

На правах рукописи

**КАРАВАЙКИН
ПАВЕЛ АЛЕКСАНДРОВИЧ**

**МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ В ПРОГНОЗИРОВАНИИ
ЗАМЫКАТЕЛЬНОЙ ФУНКЦИИ АОРТАЛЬНОГО КЛАПАНА ПОСЛЕ
НЕОКУСПИДИЗАЦИИ**

3.1.15 — сердечно-сосудистая хирургия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Москва — 2023

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского»

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор,
академик РАН

Белов Юрий Владимирович

Официальные оппоненты:

Россейкин Евгений Владимирович — доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Хабаровск), главный врач

Мироненко Владимир Александрович — доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий отделением реконструктивной хирургии и корня аорты Института кардиохирургии им. В.И. Бураковского

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится « ____ » _____ 2023 года в « ____ » часов на заседании Диссертационного совета 24.1.204.01 при Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского» по адресу 119991, г. Москва, ГСП-1, Абрикосовский переулок, дом 2.

С диссертационной работой можно ознакомиться в библиотеке Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского» по адресу 119991, г. Москва, ГСП-1, Абрикосовский переулок, дом 2 и на сайте www.med.ru.

Автореферат разослан « ____ » _____ 2023 года.

Учёный секретарь
диссертационного совета
доктор медицинских наук

Никода Владимир Владимирович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

Приобретённый порок аортального клапана (АК) является одним из самых частых заболеваний сердечно-сосудистой системы, особенно у пациентов старше 75 лет. Число пациентов с аортальным стенозом в Европе и Северной Америке оценивается в 4,9 и 2,7 миллиона, соответственно (Osnabrugge R.L.J., 2013).

До настоящего времени продолжаются дискуссии о тактике лечения и методиках хирургических вмешательств при пороке АК. Традиционно и в соответствии с современными рекомендациями, пациентам моложе 60 лет необходимо имплантировать механический протез АК, тогда как для больных старше 65-70 лет выбирают биологический протез (Head S.J., 2017). Современные исследования показали эффективность и безопасность имплантации биологического протеза у лиц моложе 60 лет (Diaz R., 2019, Kiyose A.T., 2019, Korteland N.M., 2017, Rodríguez-Caulo E.A., 2023, Zhao D.F., 2016). Основным аргументом в пользу биологического протеза является отсутствие необходимости пожизненного приёма антикоагулянтных препаратов и более низкий риск жизнеугрожающих кровотечений. Однако почти семикратное увеличение частоты реопераций по сравнению с имплантацией механического протеза (Yokoуama Y., 2023) не позволяет пока рекомендовать биологические протезы всем молодым пациентам. Кроме того, существенным недостатком биологических протезов, в первую очередь каркасных, является возможность протез–пациент несоответствия, возникающего вследствие небольшой эффективной площади отверстия протеза (Luthra S., 2021).

Идеальная методика коррекции порока должна исключать приём антикоагулянтных препаратов, быть устойчивой к структурному износу, не создавать значимых препятствий току крови. Этим требованиям во многом отвечает неокуспидизация АК, т.е. протезирование створок АК по отдельности. Самой популярной в настоящее время является операция S. Ozaki (Ozaki S., 2011), однако технология не лишена специфических недостатков и требует

дальнейшей оптимизации. Современный уровень хирургии, требования к результатам лечения и этические нормы исключают возможность эмпирического подхода к решению этого вопроса. Как и в других областях медицины, в хирургии клапанов сердца появилась возможность применять технологии компьютерного моделирования и вычислительной математики.

Методы математического моделирования нашли применение в изучении нормальной функции правильно сформированного АК (Miandehi E.E., 2015, Rossini G., 2021, Tango A.M., 2018), а также двустворчатого АК (Cosentino F., 2019, de Oliveira D.M.C., 2020). Технология применяется для моделирования аортального стеноза или аортальной регургитации (АР) (Al-Atassi T., 2015, Loureiro-Ga M., 2020), а также реконструктивных вмешательств на АК (Marom G., 2013, Tasca G., 2020) и поведения механических и биологических протезов в аортальной позиции (Abbas S.S., 2020, Stanová V., 2022). Отдельные сообщения посвящены оптимизации неокуспидизации АК (Hammer P.E., 2012, Lim K.H., 2004), однако концептуальной значимости они не имеют. Больше всего численных экспериментов проведено в отношении транскатетерной имплантации протеза АК (TAVI), при этом технология математического моделирования одобрена в качестве метода подбора размера и типа протеза и прогнозирования непосредственных результатов (Bosi G.M., 2020, Ghosh R.P., 2020, Sirois E., 2011). Перспективным является применение математического моделирования для персонализированного дооперационного прогнозирования результатов неокуспидизации АК и оптимизации её техники.

