Кардиологический вестник
2022, Т. 17, №4, с. 70–75
https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20221704170

Russian Cardiology Bulletin
2022, Vol. 17, No. 4, pp. 70–75
https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20221704170

Композитная створка для протеза клапана вены. Первые результаты

© А.Р. СИДЬКО, В.С. КРЫЛОВ, Р.С. АКЧУРИН, М.А. БОЧКАРЕВ, Д.М. ГАЛЯУТДИНОВ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, Москва, Россия

Резюме

Цель исследования. Опробовать метод формовки створок клапана из композитного материала на базе инертных фторполимеров для разрабатываемого протеза клапана вены и испытать модель такого клапана на стенде.

Материал и методы. Для моделей протеза использовались пористый политетрафторэтилен, термопластичный фторэластомер, плетеные нитиноловые стенты, специальные инструменты. Композит был изучен в испытании на разрыв. Модели клапанов тестировались на стенде в пульсирующем токе жидкости; после наработки 1 млн циклов «открытие — закрытие» проверялся обратный ток жидкости в клапанах.

Результаты. Полученный композит имеет предел прочности при разрыве 64,8 МПа, при относительном удлинении 55%. Сконструированные модели протезов клапанов вены со створкой, имитирующей форму натуральной, остаются компетентными по завершении наработки 1 млн циклов «открытие — закрытие», обратный ток жидкости в них составил всего 1,5 и 2,5%. По результатам работы была подана заявка на патент на изобретение №2021134596.

Заключение. Полученные результаты демонстрируют пригодность опробованной технологии для конструирования клапанных устройств и возможность усовершенствования уже полученных результатов за счет улучшения технологии сборки.

Ключевые слова: *хроническая венозная недостаточность, протез клапана вены, биомиметика, биоинженерия.*

Информация об авторах:
Сидько А.Р. — https://orcid.org/0000-0001-8842-8885
Крылов В.С. — e-mail: bochkarev.msi@yandex.ru
Акчурин Р.С. — https://orcid.org/0000-0002-6726-4612
Бочкарев М.А. — https://orcid.org/0000-0002-2249-4334
Галяутдинов Д.М. — https://orcid.org/0000-0002-0257-1398
Автор, ответственный за переписку: Бочкарев М.А. — e-mail: bochkarev.msi@yandex.ru

Как цитировать:
Сидько А.Р., Крылов В.С., Акчурин Р.С., Бочкарев М.А., Галяутдинов Д.М. Композитная створка для протеза клапана вены. Первые результаты. *Кардиологический вестник*. 2022;17(4):70–75. https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20221704170

Composite leaflet for prosthetic venous valve. First results

© A.R. SIDKO, V.S. KRYLOV, R.S. AKCHURIN, M.A. BOCHKAREV, D.M. GALYAUTDINOV

Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

Abstract

Objective. To develop the method of molding a flexible leaflet from composite material based on inert fluoropolymers, and to design a model of venous valve with leaflets for following bench tests.

Material and methods. Expanded polytetrafluoroethylene, thermoplastic fluoroelastomer, braided nitinol stents and special instruments were used for the models of venous valve prosthesis. The composite was characterized in burst tests. The valve models were tested in pulsatile fluid flow. After 1.000.000 open-close cycles, we tested reflux on the valves.

Results. Final composite has tensile strength of 64.8 MPa with relative elongation of 55%. The designed models of venous valve with a leaflet imitating the shape of natural one remains competent after 1.000.000 open-close cycles. Reverse fluid flow in the models was only 1.5% and 2.5%. Considering these data, we obtained a patent for invention No. 2021134596.

Conclusion. Our results demonstrate suitability of new technology for valve molding, as well as possibility to improve the obtained results via refining the assembly process.

