

На правах рукописи



Зарецкий Алексей Петрович

**МОДЕЛИ И АЛГОРИТМЫ ПОДДЕРЖКИ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЙ
ПРИ СТЕНТИРОВАНИИ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ**

05.11.17. — Приборы, системы и изделия медицинского назначения

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание учёной степени
кандидата технических наук

Работа выполнена в ФГАОУ ВПО «Московский физико-технический институт (государственный университет)»

Научный руководитель: **Богомолов Алексей Валерьевич**
доктор технических наук, профессор

Официальные оппоненты: **Иткин Георгий Пинкусович**
доктор биологических наук, профессор
заведующий лабораторией биотехнических систем
ФГБУ «Федеральный научный центр
трансплантологии и искусственных органов имени
академика В.И. Шумакова» Минздрава России

Сенин Андрей Александрович
кандидат технических наук
научный сотрудник группы биомедицинских
разработок ФГБУН «Институт биологического
приборостроения с опытным производством РАН»

Ведущая организация: **Научно-исследовательский испытательный
институт (военной медицины) Военно-
медицинской академии имени С.М. Кирова,
г. Санкт-Петербург**

Защита диссертации состоится «__» мая 2015 г. в __ часов на заседании диссертационного совета Д 212.271.07 при ФГБОУ ВПО «Тульский государственный университет» по адресу: 300012, г. Тула, пр. Ленина, 92 (9-101).

С диссертацией и авторефератом можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВПО «Тульский государственный университет» и на сайте: <http://tsu.tula.ru/science/dissertation/diss-212-271-07> .

Автореферат разослан «31» марта 2015 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета



Данилкин
Фёдор Александрович

Общая характеристика работы

Актуальность темы. Данные медицинской статистики свидетельствуют о том, что среди причин смерти населения в последние годы первое место занимают болезни системы кровообращения, а наиболее распространенным заболеванием является ишемическая болезнь сердца. Ведущее место в эндоваскулярном лечении больных ишемической болезнью сердца занимает стентирование коронарной артерии, однако основным фактором, лимитирующим его применение, является процесс рестеноза в отдаленном периоде. Длительное время наиболее распространенным эндоваскулярным способом лечения ин-стент рестенозов оставалась транслюминальная баллонная ангиопластика: увеличение диаметра стентированного участка коронарной артерии за счет перерастягивания стента и экструзии неоинтимальной ткани за его пределы. В последние несколько лет лечение рестенозов внутри стента (ин-стент рестенозов) стало доминирующей проблемой интервенционной кардиологии, поскольку ин-стент рестеноз через 12 месяцев после имплантации непокрытого коронарного стента возникает у 17 - 57% пациентов, которым сделано стентирование. Основной причиной развития рестеноза является пролиферация неинтимы, связанной с экструзией стента в стенку артерии, что происходит из-за перераздутия баллона.

Эти факты послужили причиной того, что значительные усилия исследователей были направлены на разработку методов профилактики ин-стент рестенозов, направленных, прежде всего, на подавление пролиферации гладкомышечных клеток, то есть на снижение механического повреждения интимы в результате стентирования.

Недавние (2010-2014 г.г.) работы отечественных (П.И.Бегун, А.А.Голядкина, В.Т.Гурия, Г.П.Иткин, И.В.Кириллова, В.В.Котин, О.В. Кривожикина, Г.Н.Маслякова, Н.В.Островский, В.Б.Парашин, Н.О.Челнокова, С.И.Щукин, О.А.Щучкина и др.) и зарубежных учёных (F.Auricchio, J.Bedoya, J.L.Berry, M.Di Loreto, C.A.Meyer, M.R.Moreno, E.Sacco, A.Santamarina, L.H.Timmins, C.Lally, F.Dolan, P.J.Prendergast и др.) обусловили необходимость разработки моделей биологических структур, объектов и протезов до хирургического вмешательства для прогнозирования состояния анатомического объекта в результате коррекции. Наиболее близкими по теме исследования являются работы О.В.Кривожикиной, 2007; О.А.Щучкиной, 2011; И.В.Кирилловой, 2011; А.А.Голядкиной, 2011, однако в этих работах не затрагивался вопрос учёта трёх слоёв структуры коронарных сосудов (интимы, меди и адвентиции), их взаимодействия с имплантируемым внутрисосудистым каркасом, расчёта напряжённого состояния внутрисосудистого каркаса в результате процедуры стентирования, разработки стента, минимизирующего поверхностные напряжения на внешней стенке при сохранении, а также персонификации операции стентирования, которое включает в себя учёт индивидуальных характеристик и параметров артерии, стеноза и ряда других факторов.

Доказано, что операция стентирования коронарных артерий является одной из наиболее распространённых, но, в то же время, характеризующейся высоким уровнем ин-стент рестенозов при имплантации голометаллических (непокрытых) стентов, а имплантация стентов с лекарственным покрытием требует длительной (от 6 до 12 месяцев) медикаментозной терапии, заключающейся в приёме антикоагулянтов, что связано с рядом побочных действий. Кроме того, на предоперационном этапе интервенционный кардиохирург не располагает необходимой информацией о характеристиках элементов биотехнической системы, их свойствах, диапазоне внешних воздействий на сосуды, при которых они сохраняют необходимые функции, для прогнозирования результата операции. Интервенционный хирург может руководствоваться предшествующим опытом и клиническими рекомендациями. Эта

проблема интервенционной кардиохирургии определяет необходимость разработки метода прогнозирования состояния коронарной артерии и стента до и после стентирования, как одной из наиболее часто проводимых операций, характеризующейся рецидивами.

Исходя из этого, **научной задачей**, решаемой в диссертационной работе, является разработка моделей и алгоритмов поддержки принятия решений при стентировании коронарных артерий, учитывающих механические параметры напряжённо-деформированного состояния коронарной артерии с циркулярным равномерным и неравномерным стенозами, а также коронарного стента для коррекции стеноза коронарной артерии, учитывающего персонафицированные данные (параметры и характеристики коронарной артерии).

Объектом исследования являются интактные участки коронарных артерий и их математические модели, позволяющие проводить предоперационное прогнозирование состояния коронарных артерий до и после стентирования.

Предметом исследования являются биотехнические особенности поддержки принятия решений для обеспечения предоперационного прогнозирования состояния коронарных артерий до стентирования и в результате него, а также модель коронарного стента, обладающего персонафицированными особенностями.

Целью работы является снижение риска ин-стент рестеноза стентированных коронарных артерий за счёт персонафикации параметров стентирования, заключающейся в предоперационном прогнозировании состояния артериальных сосудов с учетом их индивидуальных особенностей.

Задачи исследования. Для достижения поставленной цели в диссертации решаются следующие задачи:

1. Системный анализ методов математического описания биотехнической системы «интима-стент-интима», основанных на теории тонкостенных оболочек.

2. Разработка однослойных моделей интактного участка коронарной артерии с циркулярным равномерным и неравномерным стенозом до и после стентирования.

3. Разработка трёхслойных моделей интактного участка коронарной артерии с циркулярным равномерным и неравномерным стенозом.

4. Разработка алгоритма поддержки принятия решений при проведении стентирования интактного участка коронарной артерии.

5. Разработка алгоритма поддержки принятия решений при проведении баллонной дилатации интактного участка коронарной артерии.

