН, основные отличия связаны с значительно меньшим сосудистым сопротивлением малого круга кровообращения. На рисунке 50 приведены графики основных переменных ССС, полученные при моделировании правожелудочковой недостаточности, которые отражают повышение давления в легочной артерии до значений 32/20 мм.рт.ст. и в легочных венах до 18 мм.рт.ст., при увеличении КДО ПЖ до 200 мл.

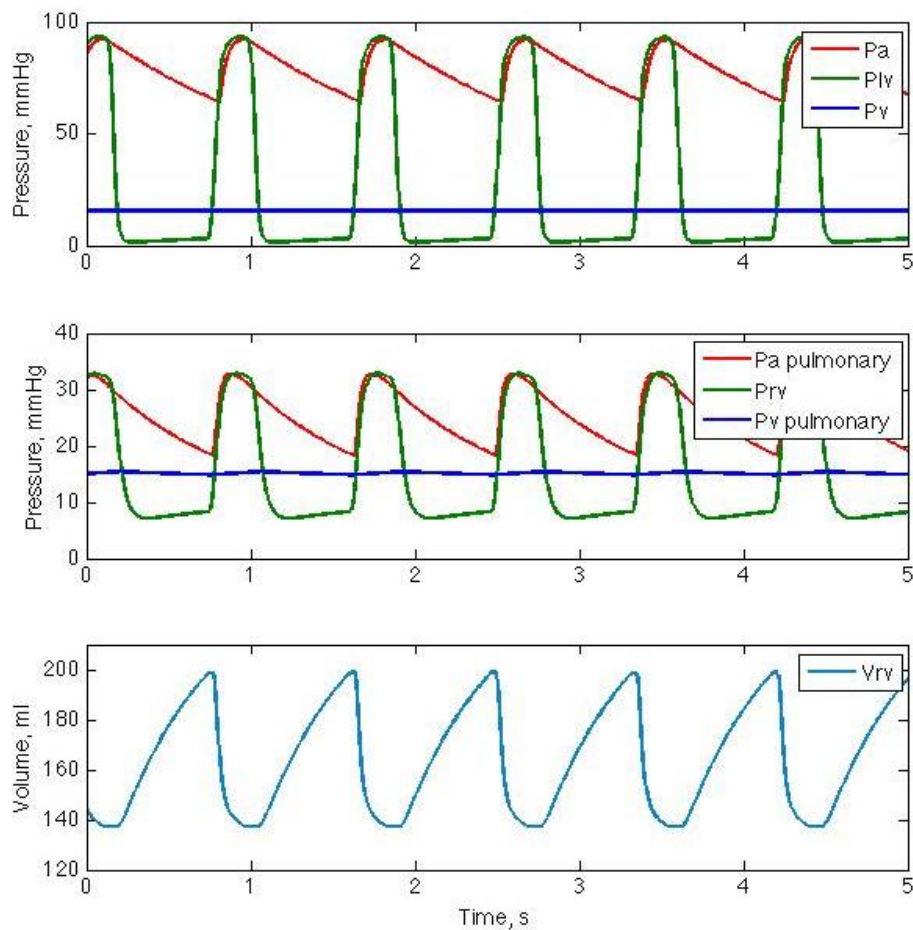


Рисунок 50 – Результаты моделирования правожелудочковой недостаточности

Снижение МОК при этом менее значительно, чем при ЛЖН– до порядка 3,5-4 л/мин (полученное при моделировании значение – 3,8 л/мин), но повышение давления в малом круге ( $P_{ла\_ср} > 25$  мм.рт.ст.) может вызвать отек легких.



Наибольший интерес использования моделирования правожелудочкового обхода (ПЖО) в условиях ПЖН представляет оценка изменения градиента давления ПЖ-легочная артерия. Следует отметить, что конструкция осевого насоса (ОН) рассчитывалась для условий ЛЖО. При использовании данного насоса для ПЖО в эксперименте на животных выявились проблемы, связанные с повышенным тромбообразованием в полостях насоса, что связано с реализацией заданного расхода насоса при меньшем перепаде давления «вход-выход» и, соответственно, которая обеспечивалась при меньшей частоте вращения РК насоса, сопровождающейся снижением линейных скоростей кровотока в полостях насоса, что и привело к повышенному риску тромбообразования. Для решения данной проблемы были предприняты следующие изменения в конструкции выходной магистрали:

- введение гидродинамического сопротивления на выходе насоса, параметры которого позволили увеличить частоту вращения РК насоса до значений, соответствующих режиму левого насоса;
- исключение из конструкции насоса спрямляющего аппарата. При этом для обеспечения заданного расхода потребовалась повышенная частота вращения РК.

Эти попытки на данный момент не дали гарантировано положительных результатов. В связи с этим рассматривается вопрос об изменении требований к наклону РНХ для правого насоса. Предполагалось, что более пологие РНХ могут обеспечить заданный расход насоса при пониженных значениях рабочего давления.

Для решения поставленной задачи на данной ММ необходимо:

- построить график изменения градиента давления ПЖ-легочная артерия в условиях ПЖН;
- построить теоретическую РНХ гипотетического насоса.

Из графика градиента давления ПЖ-легочная артерия (Рисунок 51) в условиях ПЖН видно, что максимальный перепад давления составляет  $\approx 18$  мм рт. ст., а среднее за период значение – 11 мм рт. ст.

Требуемая производительность насоса рассчитывается как разница необходимого физиологически  $МОК_{\text{требуемый}}$  и  $МОК_{\text{патология}}$ .

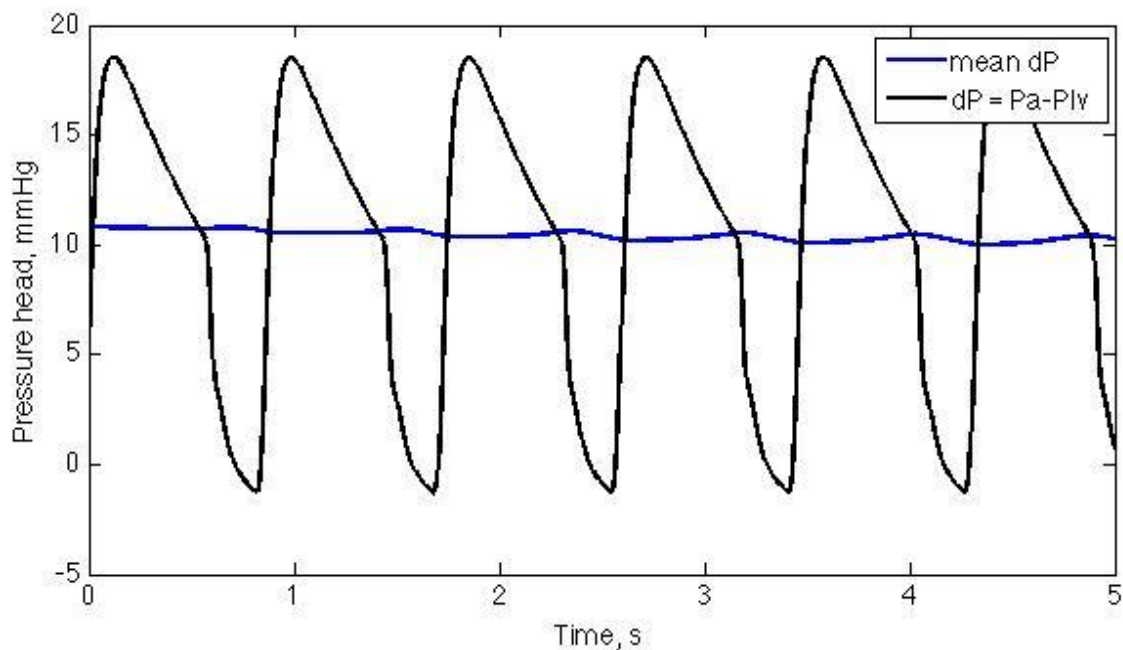


Рисунок 51 – Градиент давления ПЖ-легочная артерия и его среднее значение

Расчет требуемой производительности насоса  $Q_{\text{УПЖО}}$ :

$$Q_{\text{УПЖО}} = МОК_{\text{требуемый}} - \frac{МОК_{\text{патология}}}{k_{\text{МПК}}} = 5 - \frac{3,8}{1,5} \approx 2,5 \left[ \frac{\text{л}}{\text{мин}} \right] \quad (22)$$

где  $k_{\text{МПК}}$  - коэффициент снижения собственного кровотока сердца при подключении насоса в обход УПЖО.