Keywords: *chronic venous insufficiency, venous valve prosthesis, biomimetics, bioengineering.*

Information about the authors:
Sidko A.R. — https://orcid.org/0000-0001-8842-8885
Krylov V.S. — e-mail: bochkarev.msi@yandex.ru
Akchurin R.S. — https://orcid.org/0000-0002-6726-4612
Bochkarev M.A. — https://orcid.org/0000-0002-2249-4334
Galyautdinov D.M. — https://orcid.org/0000-0002-0257-1398
Corresponding author: Bochkarev M.A. — e-mail: bochkarev.msi@yandex.ru

To cite this article:
Sidko AR, Krylov VS, Akchurin RS, Bochkarev MA, Galyautdinov DM. Composite leaflet for prosthetic venous valve. First results. *Russian Cardiology Bulletin*. 2022;17(4):70–75. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20221704170

Введение

Варикозная болезнь нижних конечностей — одно из наиболее распространенных заболеваний периферических сосудов. Это заболевание выявляют примерно у 30% взрослых, при этом хроническая венозная недостаточность (ХВН) развивается у 7—8% населения развитых стран, что приводит к ухудшению качества жизни и к сокращению трудоспособного возраста. Важным фактором, обусловливающим развитие ХВН, становится некомпетентность клапанов вен пациента, ведущая к нарушению кровотока в нижних конечностях, образованию трофических язв и инвалидизации [1].

В этой связи привлекательным представляется создание протеза клапана вены, имплантируемого при помощи минимально инвазивной операции, что может стать качественно новым решением сложной задачи по восстановлению клапанной функции и лечению ХВН. Дальнейшая разработка таких протезов является критическим приоритетом лечения ХВН, которое должно отвечать требованиям атромбогенности, неиммуногенности, гибкости и адаптируемости ко всем венозным сегментам [2, 3].

Обзор литературы [4—6] демонстрирует интерес исследователей к решению данной задачи, а также ее сложность: часто протезирование заканчивается тромбозом или гиперплазией неоинтимы, при этом в подавляющем большинстве случаев для формирования створки исследователи использовали биологические материалы, подготовленные для обрастания клеточным эндотелием. На текущий момент обзор литературы показывает, что только одна модель эндоваскулярных протезов клапана вены (VenoValve) применяется для восстановления клапанной функции у пациентов в ходе клинических испытаний [7, 8]. Значимый разрыв между количеством пациентов, нуждающихся в лечении ХВН, и отсутствием распространения данного метода лечения в клинической практике свидетельствует о высокой актуальности исследований и разработок в данной тематике.

Ранее проведенная НИОКР «Разработка технологии организации производства венозного клапана» (ГК #1411.2049999.19.018) показала сильную тканевую реакцию на имплантацию нитинолового стента с тефлоновой створкой и ее блокировку неоинтимой. Исследования гемодинамики в области клапана указывают на важность геометрии створки для правильной работы клапана [9], так как нарушения в распределении гидродинамики потока крови в кровеносном сосуде могут привести к гиперплазии неоинтимы [10].

С учетом описанных подходов для решения задачи разработки протеза клапана вены было использовано конструкторское решение по принципу биомиметики (подход к созданию технологических устройств, при котором идея и основные элементы устройства заимствуются из живой природы). Задачей являлось создание модели протеза, которая, с одной стороны, будет обладать створкой, близкой по гидродинамике к натуральной, а с другой — будет резистентна к обрастанию эндотелием.

Материал и методы

Для изготовления моделей протезов и плоских образцов композита предварительно изготавливалась плоская композитная заготовка из мембраны пористого политетрафторэтилена (ePTFE) толщиной 8—12 микрон и пористостью 90—70% (Aeos ePTFE Tentered Special Membrane производства Zeus Company Inc., США), на которую наносили 2,5% раствор во фреоне фторзамещенного термопластичного эластомера (производство ФГУП «Научно-исследовательский институт синтетического каучука», Россия), в количестве, необходимом для заполнения объема пор мембраны ePTFE. Затем слои композитной заготовки укладывались друг на друга, ограниченные металлической поверхностью и разделительными подлежащими и компрессионным слоями полиэтиленовой пленки, и подвергались нагреву 300 °C в течение 10 мин в электропечи с конвекцией. В настоящем исследовании были использованы образцы композита, состоящие из 5 слоев композитной заготовки. Метод термодеформации в отличие от наложения шва минимизирует неровности в просвете сосуда, что может увеличить сходство протеза клапана с природным оригиналом.

Форма основы, на которой слои композитной заготовки склеиваются в композит, определяет геометрию получаемой детали из композитного материала. Образцы композита для тестового наложения шва и испытания на разрывной машине изготавливались на плоской изложнице.

Прочностные характеристики композитного материала определялись на разрывной машине Zwick Z010 по ГОСТ 14236—81, описывающий метод испытания на растяжение полимерных пленок. Скорость растяжения составляла 1 мм/мин.

