

DOI: 10.15825/1995-1191-2018-2-61-68

РЕЗУЛЬТАТЫ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ ДЕТСКОГО ОСЕВОГО НАСОСА «ДОН-3»

Г.П. Иткин^{1, 2}, О.Ю. Дмитриева¹, А.С. Бучнев¹, А.А. Дробышев¹, А.П. Кулешов¹,
Е.А. Волкова¹, Т.А. Халилулин^{1, 3}

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

² Московский физико-технический институт, кафедра живых систем, Москва, Российская Федерация

³ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Российская Федерация

Цель. Оценка функционирования имплантируемого детского осевого насоса «ДОН-3» для обхода левого желудочка сердца в экспериментах на баранах. **Материалы и методы.** Пяти баранам в возрасте 12–18 месяцев выполнена паракорпоральная установка детского осевого насоса «ДОН-3» по схеме «левый желудочек – аорта». **Результаты.** Разработана методика и проведены 5 хронических экспериментов на баранах по оценке макета детского осевого насоса «ДОН-3». Длительность экспериментов в данной серии составляла в среднем 9 ± 5 суток. Основные показатели гемодинамики, кислотно-щелочного равновесия находились в пределах нормы. Проведенные морфологические и гистологические исследования почек, печени и легких не выявили наличия зон ишемии и тромбозов. **Заключение.** Результаты данной серии экспериментов показали удовлетворительные результаты, предполагающие проведение дальнейших исследований по разработке опытных образцов детского насоса для клинической практики.

Ключевые слова: механическая поддержка кровообращения, насосы неп пульсирующего потока, детский осевой насос, терминальная сердечная недостаточность.

RESULTS OF EXPERIMENTAL STUDIES OF THE CHILDREN'S AXIAL PUMP «DON-3»

G.P. Itkin^{1, 2}, O.Yu. Dmitrieva¹, A.S. Buchnev¹, A.A. Drobyshch¹, A.P. Kuleshov¹,
A.V. Volkova¹, T.A. Halilulin^{1, 3}

¹ V.I. Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

² Moscow Institute of Physics and Technology, Department of physics of living systems, Moscow, Russian Federation

³ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Sechenovsky University), Moscow, Russian Federation

Aim. To evaluate the functioning of an implantable pediatric axial pump «DON-3» for bypassing the left ventricle of the heart in experiments on sheep. **Materials and methods.** Five sheeps at the age of 12–18 months performed paracorporeal installation of the children's axial pump «DON-3» according to the scheme «left ventricle – aorta». **Results.** A technique was developed and 5 chronic experiments were conducted on sheep to assess the model of the children's axial pump «DON-3». The duration of the experiments in this series averaged 9 ± 5 days. The main indicators of hemodynamics, acid-base balance were within the norm. Conducted morphological and histological studies of the kidneys, liver and lungs did not reveal the presence of zones of ischemia and thromboembolism. **Conclusion.** The results of this series of experiments showed satisfactory results, suggesting further research on the development of prototypes of a pediatric pump for clinical practice.

Key words: mechanical support of blood circulation, pumps of non-pulsating flow, children's axial pump, terminal heart failure.

Для корреспонденции: Иткин Георгий Пинкусович. Адрес: 123182, Москва, ул. Щукинская, д. 1.
Тел. (499) 190-60-34. E-mail: georgeitkin@mail.ru

For correspondence: Itkin Georgiy Pinkusovich. Address: 1, Shchukinskaya st., Moscow, 123182, Russian Federation.
Tel. (499) 190-60-34. E-mail: georgeitkin@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Применение механической поддержки кровообращения (МПК) для лечения детей младшего возраста с терминальной сердечной недостаточностью (ТСН) в последнее десятилетие достигло больших успехов [1–4]. Значительный прогресс в лечении взрослых больных с ТСН был получен с применением имплантируемых насосов неппульсирующего потока (ННП) [5–6]. Однако из-за размеров лишь некоторые из них могли быть использованы у детей старшего возраста. На сегодняшний день единственной системой в мире для длительной МПК у детей младшего возраста является аппарат Excor (Berlin Heart AEG, Германия) [7–11]. Данный аппарат состоит из двух паракорпоральных пневматических искусственных желудочков сердца и мобильного пневмопривода. Однако данная система по надежности и ресурсу значительно уступает ННП, и довольно часто в клиниках сталкиваются с проблемой инсульта у детей, что, видимо, связано с тромболитическими осложнениями [12].