Полагая, что амплитудный разброс расхода насоса в течение сердечного цикла составляет  $\pm 1$  л/мин, то можно определить угол наклона РНХ гипотетического насоса для ПЖО в условиях ПЖН. Получение данных кривых, в силу физической природы РНХ, может быть осуществлено параллельным переносом ее базовой линии (Рисунок 52)

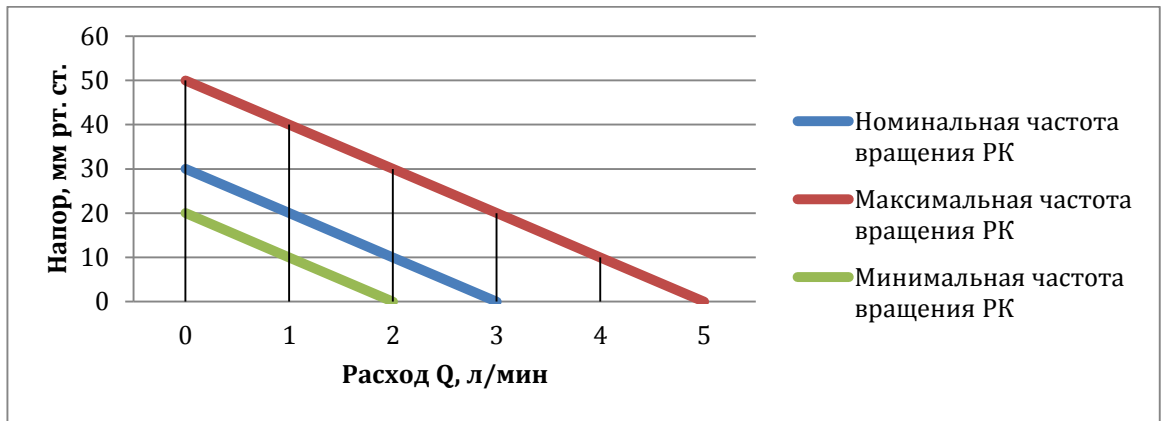


Рисунок 52 - Требуемые для правожелудочкового обхода характеристики насоса

После определения требуемых РНХ насоса для ПЖО, они были введены в модель. В результате мы наблюдали (Рисунок 53) нормализацию показателей гемодинамики, но, как и в случае ЛЖО, отличием от нормальной физиологии является пониженное пульсовое давление в легочной артерии ( $\approx 5-7$  мм.рт.ст. для правого круга, при 13-15 мм.рт.ст. для нормальной физиологии).

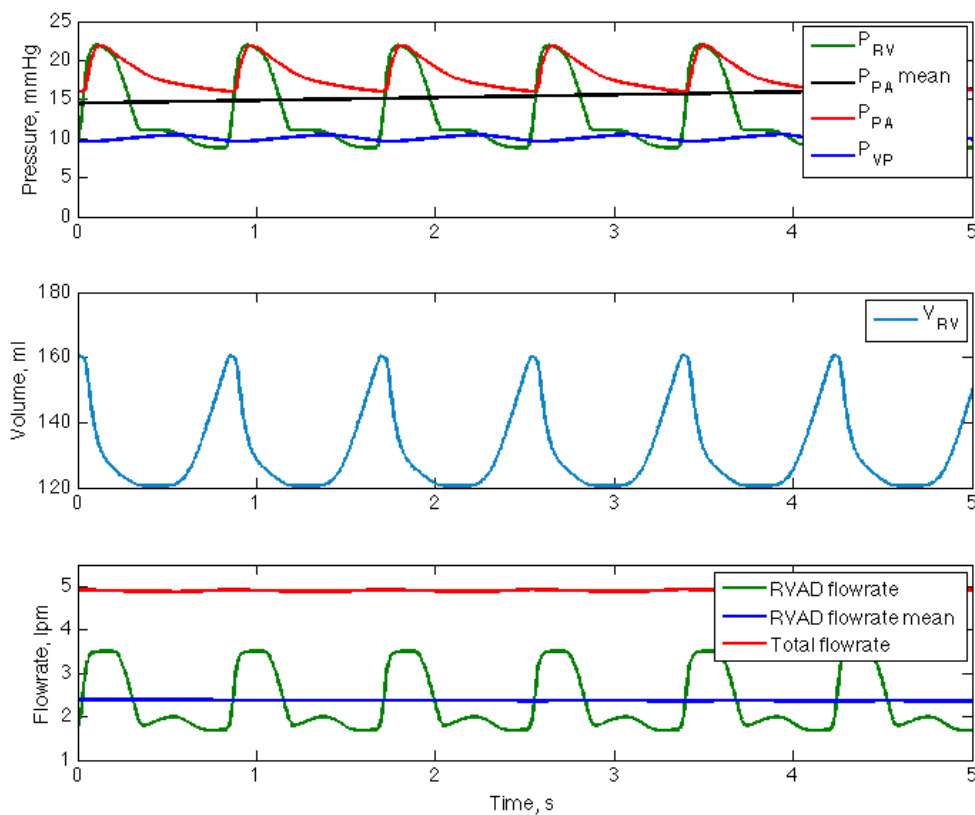


Рисунок 53 – Результаты моделирования ПЖО

УО ПЖ составил  $\approx 40$  мл, что при ЧСС = 65 уд/мин обеспечивает  $\approx 2,6$  л/мин. Среднее значение производительности ПЖО соответствует рассчитанному (2,4 л/мин). Таким образом, МОК составляет  $\approx 4,9$  л/мин.

### **3.10. Результаты моделирования бивентрикулярного обхода**

Линейка устройств, которые могут быть использованы для обеспечения бивентрикулярной поддержки кровообращения, включает в себя:

1. имплантируемый ЛЖО + экстракорпоральный ПЖО;
2. искусственное сердце;
3. и в последние годы – имплантируемые системы ЛЖО и ПЖО.

Наибольшее распространение получили системы экстракорпорального ПЖО. Это связано с тем, что такие системы обеспечивают необходимую длительность поддержки системного кровообращения до второго этапа – трансплантации сердца, способствуют восстановлению ПЖ, а также связано с относительно простым удалением системы.

Проблемы имплантируемых систем ПЖО связаны прежде всего с трудностями имплантации этих систем из-за ограниченных размеров грудной клетки. Однако, с появлением отечественной СВК и положительные результаты экспериментов на крупных животных являются основанием для разработки СВК для бивентрикулярного обхода. Наиболее острым вопросом здесь является обеспечение оптимальной стратегии управления ПЖО и ЛЖО с учетом необходимой разницы по производительности. В рамках нашего исследования было проведено моделирование данного типа СВК.

