

УДК 616.12-089.819.843-007.415-003.96

DOI 10.20538/1682-0363-2016-3-5-9

Для цитирования: Байков А.Н., Толпекин В.Е., Медведев М.А. и др. Регуляторные механизмы адаптации сердца реципиента и донорского сердечно-легочного комплекса при гетеротопической трансплантации. *Бюллетень сибирской медицины*. 2016; 15(3): 5–9

Регуляторные механизмы адаптации сердца реципиента и донорского сердечно-легочного комплекса при гетеротопической трансплантации

Байков А.Н.¹, Толпекин В.Е.², Медведев М.А.¹, Семичев Е.В.¹, Иванов С.Д.¹

¹ Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск, Россия
634050 г. Томск, Московский тракт, 2

² Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова, г. Москва, Россия
123182 г. Москва, Щукинская ул., 1

РЕЗЮМЕ

Цель – изучить в эксперименте механизмы адаптации сердца реципиента и донорского сердечно-легочного комплекса при гетеротопической трансплантации.

Материал и методы. Работа проводилась на экспериментальных животных (8 собак – доноров и 8 собак – реципиентов). Сердечно-легочный трансплантат размещали в левом косо-диафрагмальном синусе. Методика подключения параллельного СЛК (сердечно-легочного комплекса) предполагает сочетанные возможности разгрузки сердца реципиента по сопротивлению и объему. Часть крови реципиента оксигенирует легкие донора, и кровь возвращается, минуя левые отделы сердца реципиента, в его аорту. В ходе эксперимента правый отдел сердца трансплантата шунтировал часть крови из легочного ствола реципиента и снижал сопротивление выбросу крови из правого желудочка, в результате уменьшалась нагрузка, падающая на правый желудочек во время систолы.

Результаты. При синхронизированном противоположающемся сокращении обоих сердец эффективность разгрузки сердца реципиента возрастала. В процессе адаптации трансплантата сердца донора и реципиента подстраивались к более рациональному режиму взаимодействия. Адаптация донорского сердца связана с раздражающим эффектом правого предсердия трансплантата в момент систолы сердца реципиента. Таким образом, саморегулирующие процессы системы кровообращения сердец реципиента и донора обеспечивают выход на оптимальный режим их работы.

Ключевые слова: гетеротопическая трансплантация, вспомогательное кровообращение, адаптация сердца.

Введение

Самым физиологичным из всех известных методов вспомогательного кровообращения является биологический [1, 2]. Возможность гетеротопической трансплантации сердца или сердечно-легочного комплекса (СЛК) исследовали В.П. Демихов [3], М. Nasserì [4] и др. [5, 6, 7, 8,

9]. На современном этапе развития медицины для изучения методов вспомогательного кровообращения широко распространены модели с использованием лабораторных животных [2, 10, 11]. Тем не менее остались малоизученными механизмы саморегуляции сердца реципиента и трансплантата, применяемого в качестве биологического бивентрикулярного вспомогательного кровообращения (БВВК). Мы попытались решить эти задачи в экспериментальной работе в условиях

✉ Семичев Е.В., e-mail: evsemichev@yandex.ru

гетеротопической пересадки сердечно-легочного комплекса. Цель – изучение в эксперименте механизмов адаптации сердца реципиента и донорского сердечно-легочного комплекса при гетеротопической трансплантации.

Материал и методы

Работа проводилась на экспериментальных животных (8 собак – доноров и 8 собак реципиентов). Выделенный СЛК донора помещали в термокувету со специальным раствором – консервантом, где он находился до момента трансплантации. Трансплантацию СЛК начинали с формирования анастомозов: верхняя полая вена донора – бок легочного ствола реципиента. Аорту донорского сердца соединяли с нисходящим отделом аорты реципиента (конец-в-бок), трахею донорского СЛК сшивали с левым бронхом реципиента, используя раздельную интубацию бронхов реципиента с осуществлением стоимии трахеи СЛК донора с целью непрерывной вентиляции легких реципиента и донора при трансплантации (рис. 1).