Тестовое сшивание образцов композита осуществлялось непрерывным швом ультратонким шовным материалом с использованием микрохирургической техники и значительного оптического увеличения микроскопа командой хирургов Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова.

Анализ микроструктуры композита проводился методом электронной микрофотографии с помощью электронного микроскопа VEGA3 TESCAN.

Для создания заготовки створок протеза клапана вены проанализированы данные исследования натурального клапана [9]: эллипсообразный просвет открытой створки имеет площадь, соответствующую ~40% площади внутреннего сечения вены (исходя из отношения скоростей в этих зонах). Мы использовали эту пропорцию и изготовили криволинейный разборный мандрен, имитирующий своей кривизной форму открытого протока натурального клапана вены. После формовки методом термодеформации на мандрене заготовки створок из композита вырезались лишние участки материала и формировались «ушки» комиссур. Затем плетеный нитиноловый стент длинной 20 мм и диаметром 10 мм, покрытый тонким слоем эластомера, одевался на мандрен с заготовкой створок, на нем фиксиро-

валась проксимальная цилиндрическая «юбка» заготовки створки и дистальные «ушки». Участки крепления створки к стенту укреплялись полосами композитной заготовки, а после конструкция подвергалась термодеформации по вышеописанному протоколу. После чего модель клапана снималась с мандрена. Кроме того, в ходе исследования проверено удобство работы с мандренами из титана, латуни и нержавеющей инструментальной стали.

Гидромеханические испытания осуществлялись на специально собранном стенде **(рис. 1)**, состоящем из последовательно соединенных частей: ресиверной емкости, перистальтического насоса и датчика давления, регулируемых блоком управления, посадочного места для модели протеза клапана вены, эндоскопа, осуществляющего визуальный контроль с дистальной стороны модели протеза. Жидкость (для ускорения процесса была использована менее вязкая вода) циркулировала по стенду в замкнутом цикле в пульсирующем режиме. Подбиралась максимальная частота проталкивания пульсов жидкости насосом, обеспечивающая достаточное время для закрытия створок модели протеза клапана, типично 100—120 пульсов в минуту, частота регулировалась каждые 200 000—300 000 циклов при визуальном контроле. Расход жидкости выставлялся на уровне 300—350 мл/мин, типичного для глубокой вены взрослого человека, внутренний диаметр шлангов и модели протеза составлял 10 мм. Обратный ток жидкости, приводящий к закрытию створки, осуществлялся за счет расширяющегося буферного объема воздуха в плече циркуляционной трубки, расположенной дистально к месту установки модели клапана. В момент между пульсами буферный объем воздуха позволял опуститься столбу жидкости и спровоцировать закрытие створки. В ходе испытания исследовалась компетентность моделей протезов после 1 млн циклов «открытие—закрытие», также проводился их визуальный осмотр с помощью микроскопа на предмет повреждений створки.

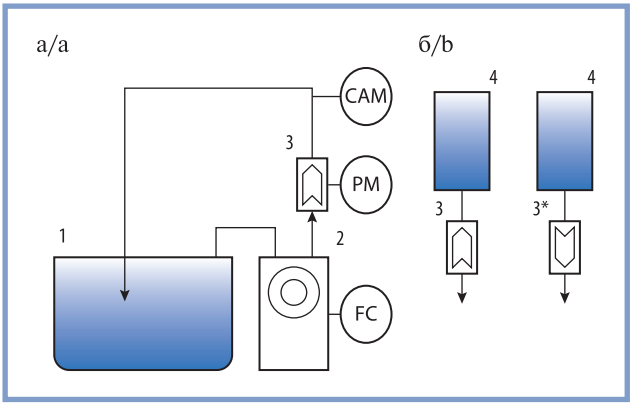

***Рис. 1.* Схема стендовых установок для гидравлических испытаний моделей клапанов вены.**
а — стенд для гидромеханических испытаний; б — стенд для гидростатических испытаний. 1 — ресиверная емкость, 2 — перистальтический насос, 3 — посадочное гнездо протеза клапана вены, установленного в позиции против тока жидкости под силой тяжести и по току в направлении силы тяжести (3*), 4 — мерный цилиндрический сосуд, FC — датчик, регулирующий расход, PM — датчик измерения давления, CAM — камера-эндоскоп.