Цель исследования

Разработать и оценить эффективность технологии прогнозирования замыкательной функции аортального неоклапана после неокуспидизации на основе математического моделирования.

Задачи исследования

1. Разработать методику натурного эксперимента для оценки замыкательной функции аортального неоклапана после неокуспидизации.

2. Разработать методику прогнозирования замыкательной функции аортального неоклапана после неокуспидизации на основе математического моделирования.
3. Сравнить параметры замыкательной функции АК после протезирования его створок, измеренные в натурном и рассчитанные в численном экспериментах – провести валидизацию математической модели неокуспидизации АК.
4. Определить геометрические размеры неостворок и параметры замыкательной функции АК после протезирования его створок, требующие оптимизации с помощью разработанной математической модели.

Научная новизна исследования

Впервые в России разработана методика натурального эксперимента с использованием свиного сердца для оценки замыкательной функции аортального неоклапана после неокуспидизации. Определён перечень параметров замыкательной функции неоклапана, которые можно измерить в ходе натурального эксперимента.

Впервые в России разработана математическая модель для прогнозирования и оценки замыкательной функции АК после протезирования его створок, проведён численный эксперимент по расчёту параметров замыкательной функции неоклапана. Показана прогностическая значимость математической модели с помощью сравнения параметров замыкательной функции неоклапана, измеренных в ходе натурального эксперимента и рассчитанных в ходе численного эксперимента. Определены направления совершенствования математической модели.

Впервые в России определено, что для улучшения результатов неокуспидизации АК требуется оптимизация геометрических размеров неостворок (геометрическая высота и длина свободного края), которая позволит избежать избыточной длины и площади зоны коаптации, провисания тел неостворок.

Практическая значимость работы

Разработанный натурный эксперимент может использоваться для валидации математических моделей протезирования створок АК, а также адаптироваться для оценки непосредственных результатов других хирургических вмешательств на АК и корне аорты (КА); является воспроизводимым и не требует сложной материальной базы.

Разработанная технология математического моделирования позволяет прогнозировать замыкательную функцию АК после протезирования его створок, а также будет служить основой для оптимизации выбора размера и формы неостворок для конкретного пациента при планировании операции.

Длина коаптации и площадь зоны коаптации неостворок после неокуспидизации АК избыточны, что является фактором риска послеоперационных осложнений. Дальнейшие исследования должны вестись в направлении оптимизации геометрических размеров неостворок.

Основные положения, выносимые на защиту

1. В ходе научного исследования разработана технология на основе математического моделирования, позволяющая прогнозировать замыкательную функцию АК после протезирования его створок.
2. Технология на основе математического моделирования имеет высокий уровень прогностической значимости для оценки замыкательной функции аортального неоклапана после неокуспидизации: показана статистическая эквивалентность или статистически незначимое различие большинства параметров замыкательной функции АК, измеренных в натурном и рассчитанных в численном экспериментах. Ряд параметров, не имеющих клинического значения, достигли статистически значимого различия.
3. В результате неокуспидизации АК отмечаются избыточные длина коаптации и площадь зоны коаптации неостворок, а также наличие провисания тел неостворок. С целью нормализации замыкательной функции неоклапана требуется оптимизации геометрической высоты и

длины свободного края неостворок с помощью разработанной математической модели.

Внедрение результатов исследования

Результаты исследования внедрены в работу кардиохирургического отделения ФГБУ «ЦКБ с поликлиникой» и применяются в планировании неокуспидизации АК.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Диссертационная работа апробирована 27 октября 2021 года на объединённой научной конференции Института кардио-аортальной хирургии ФГБНУ «РНЦХ им. академика Б.В. Петровского» и кафедры госпитальной хирургии института клинической медицины ФГАОУ Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава (Сеченовский университет). Достоверность полученных результатов подтверждается достаточной репрезентативностью экспериментального материала: проанализированы результаты натурного и численного экспериментов на 21 образце свиных сердец. Полученные в диссертационной работе положения и выводы основаны на результатах современного статистического анализа.

По теме диссертации опубликованы четыре научные статьи в изданиях, рекомендованных Высшей Аттестационной Комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации, в том числе входящих в Q1 и Q2 базы данных Scopus, три патента на изобретение.

Структура и объём диссертации

Диссертация изложена на 136 страницах машинописного текста, состоит из введения, трёх глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка иллюстративного материала, списка литературы, который включает в себя 207 источников (14 отечественных и 193 зарубежных), четырёх приложений. Работа включает 11 таблиц (из них пять в приложениях) и иллюстрирована 52 рисунками (из них 25 в приложениях).