При построении модели бивентрикулярного обхода сердца (БВО) предварительно была смоделирована двусторонняя недостаточность сердца, путем введения в модель ЛЖО параметров ПЖН, описанных в пп. 3.9. Затем, в модель был введен УПЖО с характеристиками, полученными по результатам моделирования ПЖО. Наибольший интерес здесь представляют показатели

расхода через УПЖО и УЛЖО, а также собственный кровоток левого и правого желудочков сердца. Среднее значение производительности УЛЖО составило 4,6 л/мин, а УПЖО – 3,9 л/мин (Рисунок 54). При этом собственная производительность правого желудочка составила 1,5 л/мин, а левого -1 л/мин. Таким образом, общий системный кровоток составляет:

$$\text{МОК} = Q_{LVAD} + CO_{LV} = 4,6 + 1 = 5,6 \text{ [л/мин]} \quad (23)$$

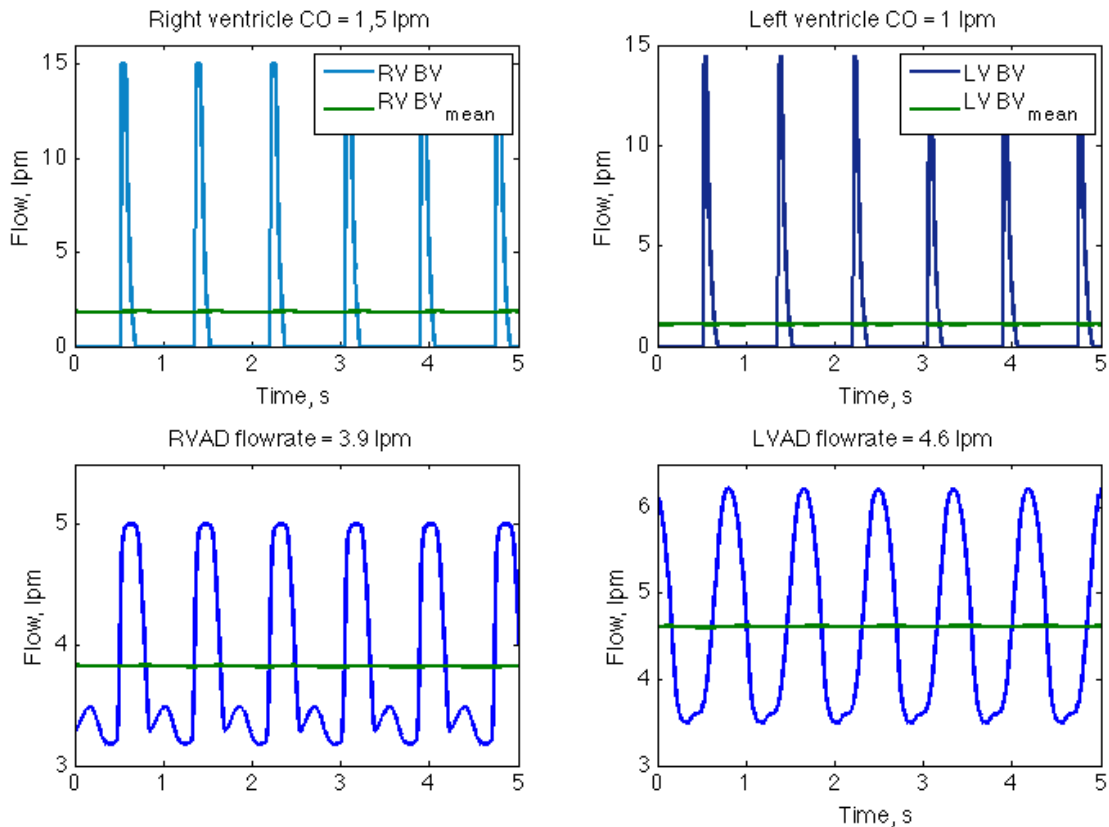


Рисунок 54 – Объем перекачиваемой в минуту крови желудочками (вверху) и насосами крови (внизу)

Суммарная производительность левого и правого кругов отличается приблизительно на 0,2 л/мин, что объясняется учетом в модели бронхиального сброса по большому кругу кровообращения.

При моделировании БВО мы наблюдали нормализацию основных показателей гемодинамики кровообращения по обоим кругам (Рисунок 55).

Среднее артериальное давление большого круга составило 97 мм.рт.ст, малого – 18 мм.рт.ст, давление в венозных резервуарах большого и малого кругов соответственно 6,2 и 6,8 мм.рт.ст. На фоне нормализации давления и МОК в условиях обхода обоих желудочков, также значительно снизились объемные показатели ЛЖ и ПЖ. КДО ПЖ = 180 мл, КДО ЛЖ = 120 мл. Но при этом, с учетом указанных выше объемов перекачиваемой левым и правым желудочком крови, УО ЛЖ = 15-17 мл, УО ПЖ = 23-25 мл.

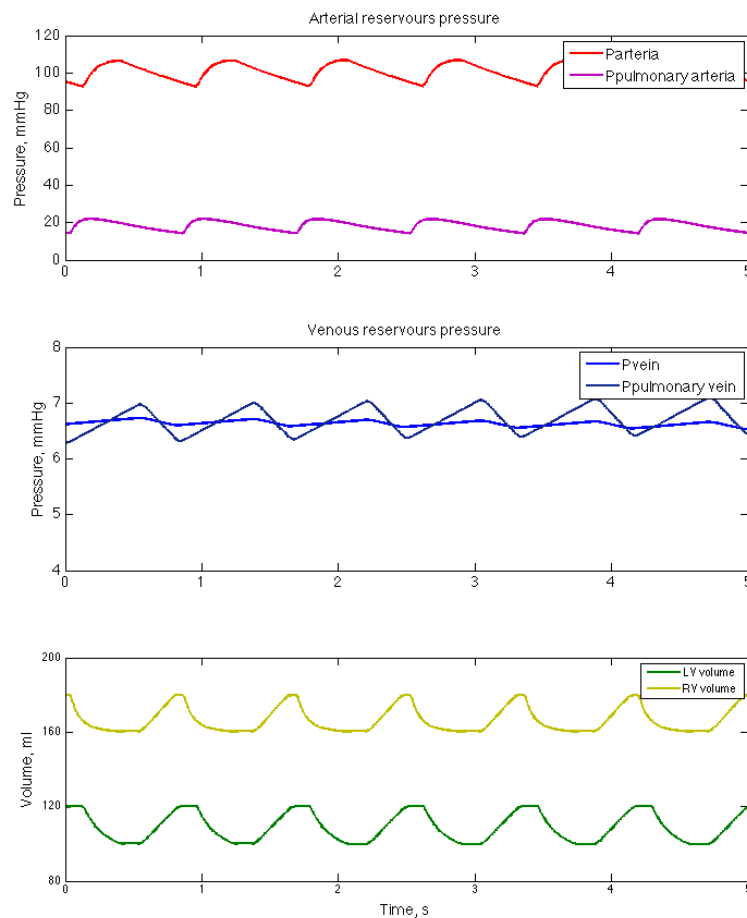


Рисунок 55 – Параметры гемодинамики при моделировании бивентрикулярного обхода сердца

Моделирование бивентрикулярного обхода представляет наибольший интерес с точки зрения оценки необходимого соотношения производительности двух насосов, поскольку при превышении расхода ПЖО может возникнуть отек легких. Поэтому предварительная оценка режимов, при которых должны работать УПЖО и УЛЖО, и оценка соответствующей гемодинамики кровообращения

является крайне важной процедурой. Результаты исследований на модели бивентрикулярного обхода были успешно использованы в экспериментальной практике на крупных животных и обеспечили проведение длительных экспериментов.

В настоящее время доля пациентов, которым устанавливается бивентрикулярный обход составляет приблизительно 3-5%, при том что раньше данный показатель был на уровне 12%. Более адекватные средства диагностики, терапии и развитие трансплантологии позволили сократить число пациентов данной группы. Тем не менее, учитывая общее число больных, данная доля не должна оставаться незамеченной и развитие средств механической поддержки кровообращения обоих желудочков сердца все еще остается актуальной. Поэтому моделирование бивентрикулярного обхода, с возможностью дооперационного прогнозирования эффективности, может являться дополнительным этапом при подготовке подобных операций.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Актуальность и научная значимость выполнения научно-исследовательской работы обусловлена стремительным развитием клинического применения радикальных методов лечения ТФСН с помощью систем вспомогательного кровообращения.