***Fig. 1.* Scheme of stands for hydraulic testing of venous valve models.**
a — hydromechanical test bench, b — hydrostatic test bench. 1 — receiver tank, 2 — peristaltic pump, 3 — seat for the venous valve prosthesis installed in position against the fluid flow under gravity and along the fluid flow in direction of gravity (3*), 4 — cylindrical measuring container, FC — flow control sensor, PM — pressure measurement sensor, CAM — endoscope camera.

Измерение рефлюкса проводилось в гидростатическом режиме после гидромеханических испытаний по скорости истечения жидкости. Стенд для гидростатических испытаний представлял собою цилиндр с нижним выпуском, соединенным с силиконовой трубкой с зажимом и закрепляемым в ней участком фиксации модели протеза **(см. рис. 1, б)**. Модель протеза располагалась в прямом и обратном положении, цилиндр заполнялся водой, после чего снимался зажим и засекалось время истечения жидкости. По отношению скорости истечения в обратной позиции к прямой делался вывод о рефлюксе. Эквивалентное сечение отверстия рефлюкса рассчитывалось по формуле скорости истечения и призматического сосуда с учетом известного сечения отверстия при истечении жидкости сквозь клапан в открытой позиции, сводящееся в этом случае к простой пропорции диаметра отверстий ко времени опорожнения.

Результаты

Характеристика композитного материала

Анализ электронных микрофотографий, полученных плоских образцов композита, показал, что фаза эластомера пронизывает все 5 слоев матрикса ePTFE, надежно скрепляя их в единый композитный массив. Толщина композитной пленки из 5 слоев составляет порядка 20—30 микрон **(рис. 2)**, что сравнимо с толщиной натуральной створки.

Исследование растяжения плоских образцов композитного материала указало на его значительную предельную прочность — 64,8 МПа, а относительное удлинение при разрыве — 55% **(рис. 3, а)**. Шьется полученный материал достаточно хорошо, экспериментальное наложение шва показало, что композит обжимает нить в местах проколов и удобен в манипуляциях с использованием микрохирургических инструментов. Сила разрыва шва составила 8,25 Н на 10 мм шва, а относительное удлинение при разрыве достигло 20% **(см. рис. 3, б)**.

Характеристика модели протеза клапана вены

После подтверждения возможности изготовления композита и его характеристик был создан ряд моделей протеза клапана вены, в которых варьируют как условия термодеформации, так и форма створки и методы ее крепления **(см. рис. 4)**.

Наиболее удобным материалом для изготовления криволинейных мандренов, служащих для образования заготовки створок, оказалась нержавеющая инструментальная сталь. Более трудоемкие в изготовлении мандрены из титана и латуни показали себя неудовлетворительно: титановая основа отличалась высокой адгезией с полимерными пленками и трудно очищалась, мандрен из латунного сплава в ходе использования покрывался царапинами и тоже слишком сильно сцеплялся с полимерной заготовкой, что осложняло процесс.

Последующие гидромеханические испытания протезов показали, что метод термодеформации обеспечивает надежное крепление композитного материала на нитиноловом стенте в испытанных рабочих условиях наработки на отказ. Также гидромеханические испытания позволили отобрать наиболее удачный дизайн крепления створки к несущей стентовой конструкции. Крепление створки в дистальной зоне стента (область комиссур) испытывает наи-