6. Проектирование каркаса коронарного стента.

Методы исследований, используемые в диссертации, основаны на компьютерном конечно-элементном моделировании, системном анализе, биомеханике кровообращения, имитационном моделировании, двумерной оптимизации.

Основные положения, выносимые на защиту:

– применение метода конечных элементов по сравнению с методами, основанными на теории тонкостенных оболочек, позволяет получить более адекватные прогностические оценки механических параметров напряжённо-деформированного состояния интактного участка коронарной артерии за счет более полного учета геометрических и механических особенностей анатомического объекта и имплантируемого стента при математическом описании биотехнической системы «интима-стент-интима»;

– однослойные модели интактного участка коронарной артерии с циркулярным равномерным и неравномерным стенозом до и после стентирования и трёхслойные модели интактного участка коронарной артерии с циркулярным

равномерным и неравномерным стенозом, позволяющие адекватно оценить механические параметры напряжённо-деформированного состояния интактного участка коронарной артерии при любых вариациях геометрических характеристик;

- алгоритмы поддержки принятия решений при проведении стентирования и баллонной дилатации интактного участка коронарной артерии, позволяющие снизить риск ин-стент рестеноза в течение первого года на 3-7% (по сравнению со стандартизованными и регламентированными методиками стентирования);

- каркас коронарного стента, обеспечивающий снижение поверхностного напряжения на его стенке по сравнению с известными аналогами такого же типоразмера и при одинаковых значениях внутренних и внешних нагрузок на 5-14% за счет персонифицированной (учитывающей индивидуальные особенности артериальных сосудов пациента) оптимизации угла кругового смещения рядов стента.

Научная новизна результатов заключается в том, что:

- разработано математическое описание биотехнической системы «интима-стент-интима», основанное на теории тонкостенных оболочек;

- разработаны однослойные модели интактного участка коронарной артерии с циркулярным равномерным и неравномерным стенозом до и после стентирования и трёхслойные модели интактного участка коронарной артерии с циркулярным равномерным и неравномерным стенозом, позволяющие адекватно оценить механические параметры напряжённо-деформированного состояния интактного участка коронарной артерии при любых вариациях геометрических особенностей и сопутствующих патологиях с применением метода конечных элементов;

- разработан каркас коронарного стента, обеспечивающий снижение поверхностного напряжения на 5-14% и смоделировано его напряжённо-деформированное состояние, отличающееся от ранее известных аналогов наличием кругового смещения контактных узлов, за счет чего уменьшается механическое напряжение в переходных областях интимы и стента и снижается риск рестеноза;

- разработаны алгоритмы поддержки принятия решений при проведении стентирования и баллонной дилатации интактного участка коронарной артерии, позволяющие снизить риск ин-стент рестеноза в течение первого года на 3-7%, обеспечивающих снижение механического напряжения на стенке коронарной артерии в ходе проведения за счёт применения априорно рассчитанных значений локализации дилатационного баллона и давления его раздутия.

Практическое значение полученных результатов состоит в снижении риска ин-стент рестеноза на 3-7% по сравнению со стандартизованными и регламентированными методиками (методики Российского кардиологического общества).

Достоверность результатов диссертационной работы определяется следующими факторами:

- в основе исследований, проведённых в работе, лежат экспериментальные данные, опубликованные в ведущих рецензируемых изданиях;

- используются известные механические свойства коронарной артерии, такие, как модуль упругости, радиальные и продольные смещения в напряжённо-деформированном состоянии;

- корректность результатов подтверждена данными повторных коронароангиографий, выполненных в течение 6 и 12 месяцев после коронарного стентирования и подтверждающие отсутствие ин-стент рестеноза, которые сравнивались с данными за 6 и 12 месяцев при имплантации аналогичных стентов, но

при применении стандартизованных и регламентированных методик (методики Российского кардиологического общества, стенты: Integrity, Medtronic; MultiLink Vision, Abbott Vascular).

Личный вклад автора. Результаты получены автором лично, основными из них являются:

- математическое описание биотехнической системы «интима-стент-интима», основанное на теории тонкостенных оболочек;
- однослойные модели интактного участка коронарной артерии с циркулярным равномерным и неравномерным стенозом до и после стентирования;
- трёхслойные модели интактного участка коронарной артерии с циркулярным равномерным и неравномерным стенозом;
- алгоритмы поддержки принятия решений при проведении стентирования и баллонной дилатации интактного участка коронарной артерии;
- каркас коронарного стента.

Реализация результатов работы. Разработанные методики внедрены в следующих учреждениях: ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, ГБУЗ «Городская клиническая больница №52 Департамента здравоохранения города Москвы», ГБУЗ «Городская клиническая больница № 29 им. Н.Э.Баумана Департамента здравоохранения города Москвы».

Апробация работы. Основные положения и результаты диссертационной работы докладывались и обсуждались: на 8-й международной конференции «Russian-Bavarian Conference on Biomedical Engineering» (Санкт – Петербург, 2012), на XXVI Международной инновационно-ориентированная конференции молодых ученых и студентов МИКМУС-2014 (Москва, 2014), на VIII международной научной конференции «Системный анализ в медицине» (Благовещенск, 2014), на международном семинаре Computer applications in scientific research (IVTN-2013); на Всероссийской научно-практической конференции «Вариабельность сердечного ритма: теоретические и прикладные аспекты» (Чебоксары, 2014), на Всероссийской научной школе-семинаре «Методы компьютерной диагностики в биологии и медицине – 2014» (Саратов, 2014); на общеуниверситетских научно-технических конференциях МГТУ им. Н.Э. Баумана (Москва, 2012, 2013).

Работа по теме диссертационного исследования выполнена при поддержке субсидии Минобрнауки России МФТИ (уникальный идентификатор проекта RFMEFI57814X0052).

Публикации. Основное содержание работы отражено в 14 публикациях, включающих 12 статей, в том числе 3 публикации в журналах, включённых в перечень ВАК, 4 статьи – в межвузовских сборниках; 5 докладов и тезисов на конференциях различного уровня; получены 1 патент на полезную модель и 1 свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ.

Структура и объем работы. Работа состоит из введения, 4 разделов, заключения и библиографического списка, включающего 146 наименований. Основная часть работы изложена на 150 страницах машинописного текста. Работа содержит 114 рисунков и 10 таблиц.

Содержание работы

Введение посвящено обоснованию актуальности исследования по разработке математических моделей коронарных артерий как в анатомически нормальном, так и в патологическом состояниях и внутрисосудистого каркаса для стентирования с

применением теории тонкостенных оболочек и метода конечных элементов. Определены цель, задачи и методы исследований, представлена общая характеристика работы, отражена научная новизна и сформулированы результаты, выносимые на защиту.

Первый раздел посвящен анализу анатомически нормального и патологического состояний коронарных артерий, их характеристик при отсутствии и наличии стеноза, а также после процедуры стентирования. Установлено, что коронарное стентирование – один из самых широко распространённых методов коррекции стеноза, однако основным фактором, лимитирующим его эффективность, является процесс рестенозирования в отдаленном периоде.