СВК являются эффективным средством лечения сердечной недостаточности, различные формы которой нередко сопровождаются сопутствующими пороками клапанов (стеноз аортального, недостаточность митрального клапанов).

Методы обхода левого желудочка используются для снижения механической нагрузки на миокард и, чаще всего, используются при наличии у пациента изолированной левожелудочковой недостаточности. Основными предикторами применения ЛЖО служат: систолическое АД <80 мм.рт.ст., среднее АД <ниже 60 мм рт. ст., сердечный индекс <2 л/мин/м<sup>2</sup>, среднее давление в левом предсердии >25 мм.рт.ст., диурез <20 мл/час и инвариантность к применению инотропной терапии.

Можно выделить несколько основных направлений применения ЛЖО при СН:

1. В качестве «Моста» при последующей трансплантации сердца (bridge to transplant - ВТТ). При этом СВК используются у пациентов с терминальной стадией ТФСН, для продления жизни в ожидании донорского органа. При этом, применение СВК нормализует перфузию жизненно важных органов, что благоприятно сказывается на эффективности работы пересаженного сердца.
2. Имплантация вспомогательных насосов на постоянной основе (destination therapy - ДТ). Применяется в случаях, когда пациент по каким-либо причинам не может быть включен в лист ожидания донорского органа (возраст, хронические заболевания, религиозные убеждения).



3. Временная имплантация насоса до восстановления миокарда (bridge to recovery - BTR). С успехом применяется в основном при острых заболеваниях сердца (после перенесенных обширных инфарктов миокарда, миокардита, при невозможности восстановления функции миокарда после операций на открытом сердце и т.п.)

В последние годы наиболее широко используемыми в клинической практике имплантируемыми насосами СВК (более 95%) являются ННП (осевые или центрифужные), которые по сравнению с пульсирующими насосами имеют значительно лучшие массогабаритные и энергетические показатели, а главное имеют значительно больший ресурс и надежность. Статистика применения СВК в клинической практике в последние годы отражает тенденцию значительного ежегодного увеличения числа пациентов с имплантированными устройствами ЛЖО, что свидетельствует об успешности применения данного метода лечения ХСН. При этом летальность этой группы пациентов снизилась за последние 5 лет с 42% до 17%. Так как использование ЛЖО при терминальных ТФСН является единственной альтернативой трансплантации сердца, то задача дальнейшего внедрения данной технологии требует создания дополнительных методов и средств для снижения рисков использования этих систем в условиях как изолированных, так и сочетанных патологий ССС в предоперационный период. Трудности экспериментального моделирования клинических патологий ТФСН не позволяют провести полноценную оценку эффективности СВК в эксперименте на животных из-за плохой воспроизводимости этих патологий и чрезвычайно высокой стоимости таких экспериментов. Поэтому единственным полноценным инструментом для решения этой задачи является использование возможностей современных вычислительных машин с применением методов математического моделирования ТФСН на фоне применения СВК.

Любая ММ является упрощением реально существующей системы и вне зависимости от того, какая эквивалентная схема замещения ССС выбрана, структуру и количество входящих в нее элементов определяет цель исследования. Поэтому, в процессе разработки и клинической апробации отечественной СВК

АВК-Н возникла необходимость создания ММ взаимодействия ССС и ННП, с помощью которой будет решена основная принципиальная задача – прогнозирование эффективности работы ННП в условиях патологической ССС, а также определение оптимальной стратегии управления, обеспечивающей высокий уровень качества жизни пациента с имплантированной СВК в условиях покоя и умеренной физической нагрузки.

Структура реализованной математической модели (с точки зрения кровотока) максимально приближена к ССС – включает в себя большой и малый круг кровообращения, четырехкамерное сердце с клапанами, а также УЛЖО УПЖО, подключенные по классической схеме «ЛЖ-аорта» и «ПЖ-легочная артерия» соответственно.

Сравнение основных параметров гемодинамики ССС на модели с усредненными параметрами, взятыми из литературных источников показали рассогласование, не превышающее 5-7%. Таким образом, синтезированная модель достаточно точно отражает работу ССС с точки зрения показателей гемодинамики и может быть использована для анализа применения СВК на базе ННП.

Одним из основных этапов исследования являлось проведение стендовых экспериментов, по результатам которых были определены характеристики используемых в отечественной СВК насосов. Предложенная методика стендовых исследований позволяет получать данные, на основании которых реализованы уравнения для введения в ММ характеристик ННП. Кроме того, использование данных уравнений позволило реализовать метод косвенной оценки расхода и напора механической части СВК. Непрерывный мониторинг данных параметров позволяет повысить эффективность применения МПК. Во-первых, за счет исключения дополнительного измерительного оборудования и отсутствия необходимости чрезкожного выведения соединителей датчиков. Во-вторых, за счет разработки адаптивных систем управления ННП с использованием методов косвенной оценки расхода и напора.

Основной задачей использования ЛЖО является восстановление системного кровотока, обеспечивающего нормализацию общего метаболизма. При разработке новых устройств ЛЖО в экспериментальной практике, руководствуются достаточно упрощенными оценками таких параметров как собственный кровоток через АК, давление в правых отделах сердца и т.д.

В экспериментах на животных достаточно редко моделируется СН, из-за достаточно высокой сложности реализации, отсутствия необходимой повторяемости и дороговизны. В связи с этим, применение ММ является достаточно надежным методом проведения таких исследований и позволяет выстроить стратегию управления СВК на фоне различной степени СН и в зависимости от характеристик используемого ННП.

Применительно к клинической практике использования СВК, полученные результаты моделирования СН и ЛЖО дают ответ на 2 важных вопроса:

- выбор первоначального режима работы насоса «в операционной», предполагающего запуск насоса в отсутствии обратного сброса крови через него;
- выход на дальнейший режим, обеспечивающий достаточный системный кровоток, что в случае использования применения СВК в качестве первого этапа трансплантации (ВТТ) является положительным фактором при трансплантации донорского сердца.

Таким образом, результаты моделирования СН и «предоперационного» определения оценки влияния на ССС работы ЛЖО могут быть использованы для оценки рисков имплантации насоса.

У пациентов с ХСН, как правило, нередко встречаются сопутствующие клапанные патологии, наиболее распространенными из которых являются стеноз аортального клапана и недостаточность митрального клапана. Поэтому в проведенном исследовании при моделировании СН учитывались возможные сочетанные патологии клапанов. Полученные результаты позволили определять дальнейшую стратегию управления ННП в этих случаях и оценивать

необходимость предварительной хирургической корректировки клапанных пороков перед имплантацией СВК.

Оптимальная стратегия использования СВК подразумевает, прежде всего, обеспечение высокого качества жизни пациента с возможностью для него выполнять умеренную физическую нагрузку. Некорректно выставленное значение частоты вращения РК насоса может привести к критическим ситуациям. В частности, наиболее опасный критический режим работы насоса связан с вероятностью превышения частоты вращения ротора, которое может привести к присасыванию входной канюли насоса к стенке желудочка сердца, что вызывает повреждение эндокардиальной поверхности желудочка и резкое снижение кровотока через насос. Кроме того, отсутствие функционирования АК в данной ситуации может привести к тромбозу и срастанию его створок. Нижний предел частоты вращения РК насоса определяется возможным возникновением обратного кровотока через ННП. В связи с этим, с использованием ММ, нами предложен метод, позволяющий идентифицировать данные критические режимы. В дальнейшем предполагается ввести предложенный метод в систему индикации критических режимов в новых моделях СВК.