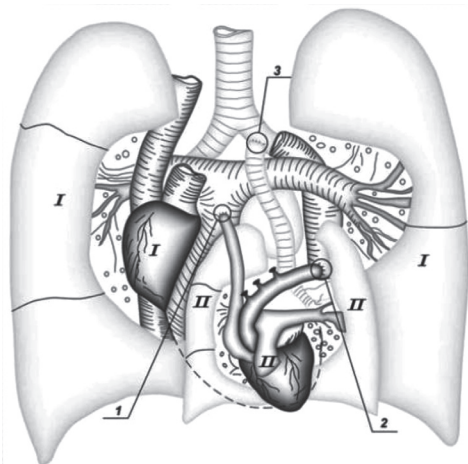


Рис. 1. Схема гетеротопической трансплантации сердечно-легочного комплекса: I – анастомоз верхняя полая вена донора – легочный ствол реципиента; 2 – анастомоз аорта донора – нисходящий отдел аорты реципиента; 3 – анастомоз трахея донора – левый бронх реципиента; I – сердце и легкие реципиента; II – сердце и легкие донора

Для восстановления кровотока в СЛК и вытеснения воздуха из сосудов и полости трансплантата медленно и последовательно снимали зажим с верхней полой вены донора, при этом пережимали легочный ствол СЛК. После этого убирали зажим с канюли, введенной в правый желудочек, пунктировали верхнюю точку правого желудочка и легочную артерию донора. Канюлю из правого желудочка удаляли. Нижнюю полую вену перевязывали. Далее для профилактики воздушной эмболии и восстановления кровотока в левом отделе сердца пунктировали левый желудочек и

аорту донора проксимальнее зажима, который убирали вслед за снятием зажима с легочного ствола СЛК. Для равномерного наполнения донорского сердца кровью в течение 2–3 мин проводили легкий массаж сердца. Работающий сердечно-легочный трансплантат размещали в левом косо-диафрагмальном синусе. При появлении мерцания или фибрилляции желудочков применяли электрическую дефибрилляцию. Описанная схема трансплантации СЛК дает возможность перераспределения кровотока у реципиента следующим образом: часть крови из легочной артерии реципиента перемещается в систему низкого кровяного давления донора, проходя по верхней полой вене и заполняя правые отделы сердца. Соответствующая часть крови реципиента оксигенирует легкие донора, и кровь возвращается, минуя левые отделы сердца реципиента, в его аорту.

Результаты

Правый отдел сердца трансплантата шунтирует часть крови из легочного ствола реципиента и снижает сопротивление выбросу крови из правого желудочка реципиента, уменьшая тем самым нагрузку, падающую на правый желудочек сердца реципиента во время систолы (см. рис.1).

Шунтируемая донорским сердцем и оксигенированная легкими кровью, минуя левые отделы сердца реципиента, возвращается в его большой круг кровообращения через аорту. Снижение объема крови, возвращающейся в левое предсердие реципиента, дефицит которого равен объему шунтирования, соответственно уменьшает преднагрузку, тем самым снижая как напряжение миокарда левого желудочка реципиента, развиваемое при выбросе очередной порции крови в момент систолы, так и, соответственно, потребление миокардом кислорода. Методика подключения параллельного СЛК предполагает сочетанные возможности разгрузки сердца: по сопротивлению и по объему. При этом уменьшение ударной работы правого желудочка сердца зависит от снижения средне-систолического давления в легочной артерии реципиента. При синхронизированном противопульсирующем сокращении обоих сердец эффективность разгрузки сердца реципиента возрастает.

Обсуждение

По данным Докукина с соавт., при равном объеме шунтирования крови насосом с объемом сердечного выброса нагнетание крови в систолу сердца (Т%) составило 21%, а в диастолу 36%. Следовательно, расчет разгрузки левого сердца реципиента при шунтировании крови сердцем до-

нора в режиме противопульсации можно представить следующим образом:

$$T\% = 1 - \left(1 - \frac{U_p}{\text{зор}} \cdot \frac{U_T}{U_p} \cdot 3 \left(1 - \frac{U_T}{2U_p}\right)\right) \cdot 100$$

где $T\%$ – уменьшение напряжения миокарда реципиента, %; зор – эффективный объем артериального резервуара реципиента, отражающий упруго-эластические свойства этого резервуара; U_T – ударная производительность трансплантата; U_p – ударный выброс сердца реципиента.