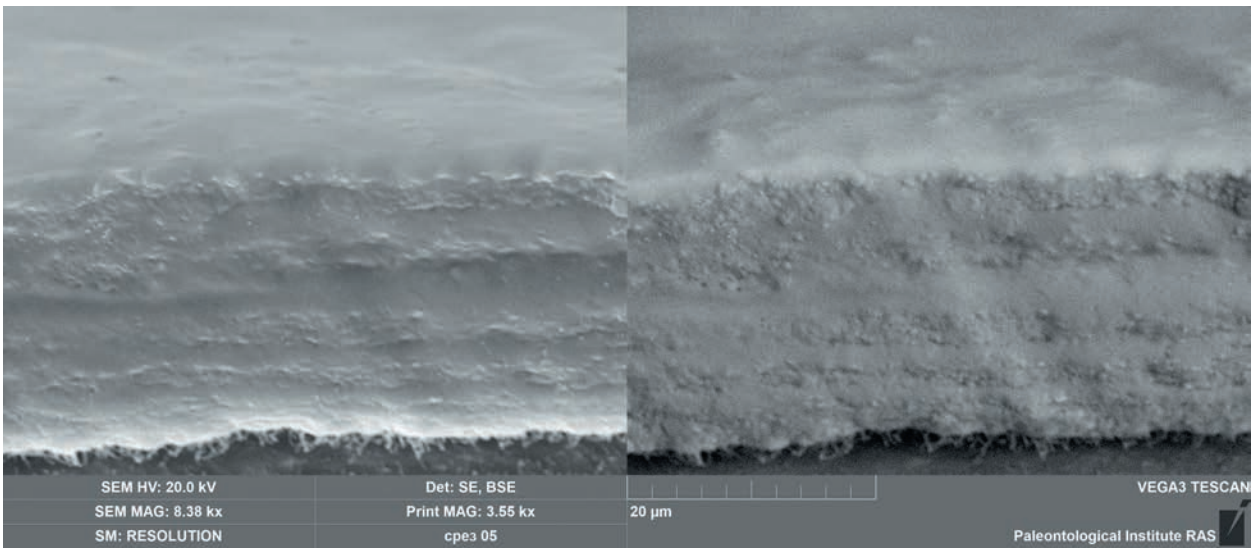

Рис. 2. **Электронная микрофотография поперечного сечения образца композита.**
Fig. 2. **Electron microscopy of cross section of composite sample.**

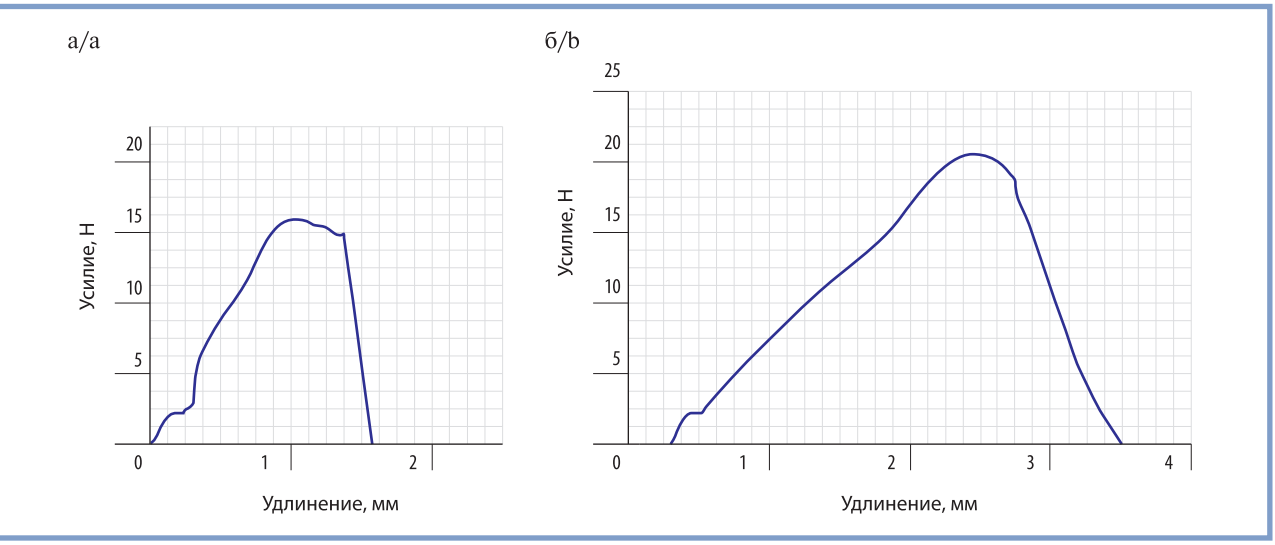

Рис. 3. **Графики, иллюстрирующие удлинение образцов композита под растущей нагрузкой при испытании на разрыв.**
а — цельный образец композитного материала; б — поперечное шовное соединение двух композитных образцов.

Fig. 3. **Graphs illustrating elongation of composite samples under increasing load in tensile test.**
a — one-piece sample of composite material, b — transverse seam connection of two composite samples.