Приблизительно в 5% случаев клинического использования СВК наблюдается восстановление пораженного миокарда. Поэтому, важно иметь возможность оценки ВМ или обратного ремоделирования по результатам плановых обследований. Для реализации такой оценки нами предложен способ, в основе которого лежит принцип сравнения текущего состояния ССС пациента при ЛЖО с ожидаемым (модель). Периодическое проведение данной процедуры позволяет сделать вывод о процессе обратного ремоделирования миокарда и, при положительном заключении, продолжить медикаментозную терапию, направленную на восстановление, плавно снижать расход насоса, создавая нагрузочные условия для «тренировки» миокарда и ускорения процесса обратного ремоделирования.

Развитие ПЖН является одним из трудно определяемых видов сердечной патологии, имеющим место как при трансплантации сердца, так и при ЛЖО.

Наибольший интерес моделирования правожелудочкового обхода в условиях ПЖН представляет оценка изменения градиента давления ПЖ-легочная артерия. При использовании насосов, рассчитанных на работу в системном круге кровообращения, в качестве ПЖО в эксперименте на животных выявились проблемы, связанные с повышенным тромбообразованием в полостях насоса. Это связано с реализацией заданного значения расхода насоса при меньшем перепаде давления «вход-выход», который обеспечивается при меньшей частоте вращения РК, характеризующейся низкой линейной скоростью кровотока в полостях насоса, что и привело к повышенному риску тромбообразования. Для решения данной проблемы нами рассматривается вопрос о модификации РНХ для правого насоса. Предполагается, что более пологие РНХ могут обеспечить заданный расход насоса при пониженных значениях выходного давления. Результаты моделирования позволили получить требуемые для ПЖО характеристики ННП и подтвердили свою эффективность.

Редкие случаи двухсторонней сердечной недостаточности также могут быть решены с использованием СВК. Доля пациентов, которым устанавливается бивентрикулярный обход составляет приблизительно 3-5%, при том что раньше данный показатель был на уровне 12%. Более адекватные средства диагностики, терапии и развитие трансплантологии позволили сократить число пациентов данной группы. Тем не менее, учитывая общее число больных, данная доля не должна оставаться незамеченной и развитие средств МПК обоих желудочков сердца все еще остается актуальной.

Моделирование БВО представляет наибольший интерес с точки зрения оценки необходимого соотношения расхода двух насосов, поскольку при превышении расхода ПЖО может возникнуть отек легких. Поэтому предварительная оценка режимов, при которых должны работать УПЖО и УЛЖО и оценка соответствующей гемодинамики кровообращения является крайне важным этапом перед выполнением операции БВО.

Результаты исследований на модели БВО были успешно использованы в экспериментальной практике на крупных животных и обеспечили проведение длительных экспериментов.

В дальнейшем планируется проведение моделирования более сложных процессов взаимодействия ССС и вспомогательных насосов. Сюда можно отнести включение в модель описания коронарного кровотока, более широкое рассмотрение сочетанных клапанных пороков, оценка влияния медленных механизмов регуляции гемодинамики, а также решение одной из мало изученных задач к настоящему времени – задачи управления СВК на основе реализации биологической обратной связи.

**ВЫВОДЫ**

1. Синтезирована комплексная двухконтурная математическая модель взаимодействия ССС и ННП с возможностью изменения основных параметров сердца от нормы к патологии, включая моделирование клапанных пороков, объемных показателей желудочков и коронарного кровотока.
2. С использованием стендовых исследований получены и введены в модель уравнения, описывающие расходно-напорные характеристики исследуемых осевых насосов. Предложенная методика может быть применена для анализа работы насосов непрерывного потока любой конструкции.
3. Разработан метод косвенной оценки выходных характеристиках имплантируемого осевого насоса с использованием сигналов управления им. Относительная погрешность оценки производительности насоса по расходу и перепаду не превышает 4% в рабочем диапазоне скоростей вращения рабочего колеса насоса 7000-8500 об/мин. Данный результат верифицирован с данными, полученными серии 10 экспериментов на крупных животных.
4. В результате моделирования левожелудочковой недостаточности проведен анализ условий работы насоса. Среднее значение градиента давления «ЛЖ-аорта» составляет 40 мм.рт.ст., при максимальном значении 75 мм.рт.ст. Моделирование ЛЖО с использованием ННП в данных условиях позволило определить минимальную частоту вращения РК насоса на этапе «в операционной», а также оптимальный режим (7000 об/мин), обеспечивающий нормализацию МОК патологической ССС до 5 л/мин.
5. Проанализирована достоверность выходных данных модели путем сравнения результатов моделирования ССС с усредненными показателями гемодинамики, взятыми из литературных источников. Полученное значение ошибки не превышает 5-7%.
6. На базе разработанной методики косвенной оценки параметров насоса разработан метод определения критического режима функционирования

имплантируемого насоса, связанный с постоянным закрытием аортального клапана. Моделирование СН в условиях ЛЖО с учетом недостаточности митрального клапана от минимальной, до полного разрушения показало незначительное снижение (на 0,7 л/мин) расхода через насос определив, таким образом, необходимость компенсации этого за счет увеличения расхода насоса в данных условиях.

7. По результатам моделирования двухсторонней сердечной недостаточности в условиях бивентрикулярного обхода, показана необходимость обеспечения разницы производительностей правого и левого насосов порядка 0,6-0,8 л/мин. На примере обхода правого желудочка при правожелудочковой недостаточности предложено модифицировать расходно-напорные характеристики насосов крови с учетом измененной гидравлической нагрузки.



## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Модель может быть использована в экспериментах на телятах для определения расхода правого и левого насоса при бивентрикулярном обходе в условиях режима фибрилляции желудочков сердца.
2. При проектировании новых моделей имплантируемых осевых насосов с помощью математической модели можно задавать параметры расходно-напорных характеристик с учетом гидравлических нагрузок (для правожелудочкового обхода и педиатрических насосов).
3. Целесообразно использование модели при разработке методов и средств управления ИОН для определения оптимального диапазона расхода насоса (режима минимального и максимального расхода насоса) с целью исключения обратного кровотока и стагнации кровотока за аортальным клапаном.
4. Комплексная модель может быть использована в учебных целях для проведения лабораторных работ по исследованию влияния изменения параметров ССС на гемодинамику большого и малого кругов кровообращения в условиях нормы и патологии.

**Список сокращений**

- АК – аортальный клапан  
АР – аортальный резервуар  
БВО – бивентрикулярный обход  
БОС – биологическая обратная связь  
БТС – биотехническая система  
ВАБК – внутриаортальная баллонная контрпульсация  
ВК – вспомогательное кровообращение  
ВМ – восстановление миокарда  
ВР – венозный резервуар  
ВОЗ – всемирная организация здравоохранения  
иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента  
ИОН – имплантируемый осевой насос  
КДД – конечное диастолическое давление  
ЛЖ – левый желудочек  
ЛЖН – левожелудочковая недостаточность  
ЛЖО – левожелудочковый обход  
ЛК – легочный клапан  
ЛП – левое предсердие  
ЛАР – лёгочный артериальный резервуар  
ЛВР – легочный венозный резервуар  
ЛПС – легочное периферическое сопротивление  
МК – митральный клапан  
ММ – математическая модель  
МОК – минутный объем кровообращения  
МПК – механическая поддержка кровообращения  
ННП – насос непрерывного потока  
НПП – насос пульсирующего потока