Ангиопластика была наиболее распространённым способом коррекции при ин-стент рестенозе, которая по данным различных исследований ассоциируется с хорошим непосредственным результатом, однако в отдаленном периоде ин-стент рестеноз наблюдается с частотой от 17 до 57% случаев. С появлением и внедрением в клиническую практику стентов с лекарственным покрытием, обладающих антипролиферативными свойствами, появились новые перспективы в лечении рестенозов после стентирования. Однако одной из проблем применения таких стентов является длительная (от 6 до 12 месяцев) медикаментозная терапия, заключающаяся в приеме антикоагулянтов, что связано с рядом побочных действий, негативно влияющих на организм человека. Таким образом, возникает необходимость разработки персонифицированной методики стентирования, т.е. рассчитать механические параметры конкретной коронарной артерии в её патологическом состоянии и учесть эти данные при подборе необходимых характеристик коронарного стента. Кроме того, актуальной является задача разработки каркаса коронарного стента, отличительной особенностью которого от аналогов является снижение механического напряжения на поверхностной стенке стента и внутренней поверхности коронарной артерии, что приведёт к снижению травматизации при проведении операции и поможет снизить риск отдалённого ин-стент рестеноза.

Второй раздел посвящен использованию теории тонкостенных оболочек (ТТО) для математического описания биотехнической системы «интима-стент-интима». Проанализированы вариативные состояния анатомического объекта и выбран моделируемый с помощью ТТО объект (рис.1б), сформированы основные допущения, граничные условия (табл. 1), характеристики и параметры компонентов системы, затем для интимы коронарной артерии производился расчёт её радиальных и угловых перемещений, моментов силы и перерезывающей силы с использованием системы дифференциальных уравнений (ДУ) и матричного способа.

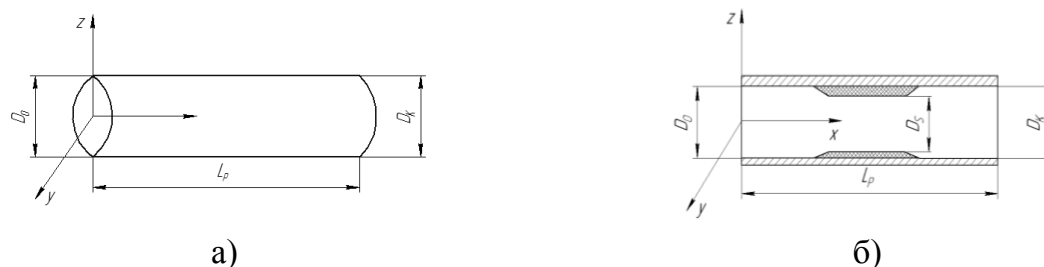


Рисунок 1 – Геометрические модели КА: а) интима; б) стенозированный сосуд (D_0 – диаметр сосуда в начале, L_p – длина участка с Пуазейлевским распределением скоростей, $D_{K, K1, K2}$ – диаметры на конце участка, D_S – диаметр на участке со стенозом)

Установлено, что использование ТТО методом ДУ, решённых методом Адамса - Башфорта, при ряде граничных условий являются некорректными. Представленные результаты получены потому, что система ДУ относится к разряду жёстких при заданных ГУ, поэтому численное решение такой системы явными методами является неудовлетворительным из-за резкого увеличения числа вычислений (при малом шаге интегрирования) или из-за резкого возрастания погрешности (при недостаточно малом шаге). Кроме того, при решении системы ДУ методами Рунге-Кутты четвертого порядка с фиксированным шагом, переменным шагом, адаптированным для решения жестких уравнений и систем, Булирша-Штера, Розенброка решение является неустойчивым, колебательно и нелинейно возрастает.

Решение такой системы методом прогонки (задание диапазона для начальных значений момента силы и перерезывающей силы с целью формирования вектора граничных условий (ГУ) в начале отрезка, полностью определяющего состояние системы и выбираемого исходя из анатомических особенностей коронарных артерий), существенно увеличивает время решения и построения соответствующих эпюр.

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dU}{dz} = -\Theta; \\ \frac{d\Theta}{dz} = \frac{M}{D_{sol_int}}; \\ \frac{dM}{dz} = Q; \\ \frac{dQ}{dz} = -p + \frac{Eh}{D^2/4}U. \end{array} \right.$$

где U – радиальные перемещения, Θ – угловые перемещения, M – момент силы на торцах сосуда, Q – перерезывающая сила на торцах; D_{sol_int} – жёсткость сосуда: $D_{sol_int} = \frac{Eh^2}{12(1-\mu^2)}$, а z – продольная координата, μ – коэффициент Пуассона, p – внутрисосудистое давление, h – толщина интимы.

Таблица 1 – Задание ГУ

№ ГУ	Тип ГУ	Выражение для ГУ	№ ГУ	Тип ГУ	Выражение для ГУ
1	Жёсткая заделка	$\begin{cases} U(z) = 0; \\ \Theta(z) = 0. \end{cases}$	3	Шарнирное оперение	$\begin{cases} U(z) = 0; \\ M(z) = 0. \end{cases}$
2	Свободный край	$\begin{cases} M(z) = 0; \\ Q(z) = 0. \end{cases}$	4	Скользкая заделка	$\begin{cases} \Theta(z) = 0; \\ Q(z) = 0. \end{cases}$

Решение поставленной задачи матричным способом при вычислении механических параметров биотехнической системы «интима-стент-интима» приводит к возникновению ряда методических сложностей, обуславливающих продолжительное время расчёта.

Математическое описание биотехнической системы «интима-стент-интима», отличающееся от ранее известных тем, что позволяет учитывать переходные участки, механические параметры стента и коронарной артерии:

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dU}{dz} = -\Theta; \\ \frac{d\Theta}{dz} = \begin{cases} \frac{M}{D_{sol_int}}, & z \in [0; l_1] \cup (l_1 + l_2; l_1 + l_2 + l_3]; \\ \frac{M}{D_{sol_st}}, & z \in (l_1; l_1 + l_2]; \end{cases} \\ \frac{dM}{dz} = Q; \\ \frac{dQ}{dz} = \begin{cases} -p + \frac{E_{1,3} h_{1,3}}{D_{1,3}^2/4} U, & z \in [0; l_1] \cup (l_1 + l_2; l_1 + l_2 + l_3]; \\ -p + \frac{E_2 h_2}{D_2^2/4} U, & z \in (l_1; l_1 + l_2]. \end{cases} \end{array} \right.$$

со следующими параметрами: $E_{1,3}$ - модуль упругости интимы, E_2 - модуль упругости стали, $\mu_{1,3}$ - коэффициент Пуассона интимы, μ_2 - коэффициент Пуассона стали, p - внутреннее давление биотехнической системы, D - внутренний диаметр биотехнической системы, $h_{1,3}$ - толщина интимы, h_2 - толщина стента, $l_{1,3}$ - длина интимы, l_2 - длина стента, позволяет рассчитывать параметры напряжённо-деформированного состояния биотехнической системы в любой точке продольной координаты. При решении системы ДУ, математически описывающих биотехническую систему «интима-стент-интима» проявляется ограничение, связанное с применением для решения метода «стрельбы» - решить систему уравнений с количеством итераций 10^5 на 1 мм можно лишь при модуле упругости стента до $9,7 \cdot 10^8$ Па, но модуль упругости стента на практике составляет не менее $9 \cdot 10^{11}$ Па. В результате исследований показана целесообразность применения метода «прогонки» (алгоритм Томаса, реализованный в программной среде MatLab), позволяющего устранить отмеченное ограничение. Анализ полученных решений (рис. 2) продемонстрировал применимость метода «прогонки» для расчёта биотехнической системы «интима-стент-интима», но необходимо отметить существенный недостаток расчёта системы таким методом - большое время вычислений для достижения требуемой точности.