Основной характеристикой саморегуляции изолированного сердца является зависимость производительности желудочка от степени растяжения мышечных волокон, о чем косвенно можно судить по среднему давлению в предсердиях. Зависимость производительности желудочков Q от величины давления предсердий P_p при постоянстве сопротивления выбросу включает восходящее колено, где изменение Q прямо зависит от уровня наполняющего давления предсердий, но по достижении определенной величины этого давления его дальнейший рост не сопровождается увеличением Q (рис. 2).

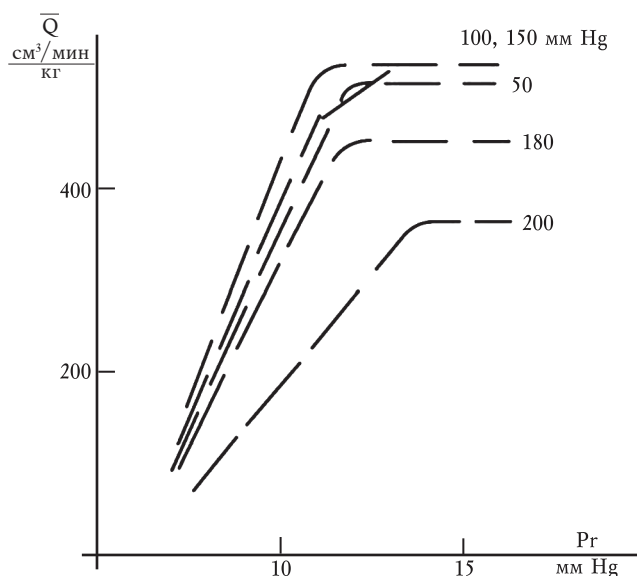


Рис. 2. Зависимость кровотока в аорте реципиента от пред- и постнагрузки

На функциональной кривой желудочка отмечается плато. Если рассмотреть эту зависимость на примере опытов С.В. Herdon, К. Sagava и др. [6, 10, 11, 12] и принять, что гетерометрический тип саморегуляции является единственным, то на уровне наполняющего давления правого предсердия (12–13 мм рт. ст. и выше) гетерометрическая саморегуляция не оказывает своего действия, то есть производительность сердца не изменяется. Тогда

регуляция работы правого желудочка осуществляется гомеометрическим и интракардиальным типами саморегуляции. В процессе работы обоих сердец (при интактном сердце реципиента) электрокардиограмма (ЭКГ) во 2-м стандартном отведении имела характерную форму с наслаивающимся комплексом ЭКГ трансплантата на комплекс ЭКГ реципиента в различные периоды без какой-либо закономерности. Это наглядно показывает, что работа сердец осуществляется в асинхронном режиме. Несмотря на увеличение среднего давления за счет максимального, такой режим ББВК увеличивает нагрузку на миокард и его напряжение. Через 30 мин наблюдения соотношение циклов сердечной деятельности во времени изменялось. Сердца донора и реципиента подстраивались к более рациональному режиму взаимодействия. Изменилась частота сокращений обоих сердец.

Заключение

Таким образом, можно предположить, что постепенная адаптация донорского сердца связана с раздражающим эффектом правого предсердия трансплантата в момент систолы сердца реципиента. Трансформация ритма возбуждения под влиянием внешних факторов имеет приспособительный характер. Среднее артериальное давление не изменилось, но произошла инверсия значений, обеспечивающих средний уровень давления в аорте. Отмечалось повышение Рад реципиента с одновременным снижением Рас. Такое перераспределение гемодинамических показателей обязано синхронной работе двух сердец с последующим сокращением в противофазу сердечных циклов. Адаптивные саморегулирующие процессы системы кровообращения сердец как реципиента, так и донора обеспечивают выход на оптимальный режим их работы.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Литература

1. Лацис Г.В. *Трансплантация сердца и комплекса сердце – легкое*: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 1989. 49 с.
2. Moore H.C., Ross N.D. Experimental auxiliary heart transplantation for left ventricular assistance // *Transplant. Proc.* 1976. V. 8. P. 41–44.
3. Демихов В.П. *Пересадка жизненно важных органов в эксперименте*. М.: Медгиз, 1960. 259 с.
4. Nasser M., Eisele R., Rotter A. New conception of heart transplantation // *Bull. Soc. Int. Chir.* 1973. V. 32, № 4–6. P. 371–372.