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Методология исследования

Выбор и подготовка объекта натурального эксперимента

Исследование проведено на 21 сердце (образец №1 исключён из дальнейшего анализа результатов) домашних свиней (*Sus scrofa domesticus*) породы Ландрас массой 110–250 кг на кафедре сердечно-сосудистой хирургии Российского научно-исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова. Сердце с крупными сосудами отделялось от органокомплекса заднего средостения; готовился препарат, содержащий выводной тракт левого желудочка (ЛЖ), КА с АК и начальными участками венечных артерий. Последние лигировались нейлоновыми нитями. Лоскут париетального перикарда в растянутом состоянии фиксировался к плоской поверхности, обрабатывался 0,625% раствором глутаральдегида в течение 10 мин, отмывался 0,9% физиологическим раствором хлорида натрия трижды по 6 мин.

Мультиспиральная компьютерная томография корня аорты

С целью последующего построения 3D модели КА выполнялась мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) КА с контрастным усилением, имитирующая конечно-диастолическую фазу синхронизированного с электрокардиограммой МСКТ исследования КА. Для этого герметизированный КА заполнялся контрастным веществом Йомерон с концентрацией йода в 20 мг/мл до гидростатического давления 80-90 мм рт. ст. МСКТ выполнялась на аппарате GE Revolution EVO Gen 3. Основное сканирование выполнялось с напряжением трубки 80 мА, толщиной спирали 0,625 мм, временем вращения 0,4 с (совместно с А.С. Куличкиным).

Моделирование неокуспидизации аортального клапана в натурном эксперименте

Неокуспидизация АК на модели свиного КА выполнялась по стандартной методике, описанной S. Ozaki в 2011 г. У каждой створки измерялось

межкомиссуральное расстояние (МКР) с помощью сайзеров-реплик с измерителями OZAKI VRec sizer. С помощью соответствующих шаблонов-реплик с шаблонов OZAKI VRecS из обработанного париетального перикарда высекались три неостворки, которые поочередно пришивались к фиброзному кольцу АК. После этого формировались неокomisсуры.

Определение параметров замыкательной функции аортального неоклапана

Разработан способ определения в условиях, имитирующих диастолу желудочков, следующих параметров замыкательной функции АК:

1. Центральная длина коаптации каждой неостворки,
2. Максимальная длина коаптации слева и справа от центра каждой неостворки и средняя боковая длина коаптации,
3. Площадь зон коаптации каждой створки и суммарная площадь зон коаптации,
4. Эффективная высота каждой неостворки,
5. Глубина провисания тела для каждой неостворки.

Для этого КА герметизировался, заполнялся горячим раствором пищевого желатина с массовой долей 16,7% до гидростатического давления в 80–90 мм рт. ст. Далее сердце охлаждалось при температуре минус 18 °С. После застудневания желатина отпрепаровывался КА. Маркером на желудочковых поверхностях тел неостворок отмечались проксимальные границы зон коаптации соседних неостворок. На тонком деревянном стержне, проведённом до верхней границы зоны коаптации в месте контакта всех трёх неостворок, отмечались средняя эффективная высота неостворок и глубина провисания тел всех трёх неостворок по отношению к плоскости, проведённой через низшие точки линии прикрепления. Выполнялась фотосъёмка расправленных неостворок рядом с калиброванной измерительной лентой.

Численный эксперимент

Этапы компьютерного моделирования неокуспидизации АК:

1. Сегментация МСКТ изображения КА и выводного тракта ЛЖ с помощью метода *levelset* в программе ITK-SNAP. Построение неструктурированной треугольной сетки поверхности просегментированной области с помощью библиотеки *CGAL (Computational Geometry Algorithms Library)* и неостворок используемых размеров (совместно с А.А. Даниловым). Разметка линии пришивания неостворок на поверхности треугольной сетки КА в программе MeshLab
2. Решение статической задачи нелинейной упругости методом верхней релаксации. Неостворки моделировались в мембранном приближении методом узловых сил для гиперэластического материала, описываемого неогуковской моделью с модулем сдвига 1000 МПа и толщиной 0,2 мм. При этом в ходе 10^6 итераций под действием давления в 90 мм рт. ст. на аортальную поверхность координаты неостворок смещались на небольшое расстояние до достижения ими квазистатического равновесия, то есть до закрытия АК (совместно с А.А. Лёгким).
3. Постобработка данных, результатом которой является развёртка неостворки с проксимальной границей зоны коаптации, расчёт глубины провисания тела и эффективной высоты каждой неостворки.

Морфометрическое исследование изображений

В компьютерном приложении ImageJ после калибровки шкалы соответствия количества пикселей реальной длине измерялись минимальная длина коаптации в среднем сегменте зоны, максимальные длины слева и справа от него, а также площадь зоны коаптации для каждой неостворки на изображениях развёрток неостворок, полученных в натурном и численном экспериментах, эффективная высота и глубина провисания тел – в натурном эксперименте.