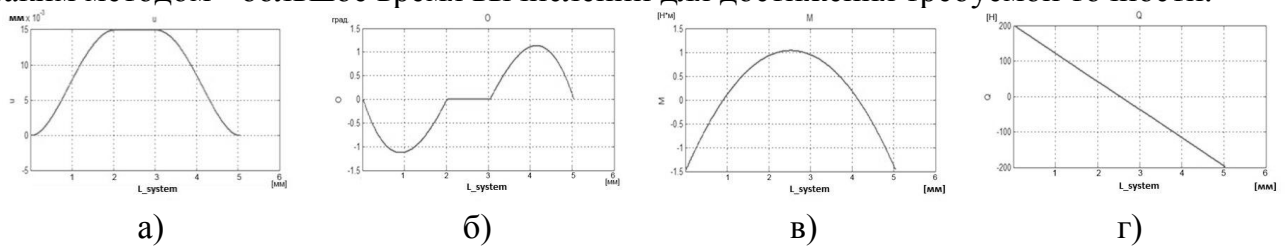


Рисунок 2 – Эпюры радиальных (а) и угловых (б) перемещений, момента силы (в) и перерезывающей силы (г) (L_{system} – длина биотехнической системы «интима-стент-интима»)

Рассматриваемый недостаток метода в совокупности с большим числом допущений, накладываемых на модель, позволяет сделать вывод о некорректности и нерациональности использования теории тонкостенных оболочек с применением метода решения системы ДУ и методом «прогонки», и методом «стрельбы» для расчёта биотехнической системы «интима-стент-интима».

Третий раздел посвящен расчёту напряжённо-деформированного состояния комплекса однослойных каркасов коронарной артерии с варьирующимися геометрическими характеристиками без стеноза, с циркулярным равномерным (рис. 3а)

и неравномерным стенозами (рис. 3в) и после стентирования (рис. 3б) в среде конечно-элементного моделирования.

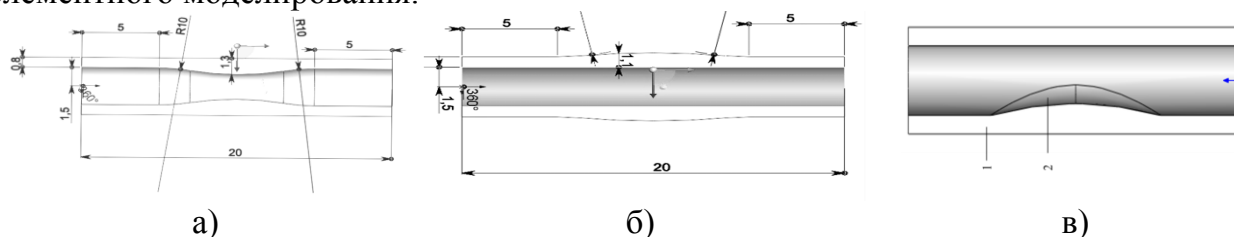


Рисунок 3 – Однослойные модели интактного участка коронарной артерии с циркулярным равномерным стенозом в продольном разрезе до (а) и после (б) стентирования, однослойная модель интактного участка коронарной артерии с циркулярным неравномерным стенозом (в) (R10 – радиус скругления 10 мм, 1,5 – радиус артерии 1,5 мм, 5 – длина участка до стеноза 5 мм, 20 – длина интактного участка коронарной артерии 20 мм, 1,1 – толщина стеноза, 0,8 – толщина артерии, 1 – стенка коронарной артерии, 2 – циркулярный неравномерный стеноз коронарной артерии)

Произведён расчёт напряжённо-деформированного состояния модели интактного участка коронарной артерии с учётом разницы модулей упругости стенки артерии и атеросклеротической бляшки в случае модели с цилиндрически равномерным и неравномерным стенозами. Моделирование велось поэтапно: последовательно созданы соответствующие модели, заданы свойства материалов, граничные условия и силовые факторы. Продемонстрировано, что максимальные радиальные перемещения (рис.4), которые являются одним из факторов, приводящих к рестенозу, достигаются как на интимае, так и на меди и изменяются по продольной координате, тогда как радиальные перемещения на адвентиции имеют минимальные значения и не изменяются по продольной координате (исключения составляют лишь ГУ) в случае однослойных моделей КА.

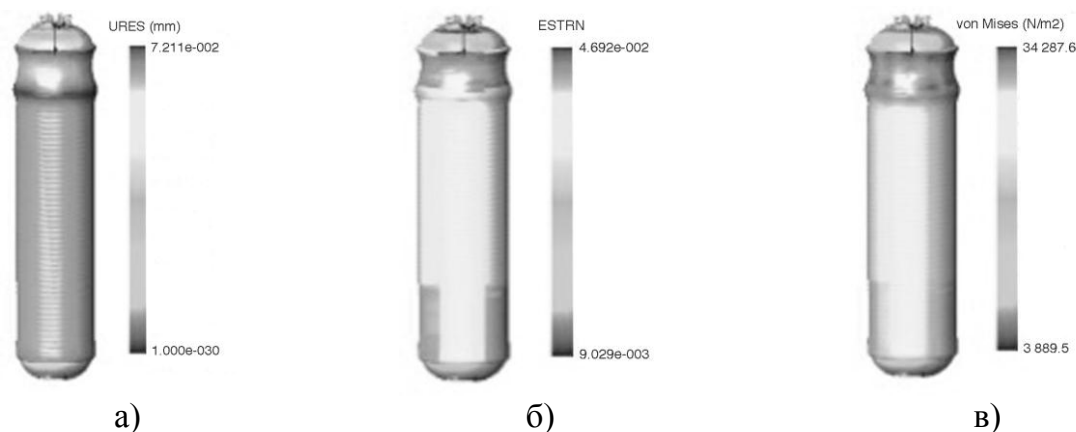
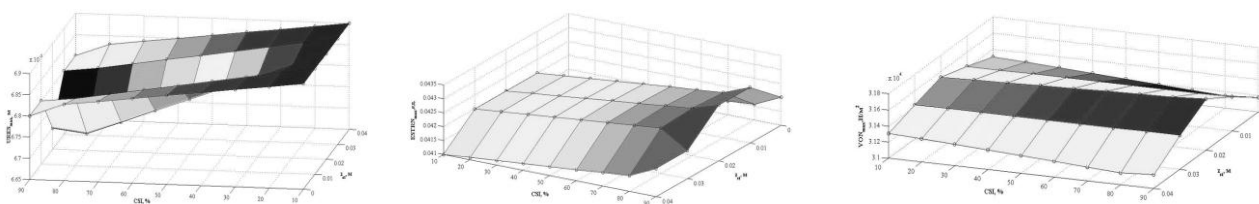


Рисунок 4 – Эпюры артерии с учётом нагрузки в программной среде конечно-элементного моделирования, закрытие просвета сосуда (coronary stenosis index) на 10% (CSI = 10%): а) эпюра суммарных поверхностных перемещений (URES, мм), б) эпюра суммарных поверхностных деформаций (ESTRN, ед.), в) эпюра суммарных поверхностных напряжений (von Mises, Н/м²)

Для сравнения механических параметров при различной толщине стенки будет взято лишь радиальное перемещение, поскольку расчёт полного напряжения и деформации является трудоёмким. Показано с помощью анализа максимальных перемещений в зависимости от длины и радиуса интимы коронарной артерии, рассчитанных с помощью ТТО и МКЭ (рис. 5), что максимальное отличие составляет 0,8 мм.