В связи с этим разработка систем длительного применения для детей младшего возраста на основе имплантируемых ННП является на сегодняшний день достаточно актуальной, поскольку позволяет значительно улучшить качество их жизни. Вместе с этим очевидным является то, что невозможно перенести конструкцию насоса для взрослых пациентов в уменьшенную конструкцию детского насоса за счет масштабирования, поскольку это приведет к проблемам, связанным с внутринасосной гидродинамикой. На базе ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России был создана новая конструкция осевого насоса для детей младшего возраста – «ДОН-3», которая в предварительных испытаниях *in vitro*, включая гемолизные испытания [13], продемонстрировала готовность к проведению экспериментальных исследований этой модели насоса на животных. Основными целями данных исследований явились оценка травмы форменных элементов крови и образование тромбов на поверхностях насоса, контактирующих с кровью.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В первой серии хронических экспериментов на животных был исследован детский осевой насос «ДОН-3» (рис. 1).

Основные параметры насоса: диаметр наружного корпуса 25 мм, общая длина 60 мм, масса 80 г. Расход, развиваемый насосом при скорости вращения ротора от 13 000 до 17 000 об./мин, составляет от 1 до 3 л/мин при перепаде давления 80 мм рт. ст. При таких скоростях вращения ротора потребляемая мощность на малых производительностях не превышает 4–6 Вт. Расчетная эффективность гидравлической системы находится в пределах 40%, что является высокой для осевых насосов.

В период с 2015-го по 2017 г. была проведена серия хронических экспериментов на животных. В качестве подопытных животных были выбраны бараны весом 35–50 кг возрастом 12–18 месяцев, что соответствует ребенку в возрасте 3–10 лет.

Премедикация животного проводилась в виварии внутримышечным введением атропина и димедрола в пропорции 1 : 1 по 1,0 мл на 100 кг веса.

Затем животное переводили в экспериментальный операционный блок (предоперационную), внутримышечно вводили ксилазин 0,25–0,35 мл на 10 кг веса, со стороны операционного поля тщательно удаляли шерсть (для последующей левосторонней торакотомии) и через 15–20 мин производили интубацию животного с помощью интубационной трубки диаметром 9 мм. Для ингаляционного наркоза использовали изофлюран. Мышечную релаксацию обеспечивали введением расчетных доз тракриума.

Искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) проводили с помощью наркозно-дыхательного аппарата FabiusPlus (Draeger, ФРГ) с положительным давлением на вдохе (16–20 см вод. ст.) и на выдохе (3–5 см вод. ст.) при дыхательном объеме 350–450 мл и минутной вентиляции 12–18 дыханий в минуту. Адекватность искусственного дыхания контролировали на основании исследования газового состава крови с помощью аппарата ОПТИССА-TS (OptiMedical, США).

Во время операции для коррекции объема циркулирующей крови проводили в/в инфузию коллоидных и кристаллоидных растворов.

В данной серии экспериментов насос устанавливали паракорпорально.

После фиксации на операционном столе животного в положении на правом боку выполняли левостороннюю торакотомию в 4-м межреберном промежут-

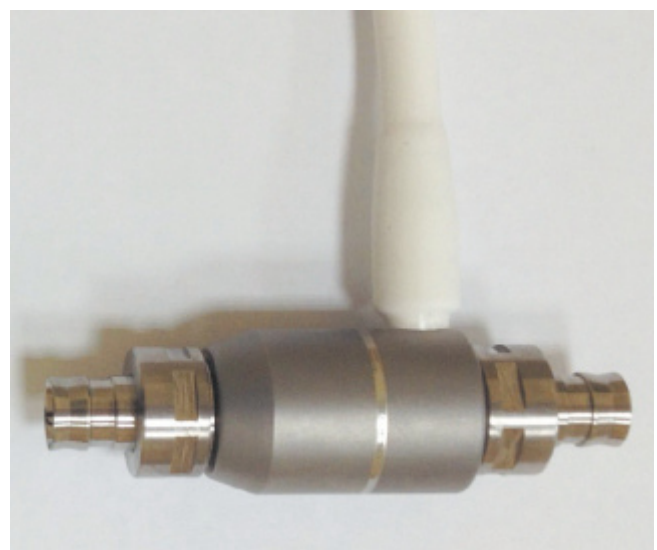


Рис. 1. Детский осевой насос «ДОН-3»

Fig. 1. Children's axial pump «DON-3»

ке с поднадкостничной резекцией 5-го ребра. Затем вскрывали перикард для доступа к верхушке левого желудочка и плевру над грудным отделом аорты.