Статистическая обработка полученных результатов

Этапы статистического анализа:

1. Анализ нормальности распределения данных.

2. Исследование статистических критериев различия: для выборок с признаками нормального распределения – параметрический t-тест Student, для выборок с распределением, отличным от нормального, – непараметрический U-тест Wilcoxon–Mann–Whitney.
3. Тест эквивалентности: *TOST (two one-sided tests)* для выборок с признаками нормального распределения, тест эквивалентности Wilcoxon–Mann–Whitney для выборок с распределением, отличным от нормального.

Для всех исследований пороговый уровень статистической значимости α принят за 5%. Анализ нормальности распределения, статистических критериев различия проведён в программном пакете IBM SPSS Statistics 26. TOST проведён в программе Statgraphics 18, тест эквивалентности Wilcoxon–Mann–Whitney проведён в программе RStudio с пакетом EQUIVNONINF.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В настоящей работе продемонстрирована возможность применения методов математического моделирования в хирургии приобретённых пороков АК. Мультидисциплинарной командой (совместно с чл.-корр. РАН Ю.В. Василевским, к.ф.-м.н. В.Ю. Саламатовой, к.ф.-м.н. А.А. Даниловым, аспирантом А.А. Лёгким, врачом лучевой диагностики А.С. Куличкиным) создана технология прогнозирования замыкательной функции аортального неоклапана после неокуспидизации по методике S. Ozaki, включающая обработку МСКТ изображений выводного тракта ЛЖ и КА, математическое моделирование закрытия АК после протезирования его створок и расчёт параметров замыкательной функции неоклапана.

С целью валидации математической модели разработан натурный эксперимент, позволяющий оценить замыкательную функцию неоклапана.

Этапы разработанного эксперимента:

1. Подготовка образца и МСКТ исследование,
2. Сегментация изображения и построение треугольной сетки, разметка линии прикрепления неостворок на сетке,
3. Выполнение неокуспидизации АК на образце и математическое моделирование вмешательства,
4. Получение развёртки неостворок с отмеченной зоной коаптации,
5. Оценка параметров замыкательной функции неоклапана.

Конечный вид неоклапана в положении, соответствующем диастоле желудочков, сформированного в натурном эксперименте и моделированного в ходе численного эксперимента продемонстрирован на рисунке 1.

Проведено сравнение параметров замыкательной функции АК после неокуспидизации, измеренные в ходе натурального эксперимента на 20 образцах свиных сердец и рассчитанные в ходе численного эксперимента на тех же образцах.