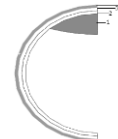
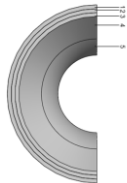


а)

б)

в)

Рисунок 5 – Зависимость максимальных механических параметров при изменении степени стеноза и его удаления относительно начала сосуда при $D_{norm} = 3\text{мм}$: а) максимального перемещения; б) максимальной деформации; в) максимального напряжения



а)

б)

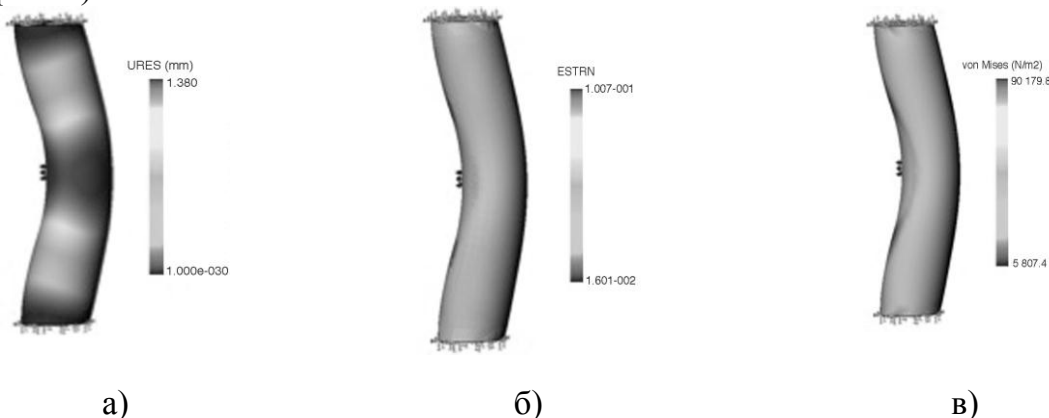
в)

г)

Рисунок 6 – Модель интактного участка коронарной артерии с циркулярным равномерным стенозом: а) продольный разрез: локализация стенозированного участка относительно условно нормального участка; б) поперечный разрез: геометрические характеристики слоёв стенозированной артерии (адвентиция (1), медиа (2), интима (3), переходный участок (4), стеноз (5)); модель интактного участка коронарной артерии с циркулярным неравномерным стенозом: в) продольный разрез: локализация сегмента относительно устья артерии положения вершины несимметричного стеноза; г) поперечный разрез: геометрические характеристики слоёв артерии (стеноза (1), интимы (2), меди (3), адвентиции (4))

Различие методов отчасти обусловлено эффектом геометрической нелинейности, а также свойствами материала. Произведённый в исследованиях в рамках написания диссертационной работы сравнительный анализ подтверждает тот факт, что прогнозирование поведения внутреннего слоя ЛКА корректно как с помощью ТТО, так и с помощью МКЭ.

Моделирование МКЭ коронарной артерии подтверждает, что максимальные перемещения, деформации и напряжения имеют локализацию именно на внутреннем слое (рис. 7).



а)

б)

в)

Рисунок 7 – Эпюры механических параметров интактного участка коронарной артерии с циркулярным неравномерным стенозом: а) эпюра суммарных поверхностных перемещений (URES, мм), б) эпюра суммарных поверхностных деформаций (ESTRN, ед.), в) эпюра суммарных поверхностных напряжений (von Mises, Н/м^2)

При моделировании трёхслойной модели интактного участка коронарной артерии было принято решение рассматривать только случаи с наличием цилиндрически равномерного и неравномерного стенозов, поскольку именно они представляют практический интерес. При моделировании цилиндрического равномерного стеноза установлено, что учёт послойного строения стенки коронарной артерии для моделирования напряжённого состояния нецелесообразен, а учёт разницы модуля упругости стенки коронарной артерии и атеросклеротической бляшки приводит к возникновению разницы механических параметров от 5 до 9%.

Установлено, что при моделировании цилиндрически неравномерного стеноза учёт послойного строения стенки коронарной артерии для моделирования напряжённого состояния нецелесообразен, а учёт разницы модуля упругости стенки коронарной артерии и атеросклеротической бляшки приводит к возникновению разницы механических параметров от 6 до 9%.

Четвёртая глава посвящена моделированию стентирования матричным стентом и доказательству некорректности модели «стент в артерии». Рассчитана и смоделирована нагрузка стента при процедуре стентирования путём учёта влияния внешних нагрузок, в роли которых выступают поверхностные напряжения, возникающие на интиме коронарной артерии (рис. 8а). Установлено, что разница перемещений при моделировании МКЭ и ТТО обусловлена эффектами геометрической нелинейности, учётом характерных особенностей стенки стента, а именно геометрических характеристик ячейки, узлового соединения и др.

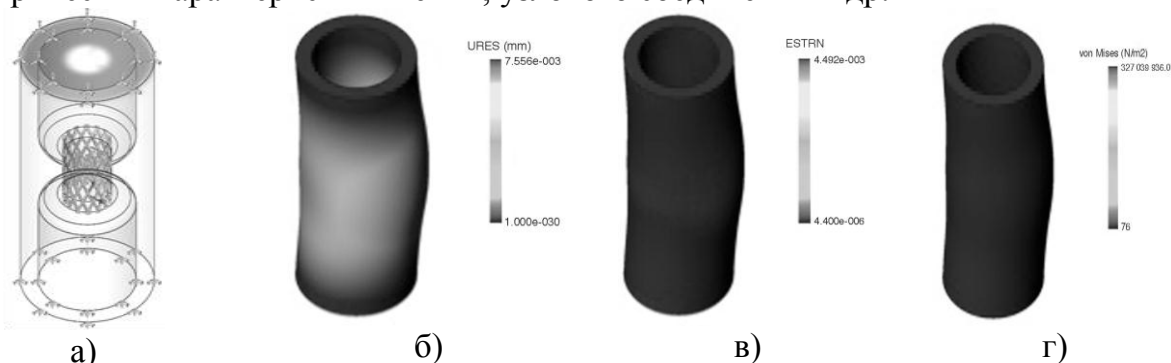


Рисунок 8 – Модель интактного участка коронарной артерии (с зафиксированными ГУ) с расположенным внутри него матричным стентом (а) и эпюры напряжённно-деформированного состояния моделей стентирования интактного участка коронарной артерии: б) эпюра суммарных поверхностных перемещений (URES, мм), в) эпюра суммарных поверхностных деформаций (ESTRN, ед.), г) эпюра суммарных поверхностных напряжений (von Mises, Н/м²)

Анализ показал, что изменение радиуса и длины стента изменяет его максимальные механические параметры следующим образом: напряжение – 7%, перемещение – 11%, деформации – 10%, поэтому вывод о незначительном влиянии геометрических характеристик на механические параметры является корректным. Анализ напряжённно-деформированного состояния при удлинении стента относительно стенозированного участка на 7 – 12% продемонстрировал снижение напряжений на 17%.