ОСН – острая сердечная недостаточность

ПЖ – правый желудочек

ПЖН – правожелудочковая недостаточность

ПЖО – правожелудочковый обход

ПП – правое предсердие

ПС – периферическое сопротивление

РНХ – расходно-напорная характеристика

САД – системное артериальное давление

СК – система кровообращения

СН – сердечная недостаточность

ССС – сердечно-сосудистая система

СВК – система вспомогательного кровообращения

ТК – трикуспидальный клапан

ТФСН – тяжелая форма сердечной недостаточности

УО – ударный объем

УЛЖО – устройство левожелудочкового обхода

УПЖО – устройство правожелудочкового обхода

ЧСС – частота сердечных сокращений

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

**Список использованной литературы**

1. Амосова Е.Н., Коноплева Л.Ф., Карел Н.А. Первичная легочная гипертензия и современные подходы к ее лечению // Международный медицинский журнал, 2002; № 1: С. 21-25.
2. Анализ смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в 12 регионах Российской Федерации, участвующих в исследовании «эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России» / С.А. Шальнова, А.О. Конради, Ю.А. Карпов и др. // Российский кардиологический журнал, 2012; №5(97), С. 1-85.
3. Беленков Ю.Н. Болезни органов кровообращения. Хроническая сердечная недостаточность / Ю.Н. Беленков. - М.: Медицина. - 1997. - С.663-685.
4. Биотехнические системы: Теория и проектирование. Учебное пособие / В.М. Ахутин, Е.П. Попечителей, А.П. Немирко и др.; Под ред. В.М. Ахутина. – Л.: Изд-во ЛГУ, 1981. – 220 с.
5. Бобров В.А., Яблучанский Н.И. Руководство по клинической эхокардиографии. / Харьков, 1995. — 235 с
6. Бобров Л.Л., Гайворонская В.В., Щербак Ю.А., Куликов А.Н., Обрезан А.Г., Филиппов А.Е. Клиническая фармакология и фармакотерапия внутренних болезней (методическое пособие). / С.-Петербург.; 2000, 365 с.
7. Бокерия Л.А. Системы вспомогательного и заместительного кровообращения / Л.А. Бокерия, К.В. Шаталов, А.А. Свободов. - М., 2000.
8. Бондарь И.Н. Повышение эффективности обхода левого желудочка методами контрпульсации. Дисс. ... канд. мед. наук. М. – 2002.
9. Бураковский В.И., Барвынь В.Г. Опыт применения контрпульсации в кардиохирургической клинике у 200 больных. // Вспомогательное кровообращение, 1980; Ташкент: С. 9-12.

10. Бурлова Е. С., Провоторов В. М. Течение и лечение хронической сердечной недостаточности у лиц пожилого возраста // Российские медицинские вести, 2007; Т. 12, №. 3.
11. Быков И.В., Иткин Г.П. Принципы построения математической модели для исследования взаимодействия насосов непрерывного потока и сердечно-сосудистой системы. // Вестник трансплантологии и искусственных органов, 2013; 15(3): С. 59-65.
12. Вашуркин Д. В. Разработка методологии проектирования и создания осевого насоса имплантируемой системы вспомогательного кровообращения. Дисс. ... канд. техн. наук. М. – 2007.
13. Гайтон А. Физиология кровообращения. Минутный объём сердца и его регуляция / Пер. с англ. – М.: Медицина, 1969. – 472 с.
14. Гасанов Э.К. Обеспечение безопасности и повышение эффективности вспомогательного кровообращения методом обхода левого желудочка сердца. Дисс. ... докт. биол. наук: 14.01.24. - М. – 2006.
15. Герман–Галкин С.Г. Компьютерное моделирование полупроводниковых систем в MATLAB 6.0. // СПб.: Корона-принт, 2001. – 320 с.
16. ГОСТ 8.563.1–97. Измерение расхода и количества жидкостей и газов методом переменного перепада давления. // М.: Издательство стандартов, 1998. – 65 с.
17. Готье С.В., Иткин Г.П., Шемакин С.Ю., Сайтгареев Р.Ш., Попцов В.Н., Захаревич В.М. и др. Первый опыт клинического применения отечественного аппарата вспомогательного кровообращения на базе имплантируемого осевого насоса для двухэтапной трансплантации сердца. // Вестник трансплантологии и искусственных органов, 2013; 15(3): С. 92-101.
18. Григорян Р.Д. Математическая модель сердечно–сосудистой системы человека // Биологическая медицинская кибернетика и бионика. Киев, 1984; №2: С. 34-38.
19. Демомант Г. и др. Моделирование сердечно–сосудистой системы на АВМ механического функционирования / Г. Демомант, П. Пероно, Р. Гюпэрдю, Ж.

- Хинглэ // Пер. с фр. Л.А. Баззаева. – М.: Московский научно–исследовательский институт счетного машиностроения, 1977. – 51 с.
20. Дозоров К.Н. Биотехническая система мониторинга и управления вспомогательным роторным насосом крови. Дисс. канд. техн. наук. М. – 2009.
21. Искусственные Органы / В.И. Шумаков, Москва, 1980.
22. Иткин Г.П., Шемакин С.Ю., Шохина Е.Г., Бурцев В.И., Аврамов П.В., Волкова Е.А. и др. Результаты экспериментальных исследований на телятах первого отечественного имплантируемого осевого насоса. // Вестник трансплантологии и искусственных органов, 2013; 15(3): С. 49-58.
23. Калинин С.А. Управление биотехническими системами: Элементы проектирования биотехнических систем управления: / Учебное пособие. М.: Изд–во МГТУ им. Н.Э. Баумана, 1999. – 36 с.
24. Калюжин В. В. и др. Патогенез хронической сердечной недостаточности: изменение доминирующей парадигмы // Бюллетень сибирской медицины, 2007; Т. 6, №. 4: С. 71-79.
25. Киласев Н.Б. Изменение гемодинамики при левожелудочковом обходе. Дисс. ... канд. мед. наук. М. – 1996.
26. Копылова Ю. В. Острое повреждение почек и методы заместительной почечной терапии при трансплантации сердца. Дисс. ... канд. мед. наук.: 14.01.24, 14.01.29. М. – 2012.
27. Кушаковский М.С. Хроническая застойная сердечная недостаточность. Идиопатические кардиомиопатии. / СПб.; Фолиант. 1998, 320 с.
28. Лищук В.А. Математическая теория кровообращения. // М.: Медицина, 1991. – 256 с.
29. Мареев В. Ю. и др. Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (третий пересмотр) // Журнал сердечная недостаточность, 2009; Т. 10, №. 2: С. 64-106.
30. Мареев В.Ю. Диуретики в терапии сердечной недостаточности // Сердечная недостаточность. - 2001. - Т.2, №1. - С.11-20.

31. Министерство здравоохранения Российской Федерации, Департамент анализа, прогноза, развития здравоохранения и медицинской науки, ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава РФ / Г.А. Александрова, Г.С. Лебедев, Е.В. Огрызко и др.// Заболеваемость всего населения России в 2011 году.
32. Моделирование физиологических систем организма / В.И. Шумаков, В.Н. Новосельцев, М.П. Сахаров, Е.Ш. Штенгольд – М.: Медицина, 1971. – 352 с
33. Морозов В.В. Разработка электромеханических приводов имплантируемой системы вспомогательного кровообращения / В.В. Морозов, Ю.А. Новикова, А.В. Жданов. – Владимир, 2000.
34. Мощич П.С., Шеф Г.Г. Легенева гіпертензія // Мистецтво лікування, 2003; № 3: С. 12-18.
35. Н.М. Амосов, С.А. Лищук, С.А. Пацкина и др. Саморегуляция сердца // Наукова думка. Киев, 1969; 159 с.
36. Несукай Е.Г. Структурно–функциональная перестройка левого желудочка сердца у больных с аортальным стенозом при различных типах нарушения гемодинамики // Український кардіологічний журнал, 2004; № 3: С. 66–71.
37. Никифоров В.С., Лебедев Д.С., Свистов А.С. Роль эхокардиографических методик в оптимизации электрофизиологической ресинхронизации работы сердца у больных с хронической сердечной недостаточностью // Ультразвуковая и функциональная диагностика, 2006; №4: С.118-128.
38. Норма в медицинской практике (М.: МЕДпресс, 2001.-144 с.)
39. Отчет к государственному контракту № ЭА 09.13/147 от 23 сентября 2013 г. на выполнение научно-исследовательской работы по теме «Разработка методики экспериментальной и клинической апробации имплантируемых осевых насосов».
40. Пархоменко А. Н., Иркин О. И., Брыль Ж. В. Диагностика и лечение острой сердечной недостаточности. М. – 2007.
41. Рангайян Р.М. Анализ биомедицинских сигналов. Практический подход / Пер. с англ. под ред. А.П. Немирко. – М.: Физматлит, 2007. – 440 с.