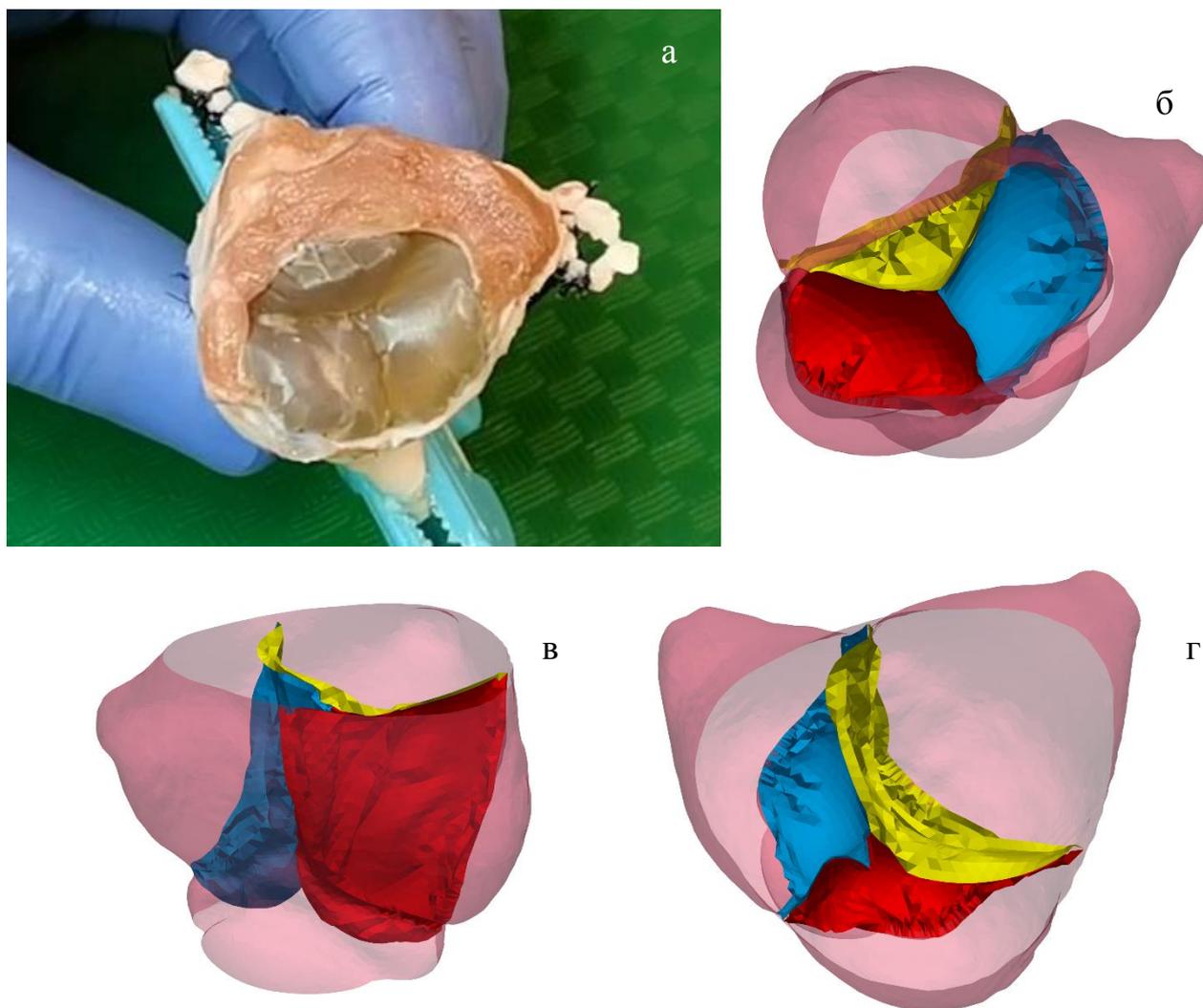


Рисунок 1 — Конечный вид неоклапана после неокуспидизации: а – вид неоклапана со стороны выводного тракта левого желудочка в натурном эксперименте; б-г – визуализация квазистатического положения неостворок аортального клапана в закрытом состоянии в численном эксперименте (синий цвет – левая коронарная створка, жёлтый цвет – правая коронарная створка, красный цвет – некоронарная створка)

Наибольшее соответствие среди параметров замыкательной функции АК показали центральная длина коаптации и площадь зоны коаптации. Визуальная оценка центральной длины коаптации, которая является важным показателем адекватной функции АК, показывает сопоставимость полученных данных, однако степени статистически значимой эквивалентности параметры не достигли. При этом для левой коронарной створки (ЛКС) и некоронарной створки (НКС) не показано статистически значимого различия (Таблица 1).

Т а б л и ц а 1 — Центральная длина коаптации, измеренная в натурном эксперименте и рассчитанная в численном эксперименте

Размеры в миллиметрах

Створка	Натурный эксперимент	Численный эксперимент	Статистически значимое различие	Статистически значимая эквивалентность
ЛКС	11,737 (9,809 – 11,497)	11,658 (9,845 – 12,866)	Нет (p = 0,137)	Нет
ПКС	13,702 (11,69 – 14,900)	14,994 (13,519 – 17,020)	Да (p = 0,042)	Нет
НКС	10,536 (9,535 – 11,581)	11,627 (10,361 – 17,661)	Нет (p = 0,094)	Нет
<p>П р и м е ч а н и я : 1. ЛКС – левая коронарная створка, ПКС – правая коронарная створка, НКС – некоронарная створка 2. Результаты представлены в виде медианы и межквартильного размаха</p>				

Продемонстрирована высокая степень соответствия значений площади зон коаптации. Ни по одному из параметров не достигнуто статистически значимого различия. Наиболее заметной является статистически значимая эквивалентность площади зон коаптации правой коронарной створки (ПКС) и НКС, а также суммы площадей зон коаптации (Таблица 2).

Т а б л и ц а 2 — Площадь зоны коаптации нестворок, измеренная в натурном эксперименте и рассчитанная в численном эксперименте

Размеры в квадратных миллиметрах

Створка	Натурный эксперимент	Численный эксперимент	Статистически значимое различие	Статистически значимая эквивалентность
ЛКС	414,016 (360,602 – 451,689)	391,094 (332,338 – 449,515)	Нет (p = 0,499)	Нет
ПКС	419,268 (389,414 – 540,467)	437,043 (393,633 – 510,579)	Нет (p = 0,871)	Да
НКС	360,038 (323,622 – 403,839)	365,467 (319,21 – 413,053)	Нет (p = 0,646)	Да
сумма	1202,027 ± 246,240	1192,97 ± 242,054	Нет (p = 0,913)	Да (p = 0,038)
<p>П р и м е ч а н и я : 1. ЛКС – левая коронарная створка, ПКС – правая коронарная створка, НКС – некоронарная створка 2. Значения площади коаптации отдельных створок представлены в виде медианы и межквартильного размаха, сумма площадей – в виде средней арифметической и стандартного отклонения</p>				

Площади зон коаптации наиболее показательны, так как в меньшей степени зависят от погрешностей измерения, а также могут изменяться в более широких пределах, чем длины коаптации, эффективная высота и глубина провисания тел створок.