большую нагрузку под силой тяжести столба жидкости, давящего на створку в период фазы «закрыто». Более простые варианты дизайна модели клапана с прямоугольными комиссурами и П-образным профилем створки были подвержены образованию разрывов в этих зонах. Однако использование криволинейного перехода от участков крепления краев створок на стент к участкам створки (применение U-образного профиля створки) предотвратило образование разрывов, обе модели с данным дизайном створки отработали 1 млн циклов «открытие—закрытие» на стенде без видимых повреждений.

Дифференциальное давление закрытия и открытия створки моделей протеза составляет ~1—3 мм рт.ст., что соответствует границе минимальных значений датчика давления и указывает на высокий отклик разработанного дизайна створки.

Сравнение видеозаписей работы натурального клапана вены и записанные нами видео работы моделей протеза показывают высокое сходство в движении створок, из чего был сделан вывод о подобии этих элементов клапана. Анализ видеозаписей работы моделей протеза, отобранных каждые 200 000/300 000 циклов «открытие—закрытие», показывает постепенное образование складок, по которым происходит смыкание створки.

По завершении гидродинамических испытаний две модели протеза с U-образным профилем створки протестированы на рефлюкс в гидростатических условиях и показали



***Рис. 4.* Фотография модели протеза клапана вены [11].**
***Fig. 4.* Image of venous valve prosthesis model [11].**

сохранение своей компетентности. Эквивалентное отверстие при рефлюксе было не более 0,6 мм^2; показатели рефлюкса не превышали 1,5 и 2,5%, что соответствует значениям рефлюкса в клапанах вен здоровых индивидов [11].

Вышеописанные результаты являются обоснованием для вывода о работоспособности исследованного нами подхода к изготовлению протеза эндоваскулярного клапана вены.

По результатам работы была подана заявка на патент на изобретение №2021134596.

Обсуждение

В настоящей работе исследован подход к изготовлению протеза клапана вены со створкой, имитирующей природную, из термодеформируемого композита на базе инертных фтор-замещенных полимерных материалов.

Как свидетельствуют стендовые испытания, опробованный метод формовки обеспечивает достаточную прочность криволинейной створки для работы под значительной нагрузкой — 100—120 «открытий—закрытий» в разы превышает нормальную частоту работы клапана, а значит, скорость тока жидкости и усилие, приходящееся на створку.

Полученный композит по относительному удлинению при разрыве (55%) схож с нейлоном 6,6 (60%), уступая ему на ~20% по пределу прочности при разрыве (64,8 МПа и 82,7 МПа соответственно) [12]. Таким образом, в своем ограниченном исследовании мы приблизились к характеристикам распространенного шовного материала. Остается открытой возможность изменения числа слоев, параметров эластомера и ePTFE матрицы для модификации свойств композита. Неравномерности на графиках растяжения **(см. рис. 3)** могут свидетельствовать о неравномерном натяжении композитной пленки при ее наложении на основу, а значит более равномерная укладка слоев композита является потенциалом для роста его прочности.

Незначительный модуль упругости композита, обусловленный матрицей из жесткого ePTFE, диктует необходимость тщательно продуманного дизайна креплений створки к несущему складываемому каркасу.

Дифференциальное давление ~1—3 мм рт.ст., зафиксированное во время гидромеханических испытаний в окрестности протеза клапана, соответствует порогу чувствительности датчика. Представляется необходимым провести более точные измерения данного параметра.

Кроме того, данная технологическая платформа может быть опробована для аортальных и митральных протезов клапанов.

Заключение

Полученные результаты подтверждают возможность изготовления методом термодеформации синтетической створки с геометрией, близкой к натуральной. Данная работа намечает новый подход к созданию протезов клапанов вен и указывает на возможности улучшения прочностных качеств композитной створки как за счет более равномерного наложения слоев, так и за счет оптимизации формы изделия для более равномерного распределения нагрузки.

В целом опробованная концепция формовки и дизайн створки могут быть признаны удовлетворительными с инженерной точки зрения, что ставит вопрос о последующей проверке на биологическую совместимость композита и прототипа протеза клапана вены. По результатам исследования была подана заявка на патент на изобретение.