42. Ройтман Е.В. Нарушения гемокоагуляции и реологии крови при проведении внутриаортальной баллонной контрпульсации / Е.В. Ройтман, И.И. Дементьева, С.Ф. Леонова // Анестезиология и реаниматология. – 1997. - №3.
43. Свидетельство о государственной регистрации программы ЭВМ №2014615629 от 29.05.2014.
44. Современные проблемы механической поддержки кровообращения / В.И. Шумаков, Г.П. Иткин, К.Н. Дозоров и др. // Мехатроника, автоматизация, управление. – 2007. – № 8.
45. Сурков Д.А. Разработка и исследование моделей, алгоритмов, программно-аппаратного обеспечения для измерительно-управляющего комплекса технико-биологической системы: На примере аппаратов вспомогательного кровообращения. Дис. ... канд. техн. наук: 05.13.01, 14.00.41. М., 2006.
46. Толпекин В.Е., Гасанов Э.К., Хубутия М.Ш., Шумаков Д.В. и др. Устройства для канюлирования полостей сердца. // Вестник трансплантологии и искусственных органов, 2000; №4: С. 35-37.
47. Физиология человека: В 3 томах. Т. 2 / Под ред. Р. Шмидта, Г. Тевса. – М.: Мир, 2004. – 314 с.
48. Хариас С.Ш., Могилевский Э.Б., Смирнов Л.С. Современные представления о роли пульсирующего потока крови во время искусственного кровообращения. // Анестез. и реанимат. 1982; № 2: С. 59-64.
49. Шумаков Д.В. Механическая поддержка кровообращения в клинике. Дис. ... докт. мед. наук : 14.00.41, 14.00.44. М. – 2000.
50. Элементы математического моделирования и идентификация системы кровообращения. / Солодяников Ю.В. Изд. Самарский университет, 1994.
51. В.М. Hanson a, М.С. Levesley a, К. Watterson b, P.G. Walker a. Hardware-in-the-loop-simulation of the cardiovascular system, with assist device testing application / Medical Engineering & Physics, 2007; 29: P 367–374.
52. Beneken. J.E.W., DeWit. B. A physical approach to hemodynamic aspects of the human cardiovascular system. // Physical Bases of Circulatory Transport: Regulation



- and Exchange. E.B. Reeve, A.C. Guyton, Eds. – Philadelphia, Pa.: Saunders, 1967. – P. 1-45.
53. Bullister E, Reich S, Sluetz J. Physiologic control algorithms for rotary blood pumps using pressure sensor input. // *Artif Organs*, 2002; 26: P. 931–938.
54. Cohn JN, Archibald DG, Ziesche S et al. Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure: results of a Veterans Administration Cooperative Study. // *N Engl J Med.*, 1986; 314 (24): P. 1547–1552.
55. Defares J. G., Osborn J. J., Hara U. U. Theoretical synthesis of the cardiovascular system // *Acta Physiol. Pharmacol*, 1963; Vol.12, № 3: P. 189-265.
56. Drews TNH, Loebe M, Jurmann MJ, Weng Y, Wendelmuth C, Hetzer R: Outpatients on mechanical circulatory support. // *Ann Thorac Surg*, 2003; 75: P. 780–785.
57. Einly Lim, Dean M. Karantonis, John A. Reizes, Shaun L. Cloherty, David G. Mason, and Nigel H. Lovell. Noninvasive Average Flow and Differential Pressure Estimation for an Implantable Rotary Blood Pump Using Dimensional Analysis / *TRANSACTIONS ON BIOMEDICAL ENGINEERING*, 2008; VOL. 55, NO. 8: P 2094-2101.
58. El-Banayosy A, Arusoglu L, Kizner L, Tenderich G, Minami K, Inoue K, Korfer R. Novacor left ventricular assist system versus Heartmate vented electric left ventricular assist system as a long-term mechanical circulatory support device in bridging patients: a prospective study. // *J Thorac Cardiovasc Surg.*, 2000; 119: P. 581–587.
59. Feller E.D., Sorensen E.N., Haddad M. et al. Clinical outcomes are similar in pulsatile and nonpulsatile left ventricular assist device recipients // *Ann. Thorac. Surg.*, 2007; Vol. 83(3): P. 1082–1088.
60. Francesco M. Colacino, Francesco Moscato, Fabio Piedimonte, Maurizio Arabia, Guido A. Danieli. Left Ventricle Load Impedance Control by Apical VAD Can Help Heart Recovery and Patient Perfusion: A Numerical Study. // *ASAIO Journal*, 2007; P. 263-277.

61. Frazier O.H., Radovancevic B., Abon - Awdi N. et al. Ventricular remodelling after prolonged ventricular unloading "heart rest". Experience with Heart Male left ventricular assist device. // J. Heart – Lung, 1994, transplant V.B.N, part 2, s. 51.
62. G.J. Endo, K. Kojima, K. Nakamura, Y. Matsuzaki, and T. Onitsuka. The Meaning of the Turning Point of the Index of Motor Current Amplitude Curve in Controlling a Continuous Flow Pump or Evaluation of Left Ventricular Function / Artificial Organs, 27(3): P 272-276.
63. Grodins F.S., Buoncristiani J.F. General formulation of the cardiovascular control problem – Mathematical models of the mechanical system // Physical Bases of Circulatory Transport: Regulation and Exchange. E.B. Reeve, A.C. Guyton, Eds. – Philadelphia, Pa: Saunders, 1967. – P. 61–75.
64. Guruprasad A. Giridharan and Mikhail Skliar. Physiological Control of Blood Pumps Using Intrinsic Pump Parameters: A Computer Simulation Study / Artificial Organs, 30(4): P 301-307.
65. Guruprasad A. Giridharan, Mikhail Skliar, Donald B OLSEN, George M. Pantalos. Modeling and Control of a Brushless DC Axial Flow Ventricular Assist Device / ASAIO Journal, 2002; P 282-289.
66. Hunt S.A., Abraham W.T., Chin M.H. et al. ACC/AHA 2005 Guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult // Circulatio, 2005; Vol.112: P.154-235.
67. James K. Kirklin, MD,a David C. Naftel, PhD,a Robert L. Kormos / Fifth INTERMACS annual report: Risk factor analysis from more than 6,000 mechanical circulatory support patientsc // The Journal of Heart and Lung Transplantation, 2013; P. 1-24.
68. Jarlov A., Mygind T. and Christiansen E.D. Left ventricular volume and cardiac output of the canine heart Application of a mathematical two compartment model and new dye dilution technique. // Med. Elec. Biol. Eng., vol. 8: P. 221-240.
69. Jeffrey R. Gohean, Heinrich Schima, Leopold Huber and Georg Wieselthaler. Interaction of the Cardiovascular System with an Implanted Rotary Assist Device:

Simulation Study with a Refined Computer Model // *Artificial Organs*, 2002; 26 (4): P. 349–359.

70. Jeffrey R. Gohean, Mitchell J. George, Thomas D. Pate, et al. Verification of a Computational Cardiovascular System Model Comparing the Hemodynamics of a Continuous Flow to a Synchronous Valveless Pulsatile Flow Left Ventricular Assist Device. // *ASAIO Journal*, 2013; P. 107-116.