Имплантацию насоса проводили на работающем сердце. Выходная канюля с участком сосудистого протеза подшивалась по методу «конец в бок» к грудному отделу аорты, и на канюлю накладывался зажим (рис. 2).

В области предполагаемой венстрикулотомии на верхушке левого желудочка, в бессосудистой зоне, швами пролен 3-0 на прокладках накладывали два встречных шва. Миокард перфорировали скальпелем, затем в полость левого желудочка вводили Г-образную канюлю с наложенным на нее зажимом. Канюлю надежно фиксировали ранее наложенными швами, а также дополнительным кисетным швом через прокладки (рис. 3).

Внутривенно вводили гепарин в дозе 200 ЕД на килограмм веса. Часть входной канюли заполняли кровью из левого желудочка и, проводя тщательную профилактику воздушной эмболии, соединяли с насосом. После этого с канюли снимали зажим, проводили через межреберную мышцу и выводили подкожно по направлению к хребту на расстоянии 10–15 см под углом 50–60° таким образом, чтобы участок канюли, обшитый дакроновой тканью, выходил из-под кожи на 2–3 см. На внешний участок канюли накладывали зажим и убирали проводник. Аналогичным образом проводили выходную канюлю (рис. 4).

После этого к входной и выходной канюлям подсоединяли насос, и всю систему насос-канюли заполняли физраствором со тщательным удалением воздуха (рис. 5).

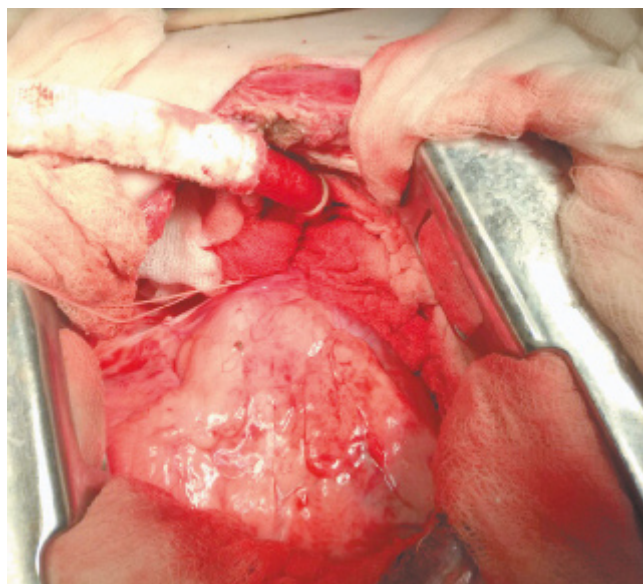


Рис. 2. Сосудистый протез, подшитый к грудному отделу аорты

Fig. 2. Vascular prosthesis, sutured to the thoracic aorta

На выходе насоса устанавливали датчик расхода Transonic (США). После этого снимали зажимы, и осуществлялся запуск насоса в работу.

Одним из важных моментов операции является включение в работу насоса, так как неправильный запуск может сопровождаться определенными осложнениями:

- попаданием в аорту плохо удаленного воздуха, как из полости насоса, так и из входной и выходной канюлей;