Максимальные длины коаптации слева и справа от центра и средняя боковая длина коаптации не показали статистически значимой эквивалентности. Большинство параметров продемонстрировали различие, достигшее статистической значимости (Таблица 3), однако в абсолютных значениях различие не превышало 20% и не имеет клинического значения.

Т а б л и ц а 3 — Максимальные длины коаптации слева и справа от центра, средняя боковая длина коаптации, измеренные в натурном эксперименте и рассчитанные в численном эксперименте

Размеры в миллиметрах

Параметр	Створка	Натурный эксперимент	Численный эксперимент	Статистически значимое различие	Статистически значимая эквивалентность
Максимальная длина коаптации слева от центра	ЛКС	13,657 (11,748 – 15,147)	14,908 (13,654 – 16,579)	Нет ($p = 0,055$)	Нет
	ПКС	16,274 (14,504 – 19,072)	19,885 (17,501 – 21,853)	Да ($p = 0,04$)	Нет
	НКС	13,687 (12,827 – 14,822)	16,936 (15,681 – 17,661)	Да ($p < 0,001$)	Нет
Максимальная длина коаптации справа от центра	ЛКС	14,453 (13,598 – 15,604)	16,69 (15,566 – 19,320)	Да ($p = 0,001$)	Нет
	ПКС	15,392 (13,702 – 16,871)	19,013 (17,845 – 20,352)	Да ($p < 0,001$)	Нет
	НКС	13,339 (11,9 – 14,357)	14,73 (14,146 – 15,559)	Да ($p = 0,027$)	Нет
Средняя боковая длина коаптации	ЛКС	13,838 (12,954 – 14,935)	15,956 (14,684 – 17,563)	Да ($p = 0,002$)	Нет
	ПКС	15,918 (14,296 – 17,776)	19,253 (17,809 – 21,299)	Да ($p < 0,001$)	Нет
	НКС	13,67 (12,503 – 14,643)	15,799 (15,150 – 16,319)	Да ($p < 0,001$)	Нет

П р и м е ч а н и я :

1. ЛКС – левая коронарная створка, ПКС – правая коронарная створка, НКС – некоронарная створка

2. Результаты представлены в виде медианы и межквартильного размаха

Максимальные длины коаптации слева и справа от центра и средняя боковая длина коаптации не имеют клинического значения и во многом зависят от механических свойств материала, из которого изготовлены неостворки, так как эти области тел неостворок испытывают большее напряжение при их закрытии. Механические свойства обработанного перикарда не учитывались при математическом моделировании, поэтому данный показатель подвержен наибольшей вариабельности и статистически значимо отличается по результатам натурального и численного экспериментов.

Обращает на себя внимание статистически значимое различие выборок средней эффективной высоты неостворок, определённой в натурном и численном экспериментах. Для глубины провисания тел ЛКС и НКС не получено статистически значимых различий. Статистически значимое различие получено для ПКС (Таблица 4).

Т а б л и ц а 4 — Эффективная высота и глубина провисания тел неостворок, измеренные в натурном эксперименте и рассчитанные в численном эксперименте

Размеры в миллиметрах

Параметр	Створка	Натурный эксперимент	Численный эксперимент	Статистически значимое различие	Статистически значимая эквивалентность
Эффективная высота неостворок	—	9,978 (8,317 – 11,248)	14,089 (13,167 – 16,035)	Да (p < 0,001)	Нет
Глубина провисания тел неостворок	ЛКС	4,145 (2,861 – 5,396)	3,455 (3,195 – 4,055)	Нет (p = 0,224)	Нет
	ПКС	4,27 (3,088 – 4,714)	1,63 (0,975 – 2,645)	Да (p < 0,001)	Нет
	НКС	4,09 (3,612 – 5,197)	3,745 (3,205 – 4,595)	Нет (p = 0,14)	Нет
<p>П р и м е ч а н и я :</p> <p>1. ЛКС – левая коронарная створка, ПКС – правая коронарная створка, НКС – некоронарная створка</p> <p>2. Результаты представлены в виде медианы и межквартильного размаха</p>					

Эффективная высота и глубина провисания тел неостворок больше других показателей зависят от механических свойств материала, из которого

изготовлены неостворки, которые в численном эксперименте не были учтены. Данное обстоятельство наряду с погрешностью измерений может являться причиной статистически значимых различий измеренных и расчётных показателей. Тем не менее, результаты натурального и численного экспериментов по данным показателям имеют сходное клиническое и прогностическое значение, тем более что, как правило, провисание тела створки определяется только качественно и не имеет количественного выражения.