71. John R., Kamdar F., Liao K. et al. Improved survival and decreasing incidence of adverse events with the HeartMate II left ventricular assist device as bridge-to-transplant therapy // *Ann. Thorac. Surg.*, 2008; Vol. 86: P. 1227–1234; discussion 34–35.

72. Kantrowitz A, Tjonneland S, Freed PS, Phillips SJ, Butner AN, Sherman JL (January 1968). Initial clinical experience with intraaortic balloon pumping in cardiogenic shock. // *JAMA*; 203(2): P 113–118.

73. Kibble J., Halsey C. *Medical Physiology: The Big Picture*. / McGraw-Hill, 2009, 448 p.

74. Killip T., Kimball J. T. Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit: a two year experience with 250 patients // *The American journal of cardiology*, 1967; T. 20, №. 4: P. 457-464.

75. Koen Reesink, André Dekker, Theo Van der Nagel, Cesare Beghi, Fabio Leonardi, Paolo Botti, Giuseppe De Cicco, Roberto Lorusso, Frederik Van der Veen, and Jos Maessen. Suction Due to Left Ventricular Assist: Implications for Device Control and Management / *Artificial Organs*, 31(7): P- 542-549.

76. Longya Xu, Minghua Fu. Computer Modeling of Interactions of an Electric Motor, Circulatory System, and Rotary Blood Pump // *ASAIO Journal*, 2000; P. 604-611.

77. Lorenz CH: The range of normal values of cardiovascular structures in infants, children, and adolescents measured by magnetic resonance imaging. // *Pediatr Cardiol*, 2000; 21: P. 37–46.

78. Michael Vollkron, Heinrich Schima, Leopold Huber, Georg Wieselthaler. Interaction of the cardiovascular system with an implanted rotary assist device:

simulation study with a refined computer model. / BlackWell Publishing. // Artificial organs, 2002.

79. Mulloy D. P. et al. Orthotopic heart transplant versus left ventricular assist device: A national comparison of cost and survival // The Journal of thoracic and cardiovascular surgery, 2012.

80. Olansen JB, Clark JW, Khoury D, Ghorbel F, Bidani A. A closed-loop model of the canine cardiovascular system that includes ventricular interaction. // Comput Biomed Res, 2000; 33: P. 260–295.

81. Patel N.D., Weiss E.S., Schaffer J. et al. Right Heart Dysfunction After Left Ventricular Assist Device Implantation: A Comparison of the Pulsatile HeartMate I and Axial-Flow HeartMate II Devices // Ann. Thorac. Surg., 2008; Vol. 86: P. 832–840.

82. Pillon M, Duffour H, Jufer M. In vitro experiments: circulatory assist device interaction with a virtual cardiovascular system. // Proceedings of Annual International Conference IEEE-EMBS, 1992; Vol. 14: P. 740–1.

83. Potatov E, Loebe M, Hennig E, Nasser B, Koster A, Sinawski H, Kopitz M, Noon G, DeBackey M, Hetzer R. Pulsatile flow in patients with a novel non-pulsatile implantable LVAD. // 8th Congress of the International Society for Rotary Blood Pumps: Final Program and Abstracts, Aachen, Germany, 2000: 19.

84. Quaife RA, Chen MY, Lynch D, Badesch DB, Groves BM, Wolfel E, Robertson AD, Bristow MR, Voelkel NF. Importance of right ventricular end-systolic regional wall stress in idiopathic pulmonary arterial hypertension: a new method for estimation of right ventricular wall stress. // Eur J Med Res, 2006; 11: P 214–220.

85. Robinson D. Quantitative analysis of the control of cardiac output in the isolated left ventricle // Circulation Research, 1965; №17: P. 207–221.

86. Roston S. Mathematical formulation of cardiovascular dynamics by use of the Laplas transform // Bull. Math. Biophys, 1959; Vol. 21: P. 1-11.

87. S Valsecchi, GB Perego, F Censi, JJ Schreuder. Estimation of Cardiac Output from Left Ventricular Pressure by a Modified Modelflow Method / Computers in Cardiology, 2006; 33: P 873–876.

88. SIMULINK, Dynamic System Simulation for MATLAB. Natick, MA: MathWorks, Inc., 1999.
89. Slaughter M.S., Rogers J.G., Milano C.A., Russell S.D. et al. Advanced heart failure treated with continuous-flow left ventricular assist device // *N. Engl. J. Med.*, 2009; Vol. 361: P. 2241–2251.
90. Stevenson L. W. et al. INTERMACS profiles of advanced heart failure: the current picture // *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, 2009; T. 28, №. 6.
91. Swedberg K., Cleland J., Dargie H., et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005): The Task Force for the diagnosis and treatment of chronic heart failure of the European Society of Cardiology // *Eur. Heart J.*, 2005; Vol.26., №11: P.1115-1140.
92. Taylor AL, Ziesche S, Yancy C et al. Combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure. // *N Engl J Med.*, 2004; 351 (20): P. 2049–2057.
93. Thierry G. Mesana. Rotary Blood Pumps for Cardiac Assistance: A "Must"? / *Artificial Organs.*; 28(2): P 218-225.
94. Thomas T, Yamagishi H, Overbeek PA, Olson EN, Srivastava D: The bHLH factors, dHAND and eHAND, specify pulmonary and systemic cardiac ventricles independent of left-right sidedness. // *Dev Biol.*, 1998; 196: P 228 –236.
95. Topam W.S., Warner H.R. The control of cardiac output during axersic // *Physical Bases of circulatory Transport*. E.B. Reeve Eds. – Phyladelphia: Saunders, 1967. – P. 77-90.
96. Tsutsui T., Nose Y. Arterial pressure pulsation during nonpulsatile biventricular bypass experiments: Possible idioperipheral pulsation. // *Artif Organs*, 1986; V.10:P. 153 - 157.
97. Valsecchi S, Perego GB, Censi F, Schreuder JJ. Estimation of Cardiac Output from Left Ventricular Pressure by a Modified Modelflow Method. // *Computers in Cardiology*, 2006; 33: P 873-876.
98. Vandenberghe S. Modeling the interaction between cardiac assistdevices and the left ventricle. PhD dissertation. Ghent. 2004.

99. Wieselthaler C., Schima H., Hiesmayr M. First clinical experience with the DeBakey VAD continuous-axial-flow pump for bridge to transplantation. // *Circulation*, 2000; 101: P 356.
100. Wieselthaler GM, Schima H, Dworschak M, et al. First experiences with outpatient care of patients with implanted axial flow pumps. // *Artif Organs*, 2001; 25: P. 331–335.
101. World health statistics // World Health Organization, 2012.
102. Wu G., Zheng Z., Zhang M. et al. Neurohormonal mechanism for the effectiveness of EEC. A.H.A. / Scientific Session Atlanta GA *Circulation*, 1999; 100(suppl. 1): 832 P.
103. Yih-Choung Yua,, J. Robert Boston, Marwan A. Simaan, James F. Antaki. Minimally invasive estimation of systemic vascular parameters for artificial heart control / *Control Engineering Practice*, 2002; 10: P 277–285.
104. Yoshimari Wakisaka, Yasuki Okuzono, Yoshiyuki Taenaka, Kenichi Chikanari, Seiko Endo, Toru Masuzawa, and Hisateru Takano. Development of a Flow Estimation and Control System of an Implantable Centrifugal Blood Pump for Circulatory Assist / *Artificial Organs*, 22 (6) P 488-492.
105. Zoghbi W.A., Habib G.B., Quinones M.A. Doppler assessment of right ventricular filling in a normal population. Comparison with left ventricular filling dynamics. // *Circulation*, 1990; 82: P. 1316–1324