Разработан коронарный стент, минимизирующий механические напряжения на стенке коронарной артерии при лечении стенозов и ин-стент рестенозов. Коронарный стент выполнен в виде ячеистой трубки (рис. 9а), изготовленной из последовательно соединённых рядов синусоидных проволок, причем вершины каждого последующего ряда смещены относительно вершин каждого предыдущего ряда на угол, зависящий от

длины и минимального диаметра стенозированного участка сосуда, артериального давления в нем и от плотности атеросклеротической бляшки (рис. 9б).

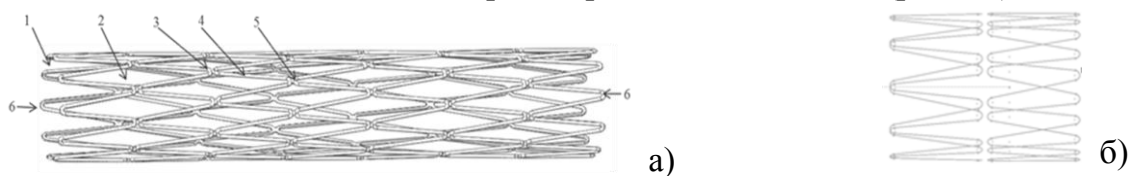


Рисунок 9 – а) Каркас коронарного стента с круговым смещением (1 – стент; 2 – ячейка стента; 3 – синусоидальный изгиб проволоки; 4 – проволока (балка); 5 – контактный узел; 6 – конец стента); б) Фронтальный вид двух смежных рядов стента (для наглядности несимметричности расположения вершин рядов между ними оставлен промежуток)

Установлено (рис. 10), что за счёт учёта при создании каркаса стента артериального давления в стенозированном участке сосуда, его длины и диаметра минимального просвета, а также плотности атеросклеротической бляшки, обеспечивается снижение поверхностного напряжения на стенке стента, обращённой к интима сосуда, на 5-14% и обеспечивается снижение риска ин-стент рестеноза (по сравнению с применением стентов, известных из технического уровня) на 3-7%.

При моделировании механических характеристик коронарного стента и задании его геометрии одними из важных параметров являются угол кругового смещения следующего слоя относительно предыдущего (α) и количество соединительных узлов (k). Рассматривая параметр α , важно помнить о том, что при слишком больших значениях ($\alpha \geq 90^\circ$) стент «перекручивается». Угол α находится путём подбора при выполнении следующих действий:

1. выбрать $\alpha = 5^\circ$ при заданных кровяном давлении и механических параметрах, прикладываемых в качестве внешней нагрузки от коронарной артерии, и получить эпюры напряжённно-деформированного состояния;

2. если при выбранном $\alpha = 5^\circ$ суммарные поверхностные перемещения стента ≤ 2 мкм и суммарные поверхностные напряжения ≤ 30 МН/м², то угол кругового смещения считается допустимым, а стент – применимым для практики, если условия не выполняются, то необходимо перейти к пункту 3;

- 3.увеличить угол кругового смещения α на 1° и повторить действия 1-2.

Решая задачу одномерной оптимизации варьирования угла и нахождения минимума напряжения при заданных нагрузках линейным методом, получено, что оптимальный угол кругового смещения лежит в диапазоне $\alpha \in [5^\circ; 13^\circ]$. Решая двумерную задачу оптимизации по поиску минимума напряжений при минимизации количества соединительных узлов k , получаем, что оптимальное $k \in [8; 16]$.

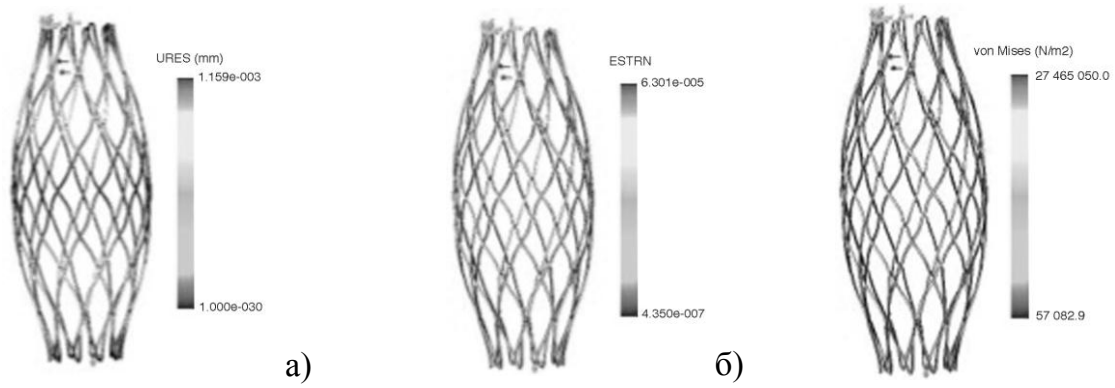


Рисунок 10 – Эпюры напряжённо-деформированного состояния коронарного стента с учётом нагрузок (CSI=10%): а) эпюра суммарных поверхностных перемещений (URES, мм), б) эпюра суммарных поверхностных деформаций (ESTRN, ед.), в) эпюра суммарных поверхностных напряжений (von Mises, Н/м²)

В результате анализа биомеханических моделей коронарной артерии, процесса стентирования и баллонной дилатации обоснованы алгоритмы персонализированного подбора стента с оптимальными геометрическими характеристиками (рис. 11) и подбора давления баллонного катетера при ангиопластике (рис. 12), которые внедрены в систему автоматизированного рабочего места врача (АРМВ). Применение этих алгоритмов на стадии пункции бедренной артерии или трансрадиального доступа на АРМВ, находящейся в пультовой (предоперационной) комнате, позволяет получить нужные характеристики стента или необходимое давление дилатационного баллона и применить их в ходе операции, тем самым клинически снизить поверхностное напряжение в зоне контакта патофизиологически изменённой ткани и условно здоровой и минимизировать ин-стент рестеноз после процедуры стентирования или ангиопластики. При поэтапном следовании разработанным алгоритмам наблюдается повышение надёжности процесса имплантации стента, а также снижение отдалённых клинически негативных последствий, выражающихся в ин-стент рестенозе. Описываемый результат достигается путём учёта индивидуальных патофизиологических особенностей стентируемой артерии, а именно: тип стеноза, протяжённость, плотность стенки условно нормального и патологического участков артерии, модуль упругости стеноза и стенки условно нормальной артерии, радиус скругления к интима нормального участка, давления проксимальнее, дистальнее и в месте стеноза, локализацию стеноза относительно устья сосуда.

Верификация результатов осуществлена на основе массива результатов 297 повторных коронароангиографий, выполненных в течение 6 и 12 месяцев после операций коронарного стентирования и подтверждающие отсутствие ин-стент рестеноза, которые сравнивались с данными за 6 и 12 месяцев при имплантации аналогичных стентов, но при применении стандартизованных и регламентированных в стране методик (методики Российского общества кардиологов) (применяемые стенты: Integrity, Medtronic; MultiLink Vision, Abbott Vascular).