5. Farrar D.J., Hill J.D., Gray L.A., Pennington D.J., McBrid L.R., Pierce W.S., Pae W.E., Glenville D., Ross D., Galbraith T.A., Zumbro G.L. *Heterotopic prosthetic ventricles as a bridge to cardiac transplantation. A multicenter study in 29 patients.* // N. Engl. J. Med. 1988. V. 318, № 6. P. 333–340. doi: 10.1056/NEJM198802113180601.
6. Taguchi K., Mochizuki P.D.T., Matsumura M. *Clinical and experimental evaluation of left and biventricular bypass support* // Artif. Org. 1981. V. 5. P. 70.
7. Толпекин В.Е., Movsesov R.V., Eremin V.N., Gasanov Je.K., Koblov L.F. *Paracorporeal biventricular system of cardiac resuscitation* // ASAIO. 1983. V. 12. P. 17.
8. Шумаков Д.В. Двухэтапная трансплантация сердца // *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2001. № 3–4. С. 110–116.
9. Kadner A., Chen R.H., Adams D.H. Heterotopic heart transplantation: experimental development and clinical experience // *European Journal Cardio-Thoracic Surgery.* 2000. V. 7, № 4. P. 474–481.
10. Ratschiller T., Deutsch M.A., Calzada-Wack J., Neff F., Roesch C., Guenzinger R., Lange R., Krane M. *Heterotopic Cervical Heart Transplantation in Mice* // J. Vis. Exp. 2015. V. 102. DOI 10.3791/52907.
11. Kitahara H., Yagib H., Tajimab K., Okamoto K., Yoshitakea A., Aebaa R., Kudoa M., Kashimaa I., Kawaguchi S. Heterotopic transplantation of a decellularized and recellularized whole porcine heart // *Interactive Cardio Vascular and Thoracic Surgery.* 2016. V. 22, № 5. P. 571–579.
12. Plenter R.J., Grazia T.J. *Murine Heterotopic Heart Transplant Technique* // J. Vis. Exp. 2014. Vol. 89. doi: 10.3791/51511.

Поступила в редакцию 12.04.2016 г.

Утверждена к печати 15.05.2016 г.

Байков Александр Николаевич – д-р мед. наук, зав. ЦНИЛ СибГМУ (г. Томск).

Толпекин Владимир Евгеньевич – д-р мед. наук, профессор, академик Академии медико-технических наук РФ, заслуженный деятель науки РФ, Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова (г. Москва).

Медведев Михаил Андреевич – д-р мед. наук, профессор, академик РАН, зав. кафедрой нормальной физиологии СибГМУ (г. Томск).

Семичев Евгений Васильевич (✉) – канд. мед. наук, научный сотрудник ЦНИЛ СибГМУ (г. Томск).

Иванов Станислав Дмитриевич – студент 5-го курса педиатрического факультета СибГМУ (г. Томск).

✉ Семичев Евгений Васильевич, e-mail: evsemichev@yandex.ru

УДК 616.12-089.819.843-007.415-003.96

DOI 10.20538/1682-0363-2016-3-5-9

For citation: Baikov A.N., Tolpekin V.E., Medvedev M.A. et al. Heterotopic transplantation of heart and the regulatory mechanisms of the adaptation. *Bulletin of Siberian Medicine.* 2016; 15(3): 5–9

Heterotopic transplantation of heart and the regulatory mechanisms of the adaptation

Baikov A.N.¹, Tolpekin V.E.², Medvedev M.A.¹, Semichiev E.V.¹, Ivanov S.D.¹

¹ Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

2 Moscow Trakt, Tomsk, 634050

² Academician V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Moscow, Russian Federation,

1 Chukinskuy St., Moscow, 123182

ABSTRACT

Aim. The article describes the results of an experimental study of the adaptation mechanisms of heart and transplant (cardio-pulmonary complex, CPC) in heterotopic transplantation.