Посвящается памяти профессора, д. м. н. В.С. Крылова
Dedicated to the memory of Professor, MD V.S. Krylov

Благодарности
Выражается благодарность Н.В. Лебедеву НИИСК имени академика С.В. Лебедева за помощь с эластомерными конструкционными материалами; Р.А. Ракитову Палеонтологического музея имени Ю.А. Орлова РАН за помощь с электронной микроскопией; Ю.Г. Андрееву ООО МИТ за помощь с нитиноловыми стентами; И.И. Шарапову АО «Казанский медико-инструментальный завод» за помощь с оснасткой для изготовления моделей протезов.
Acknowledgments
Gratitude is expressed to N.V. Lebedev, R.A. Rakitov, Yu.G. Andreev, I.I. Sharapov

Настоящее исследование выполнено в рамках госзадания №221122800297-4
This study was carried out within the framework of state task No. 221122800297-4

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. White GH. Chronic venous insufficiency. Vascular surgery: principles and practice. 1993;865-868.
2. Vedantham S, Rundback JH, Khilnani NM, Gloviczki P, Andrews RT, Sadick NS, Fan CM, Meissner MH, Comerota AJ, Hume KM, Chrisman HB. Special Communications-Development of a Research Agenda for Endovenous Treatment of Lower-extremity Venous Reflux: Proceedings from a Multidisciplinary Consensus Panel. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*. 2005;16(12):1575-1579. https://doi.org/10.1097/01.rvi.0000183869.53626.69
3. Meissner MH, Eklof B, Gloviczki P, Lohr JM, Lurie F, Robert Kistner R, Gregory Moneta G, Wakefield TW. Mapping the future: Organizational, clinical, and research priorities in venous disease. *Journal of Vascular Surgery*. 2007;46(suppl S):84-93. https://doi.org/10.1016/j.jvs.2007.08.049
4. Caggiati A, Caggiati L. Surgery of venous valve. *Reviews in vascular medicine*. 2013;1(1):15-23. https://doi.org/10.1016/j.rvm.2013.02.002
5. Pavcnik D, Uchida B, Kaufman J, Hinds M, Keller FS, Rösch J. Percutaneous management of chronic deep venous reflux: review of experimental work and early clinical experience with bioprosthetic valve. *Vascular Medicine*. 2008;13(1):75-84. https://doi.org/10.1177/1358863X07083474
6. Клышников К.Ю. Этапы развития хирургического лечения недостаточности венозных клапанов нижних конечностей. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2014;20(1):109-115.
Klyshnikov KYu. stages of development of surgical treatment for insufficiency of venous valves of lower limbs. *Angiology and Vascular Surgery*. 2014;20(1):109-115. (In Russ.).
7. Ulloa JH, Glickman M. One-Year First-in-Human Success for VenoValve in Treating Patients With Severe Deep Venous Insufficiency. *Vascular and Endovascular Surgery*. 2022;56(3):277-283. https://doi.org/10.1177/15385744211073730
8. Ulloa J, Glickman M, Cifuentes S, Figueroa V. Three-year Results of the Surgical Implantation of the Bioprosthetic Valve: VenoValve, for Patients with Severe Chronic Venous Insufficiency, C5-C6 Disease. *Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders*. 2022;10(2):572. https://doi.org/10.1016/j.jvsv.2021.12.061
9. Lurie F, Kistner RL, Eklof B, Kessler D. Mechanism of venous valve closure and role of the valve in circulation: a new concept. *Journal of Vascular Surgery*. 2003;38(5):955-961. https://doi.org/10.1016/S0741-5214(03)00711-0
10. Chiu JJ, Chien S. Effects of disturbed flow on vascular endothelium: pathophysiological basis and clinical perspectives. *Physiological Reviews*. 2011;91(1):327-387. https://doi.org/10.1152/physrev.00047.2009
11. Крылов В.С., Сидько А.Р., Акчурин Р.С. Разработка протеза клапана вены для интервенционного восстановления клапанной функции. *Кардиологический вестник*. 2022;17(2 Прилож):24-25.
Krylov VS, Sidko AR, Akchurin RS. Development of a vein valve prosthesis for interventional restoration of valve function. *Russian Cardiology Bulletin*. 2022;17(2 suppl):24-25.
12. НастМаш [Internet]. Москва (RU); Нейлон 6.6; 2022. https://nastmash.ru/articles/detail.php?ID=595
NastMash [Internet]. Moscow (RU); Nejlon 6.6; 2022. (In Russ.).

Поступила 23.10.2022
Received 23.10.2022
Принята к печати 31.10.2022
Accepted 31.10.2022