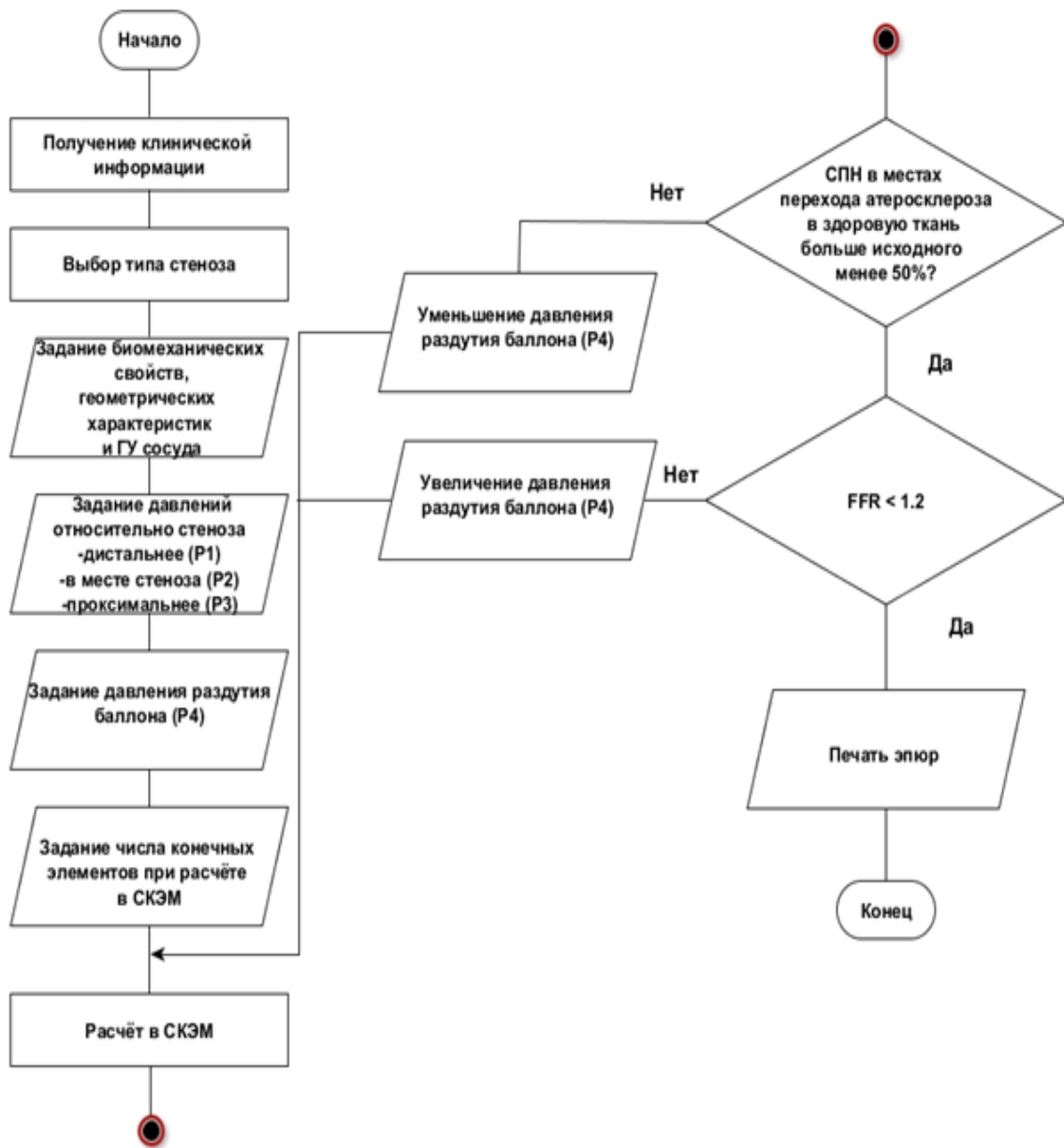


Рисунок 11 – Алгоритм поддержки принятия решений при проведении баллонной дилатации интактного участка коронарной артерии с учётом биомеханических особенностей сосуда (СПН – суммарное поверхностное напряжение, *FFR* – Fractional Flow Reserve, СКЭМ – среда конечно-элементного моделирования)

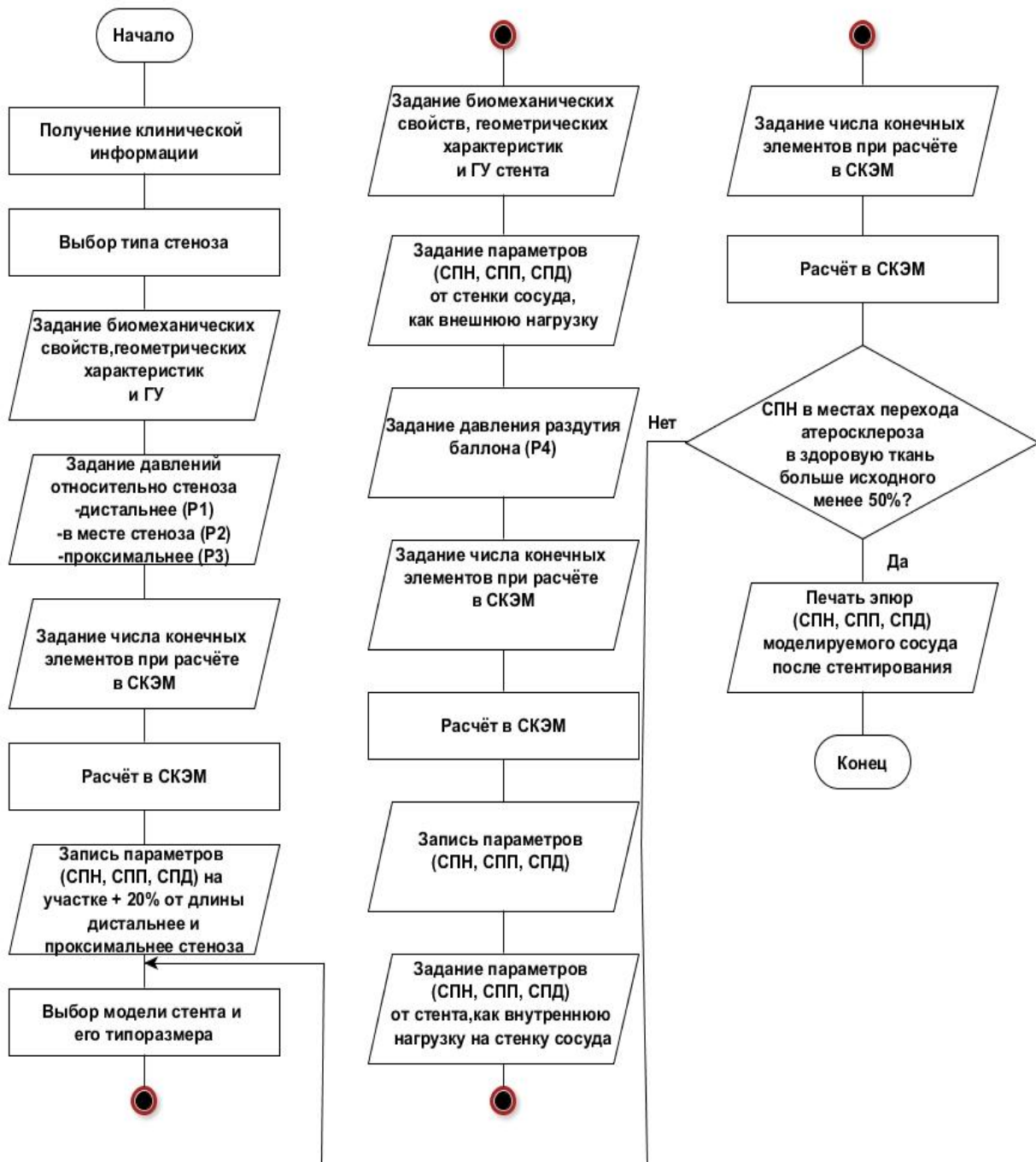


Рисунок 12 – Алгоритм поддержки принятия решений при проведении стентирования интактного участка коронарной артерии с учётом биомеханических особенностей сосуда (СПН – суммарное поверхностное напряжение, СПП – суммарные поверхностные перемещения, СПД – суммарные поверхностные деформации)