Materials and methods. CPC's from recipients (8 dogs) were transplanted in left oblique-diaphragmatic sinus of donor's (8 dogs). As a results of parallel connection transplant pre- and post-load of donor's heart

was reduces. Oxygenated blood by CPC was passed the left chambers of donor's heart and returned to the aorta. Another part from pulmonary artery shunted to the right chamber of CPC as a result decreased systolic pressure on the right ventricle of heart. During the co-working of CPC and heart was happened synchronization.

Consequently self-regulating process of circulatory system provides mechanism of adaptation in new conditions. The findings are important for understanding the effectiveness and relevance of this biological method of circulatory support.

Key words: heterotopic transplantation, circulatory support, adaptation of heart, cardiopulmonary complex

References

1. Laci G.V. *Transplantacija serdca i kompleksa serdce-leg-koe* [Transplantation of the heart and heart-lung complex. Dis. Dr.med.sci.]. Moscow, 1989. 49 p. (in Russian).
2. Moore H.C., Ross N.D. Experimental auxiliary heart transplantation for left ventricular assistance // *Transplant. Proc.* 1976. V. 8. P. 41–44.
3. Demihov V.P. *Peresadka zbiznenno vaznyh organov v jeksperimente* [Transplantation of vital organs in the experiment]. Moscow: Medgiz Publ., 1960. 259 p. (in Russian).
4. Nasser M., Eisele R., Rotter A. New conception of heart transplantation // *Bull. Soc. Int. Chir.* 1973. V. 32, № 4–6. P. 371–372.
5. Farrar D.J., Hill J.D., Gray L.A., Pennington D.J., McBrid L.R., Pierce W.S., Pae W.E., Glenville D., Ross D., Galbraith T.A., Zumbro G.L. Heterotopic prosthetic ventricles as a bridge to cardiac transplantation. A multicenter study in 29 patients. // *N. Engl. J. Med.* 1988. V. 318, № 6. P. 333–340. DOI 10.1056/NEJM198802113180601.
6. Taguchi K., Mochizuki P.D.T., Matsumura M. Clinical and experimental evaluation of left and biventricular bypass support // *Artif. Org.* 1981. V. 5. P. 70.
7. Tolpekin V.E., Movsesov R.V., Eremin V.N., Gasanov Je.K., Koblov L.F. Paracorporal biventricular system of cardiac resuscitation // *ASAIO*. 1983. V. 12. P. 17.
8. Shumakov D.V. Dvuhjetapnaja transplantacija serdca [Two-stage heart transplantation]. *Vestnik transplantologii i iskusstvennyh organov*, 2001, no. 3–4, pp. 110–116 (in Russian).
9. Kadner A., Chen R.H., Adams D.H. Heterotopic heart transplantation: experimental development and clinical experience // *European Journal Cardio-Thoracic Surgery*. 2000. V. 7, № 4. P. 474–481.
10. Ratschiller T., Deutsch M.A., Calzada-Wack J., Neff F., Roesch C., Guenzinger R., Lange R., Krane M. Heterotopic Cervical Heart Transplantation in Mice // *J. Vis. Exp.* 2015. V. 102. doi: 10.3791/52907.
11. Kitahara H., Yagib H., Tajimab K., Okamoto K., Yoshitakea A., Aebaa R., Kudoa M., Kashimaa I., Kawaguchi S. Heterotopic transplantation of a decellularized and recellularized whole porcine heart // *Interactive Cardio Vascular and Thoracic Surgery*. 2016. V. 22, № 5. P. 571–579.
12. Plenter R.J., Grazia T.J. Murine Heterotopic Heart Transplant Technique // *J. Vis. Exp.* 2014. V. 89. doi: 10.3791/51511.

Baikov Aleksandr N., MD, professor head of Central Research Laboratory, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

Tolpekin Vladimir E., MD, professor, Academician V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Moscow, Russian Federation.

Medvedev Mihail A., MD, professor, Head of Department Normal Human Physiology, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

Semichiev Evgenij V. (✉), PhD, researcher of central research laboratory, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

Ivanov Stanislav D., 5th year student, Faculty of Pediatrics, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

✉ **Semichiev Evgenij V.**, e-mail: evsemichev@yandex.r