Результаты натурального и численного экспериментов, несмотря на некоторые статистические различия, имеют сходное клиническое значение.

Показатели длин коаптации, в первую очередь центральной, а также площадей зон коаптации обуславливают высокую надёжность аортального неоклапана после неокуспидизации в плане предотвращения рецидивирующей или вновь возникшей АР. Данные показатели значительно превышают нормальные и даже являются избыточными. Большой размер неостворок увеличивает площадь контакта их поверхностей, лишённых свойств тромборезистентности, с кровью. Кроме того, большой размер неостворок способствует большему застою крови и турбулентному кровотоку в синусах Valsalva, что также повышает риск тромбообразования. Большая геометрическая высота неостворок, во многом обеспечивающая большую длину коаптации, также может способствовать перекрытию устьев венечных артерий.

При такой значительной геометрической высоте неостворок и длине коаптации можно ожидать большой эффективной высоты неостворок, что и было продемонстрировано в натурном и, особенно, численном экспериментах. Такой высокий показатель обеспечивает надёжную замыкательную функцию аортального неоклапана в послеоперационном периоде.

В норме тела створок АК не провисают ниже вентрикуло-аортального соединения (ВАС), а наличие провисания после реконструкции створок АК является предиктором АР. По данным как натурального, так и численного экспериментов показано наличие провисания тел неостворок во всех образцах. В данной ситуации из-за значительной длины и площади зон коаптации

провисание тел неостворок будет скорее являться возможной причиной тромбообразования на аортальной поверхности неостворки, чем предиктором регургитации.

Таким образом, аортальный неоклапан после неокуспидизации демонстрирует надёжную замыкательную способность, однако избыточный размер неостворок может иметь отрицательное значение без явного положительного влияния на функцию неоклапана.

Настоящее исследование является первым этапом разработки технологии персонализированного расчёта формы и размера неостворок с помощью компьютерного математического моделирования. Результатом работы явилось создание технологии прогнозирования замыкательной функции аортального неоклапана после неокуспидизации с использованием существующих шаблонов S. Ozaki и валидизация разработанной математической модели закрытия АК после неокуспидизации. Кроме того, установлены параметры неостворок, требующие коррекции и оптимизации с помощью разработанной математической модели.

Перспективы дальнейшей разработки темы:

1. Модификация натурального эксперимента с целью повышения реалистичности закрытия аортального неоклапана: разработка методики фиксации неостворок в положении, свойственном закрытому АК под действием диастолического давления со стороны аорты без сшивания свободных краёв неостворок.
2. Модификация математической модели с учётом механических свойств материала, из которого изготовлены неостворки.
3. Разработка алгоритма оптимизации формы и размера неостворок АК, минимально необходимых для реализации адекватной и надёжной замыкательной функции у конкретного пациента и безопасных в плане перекрытия устьев венечных артерий и не повышающих риск тромбообразования.

4. Разработка программной среды для работы хирурга, планирующего неокспидизацию у конкретного пациента, позволяющей на основе имеющегося МСКТ изображения в автоматическом режиме определить линию пришивания неостворок, рассчитать размер и форму необходимых неостворок и прогнозировать замыкательную функцию неоклапана.

ВЫВОДЫ

1. Разработанная методика натурального эксперимента, имитирующего неокуспидизацию АК, с использованием в качестве объекта изолированного свиного сердца, является доступной, воспроизводимой и позволяет измерить параметры замыкательной функции аортального неоклапана: центральную длину коаптации, максимальную длину коаптации слева и справа от центра, среднюю боковую длину коаптации, площадь зоны коаптации каждой створки и сумму площадей, эффективную высоту коаптации, глубину провисания тел неостворок.
2. Разработанная технология на основе математического моделирования позволяет по данным МСКТ изображения выводного тракта ЛЖ и КА прогнозировать параметры замыкательной функции аортального неоклапана после неокуспидизации по методике S. Ozaki.
3. Результаты математического моделирования закрытия аортального неоклапана демонстрируют высокий уровень соответствия результатам натурального эксперимента. Площадь зон коаптации ПКС, НКС, суммарная площадь, измеренные в ходе натурального и рассчитанные в ходе численного экспериментов, статистически эквиваленты ($p = 0,038$ для последнего параметра), различия площади зоны коаптации ЛКС ($p = 0,499$), центральной длины коаптации ЛКС ($p = 0,137$), НКС ($p = 0,094$), максимальной длины коаптации ЛКС слева от центра ($p = 0,055$), глубины провисания тел ЛКС ($p = 0,224$), НКС ($p = 0,14$) не достигли статистической значимости. Глубина провисания тела ПКС, центральная длина коаптации ПКС, максимальная длина коаптации слева от центра для ПКС и НКС, максимальная длина коаптации справа от центра и средняя боковая длина коаптации для всех створок, эффективная высота коаптации достигли статистически значимого различия.
4. Параметры замыкательной функции аортального неоклапана после неокуспидизации обеспечивают низкий риск АР в послеоперационном периоде, однако длина коаптации и площадь зоны коаптации всегда