Выводы

В диссертации решена научно-техническая задача моделирования коронарных артерий, стентов для восстановления внутрисосудистого просвета стенозированной коронарной артерии и синтеза алгоритмов поддержки принятия решений при стентировании коронарных артерий. Разработанные модели коронарных артерий в норме и при патологических изменениях, включающие однослойные модели напряжённо-деформированного состояния коронарной артерии при анатомически нормальном состоянии, цилиндрически равномерном и неравномерном стенозах, после стентирования и трёхслойные модели стенозированной коронарной артерии, позволяют учитывать индивидуальные особенности пациента при планировании и проведении операции стентирования.

Основные **научные и практические результаты** работы состоят в следующем:

1. Установлено, что применение метода конечных элементов по сравнению с методами, основанными на теории тонкостенных оболочек, позволяет получить более адекватные прогностические оценки механических параметров напряжённо-деформированного состояния интактного участка коронарной артерии за счет более полного учета геометрических и механических особенностей анатомического объекта и имплантируемого стента при математическом описании биотехнической системы «интима-стент-интима».

2. Разработанные однослойные модели интактного участка коронарной артерии с циркулярным равномерным и неравномерным стенозом до и после стентирования и трёхслойные модели интактного участка коронарной артерии с циркулярным равномерным и неравномерным стенозом позволяют адекватно оценить механические параметры напряжённо-деформированного состояния интактного участка коронарной артерии при любых вариациях геометрических особенностей, что подтверждается результатами анализа изменения механических параметров при закрытии просвета сосуда, коррелирующими с клиническими результатами, и впервые позволяет рассчитывать механические параметры коронарной артерии с облитерирующим стенозом после стентирования.

3. Разработанные алгоритмы поддержки принятия решений при проведении стентирования и баллонной дилатации интактного участка коронарной артерии обеспечивают снижение риска ин-стент рестеноза в течение первого года на 3-7% по сравнению со стандартизованными и регламентированными методиками за счет учета индивидуальных особенностей коронарной артерии и характеристик ее состояния до и после процедур, что подтверждено результатами клинической апробации с контролем состояния пациентов на 6-м и 12-м месяцах после стентирования.

4. Разработанный каркас коронарного стента обеспечивает снижение поверхностного напряжения на его стенке по сравнению с известными аналогами такого же типоразмера и при одинаковых значениях внутренних и внешних нагрузок на 5-14% за счет персонифицированной (учитывающей индивидуальные особенности артериальных сосудов пациента) оптимизации угла кругового смещения рядов стента.

Основные публикации по теме диссертации

1. Зарецкий А.П., Парашин В.Б. Биомеханическое моделирование осесимметричного стеноза левой коронарной артерии // **Российский журнал биомеханики**. 2013. Т.17. №2(60). С.21 – 30.
2. Зарецкий А.П., Парашин В.Б. Биомеханическое моделирование поведения синусоидального стента проволочного спиралевидного профиля в артерии // **Медицинская техника**. 2014. №1. С.37-39.
3. Зарецкий А.П. Биомеханические методы персонализации стентирования и баллонной ангиопластики [Электронный ресурс] // **Вестник новых медицинских технологий (электронный журнал)**. 2015. №2. URL:http://medtsu.tula.ru/VNMT/index_e.html.
4. Коронарный стент: **Патент на полезную модель** №147405 / А.П.Зарецкий, А.В.Богомолов; заявл. 28.07.2014 №2014131126; опубл. 10.11.2014; реестр полезных моделей – 3 с.
5. **Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ** № 2014614972 «Система автоматизированного биомеханического контроля стентирования коронарной артерии»/ А.П.Зарецкий, А.Е.Ванюков, В.И.Куликов, А.Е.Шашин, А.В.Ильин; заявл. 05.02.2014 №2014610827; опубл. 20.05.2014; реестр программ для ЭВМ. – 1 с.
6. Зарецкий А.П., Парашин В.Б. Численное моделирование коронарного кровотока// Доклады VIII Российско-Баварской конференции по биомедицинской инженерии. 2012. С. 234–238.
7. Зарецкий А.П. Численное моделирование стеноза коронарной артерии // Молодежный научно-технический вестник МГТУ им. Н.Э.Баумана. 2012. №3. С.3–6.
8. Зарецкий А.П. Численное моделирование коронарного кровотока// Молодежный научно-технический вестник МГТУ им. Н.Э.Баумана. 2012. №7. С.5–8.
9. Зарецкий А.П. Моделирование механических характеристик голометаллического стента в коронарной артерии // Молодежный научно-технический вестник МГТУ им. Н.Э.Баумана. 2013. №5. С.46–49.
10. Зарецкий А.П. Математическое моделирование биомеханических характеристик левой коронарной артерии человека // Сборник трудов конференции «Информационно-вычислительные технологии в решении фундаментальных проблем и прикладных научных задач». М., 2013. С.27–28.
11. Зарецкий А.П., Ильин А.В., Шашин А.Е., Дмитриев А.Н., Ванюков А.Е. Исследование прогностичности биомеханических моделей коронарных артерий // Материалы VIII Международной научной конференции «Системный анализ в медицине» (САМ 2014). Благовещенск, 2014. С.211–214.
12. Зарецкий А.П., Кулешов А.П., Алёхин М.Д. Анализ variability сердечного ритма пациентов с желудочковыми нарушениями при временной электрокардиостимуляции // Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Вариабельность сердечного ритма: теоретические и прикладные аспекты». Чебоксары, 2014. С.66–69.

13. Зарецкий А.П. Метод подбора параметров персонифицированного стентирования // Сборник научных трудов «Методы компьютерной диагностики в биологии и медицине». Москва, 2014. С.241–244.

14. Зарецкий А.П., Аграфонов И.Ю., Богомолов А.В. Особенности биомеханического моделирования системы «интима-стент-интима» на основе теории тонкостенных оболочек // Труды конференции «XXVI Международная инновационно-ориентированная конференция молодых учёных и студентов МИКМУС-2014». М., 2015. С. 35–38.

Изд. лиц. ЛР № 020300 от 12.02.97. Подписано в печать __.__.15.

Формат бумаги 60x84 1/16. Бумага офсетная.

Усл-печ.л. 1,2 Уч. -изд. л. 1,0

Тираж 100 экз. Заказ 012

Тульский государственный университет.

300012, г. Тула, пр. Ленина, 92.

Отпечатано в редакционно-издательском центре

Тульского государственного университета.

300012, г. Тула, пр. Ленина, 95.