значительно превышают нативные, тела неостворок провисают ниже ВАС. Геометрические параметры неостворок: геометрическая высота, длина свободного края – требуют оптимизации. Разработанная математическая модель будет являться основой для персонализированного проектирования оптимальных неостворок для коррекции порока АК.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При планировании натурного эксперимента, имитирующего вмешательства на АК и КА, в качестве объекта эксперимента можно использовать свиное сердце, которое по размеру и строению соответствует человеческому, однако имеет некоторые отличия.
2. Планируя некуспидизацию АК у пациента с пороком АК, целесообразно выполнить МСКТ КА с целью детального анализа анатомических особенностей КА и АК, а также для возможного математического моделирования результатов вмешательства.
3. Математическое моделирование обладает высоким уровнем прогностической значимости для оценки замыкательной функции АК после протезирования его створок и при необходимости может стать дополнительным инструментом в планировании хирургического вмешательства, а при оптимизации модели может являться основой для выбора размера и формы неостворок.
4. При выполнении некуспидизации АК целесообразно избегать завышения размера вшиваемых неостворок, в сомнительных случаях отдавая предпочтение меньшему размеру неостворки.
5. При выполнении некуспидизации АК целесообразно оценивать возможность перекрытия неостворкой устья венечной артерии и при необходимости выбирать меньший по размеру шаблон.

СПИСОК НАУЧНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Каравайкин, П.А. Математическое моделирование замыкательной функции аортального клапана после неокуспидизации. / **П.А. Каравайкин** [и др.] // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2022. – Т. 15, N 4. – С. 369–376.
2. Liogky, A.A. Impact of material stiffness and anisotropy on coaptation characteristics for aortic valve cusps reconstructed from pericardium. / A.A. Liogky, **P.A. Karavaikin**, V.Yu. Salamatova // Mathematics. – 2021. – Vol. 9, N 18. – P. 2193.
3. Комаров, Р.Н. Пат. 2734748 Российская Федерация, МПК51 А61В 17/00. Способ протезирования всех структур корня аорты [Текст] / Р.Н. Комаров, А.И. Катков, И.И. Чернов, **П.А. Каравайкин** [и др.]; патентообладатель Комаров Роман Николаевич. – N 2018131706; заявл. 04.09.2018; опубл. 22.10.2020, Бюл. N 30. – 9 с.
4. Salamatova, V.Y. Numerical assessment of coaptation for auto-pericardium based aortic valve cusps. / V.Yu. Salamatova, A.A. Liogky, **P.A. Karavaikin** [et al.] // Russ. J. Numer. Anal. Math. Model. – 2019. – Vol. 34, N 5. – P. 277–287.
5. Комаров, Р.Н. Пат. 2664189 Российская Федерация, МПК51 А61В 17/00. Способ протезирования всех структур корня аорты [Текст] / Р.Н. Комаров, А.И. Катков, **П.А. Каравайкин** [и др.]; патентообладатель Комаров Роман Николаевич. – N 2017121361; заявл. 19.06.2017; опубл. 15.08.2018, Бюл. N 23. – 7 с.
6. Комаров, Р.Н. История реконструктивной хирургии аорты и аортального клапана / Р.Н. Комаров, **П.А. Каравайкин**, В.В. Мурылёв // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2017. – Т. 21, № 3S. – С. 45–60.
7. Комаров, Р.Н. Пат. 2664183 Российская Федерация, МПК51 А61В 17/00, А61F 2/24. Способ протезирования аортального клапана [Текст] / Р.Н. Комаров, А.И. Катков, **П.А. Каравайкин**; патентообладатель Комаров Роман Николаевич. – N 2017117192; заявл. 17.05.2017; опубл. 15.08.2018, Бюл. N 23. – 7 с.

Список сокращений

АК – аортальный клапан

АР – аортальная регургитация

ВАС – вентрикуло-аортальное соединение

КА – корень аорты

ЛЖ – левый желудочек

ЛКС – левая коронарная створка

МКР – межкомиссуральное расстояние

МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография

НСК – некоронарная створка

ПКС – правая коронарная створка

CGAL – computational geometry algorithms library (библиотека для построения неструктурированной треугольной сетки)

ITK – insight segmentation and registration toolkit (библиотека программы ITK-SNAP)

TAVI – transcatheter aortic valve implantation (транскатетерная имплантация протеза аортального клапана)

TOST – two one-sided tests (параметрический тест эквивалентности)