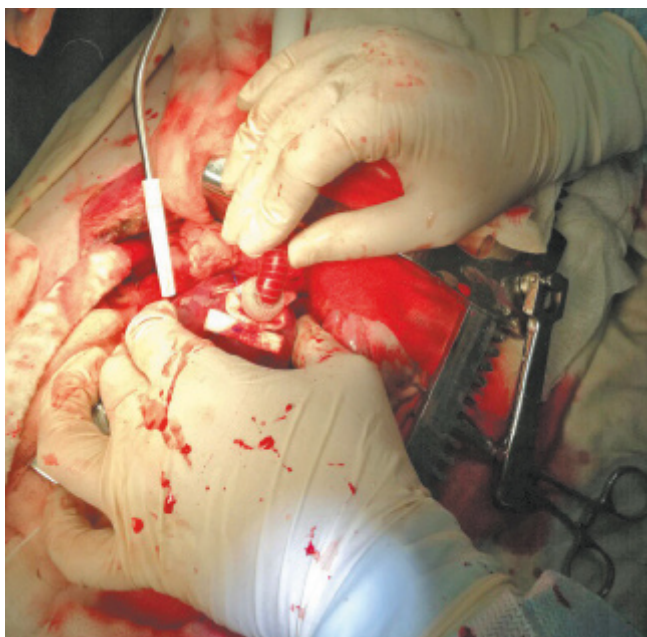
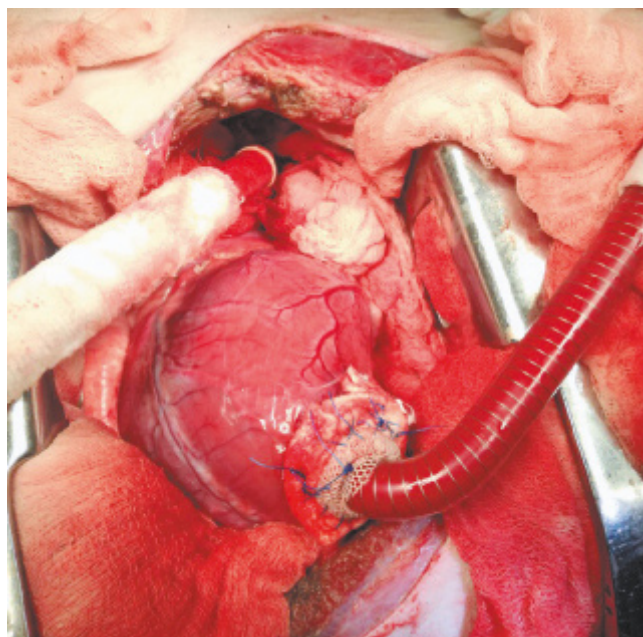


Рис. 3. Канюляция левого желудочка сердца

Fig. 3. Cannulation of the left ventricle of the heart



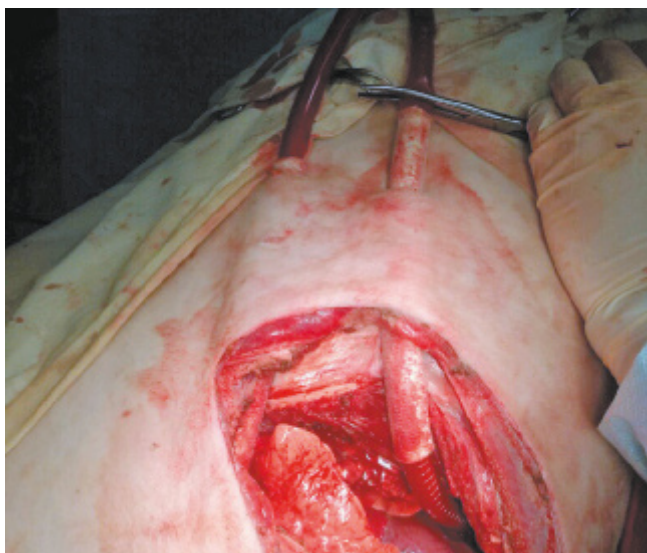


Рис. 4. Чрескожный вывод входной и выходной канюлей
 Fig. 4. Percutaneous output of the input and output cannulae

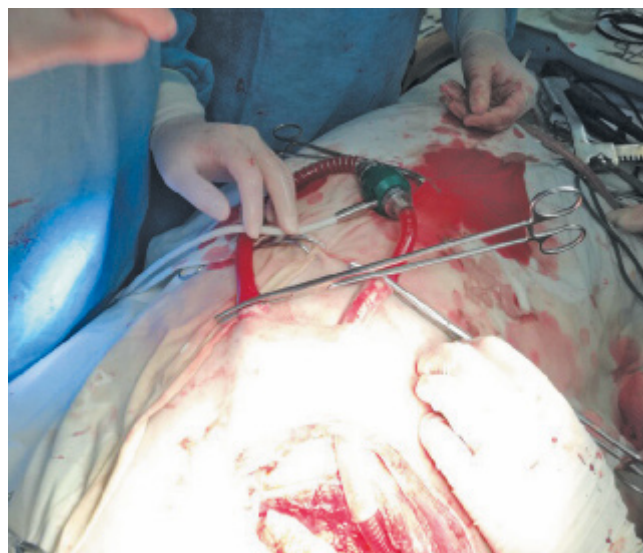


Рис. 5. Установка детского осевого насоса
 Fig. 5. Installation of the children's axial pump

– коллапсом левого предсердия (ЛП) и левого желудочка при гиповолемии или высокой исходной скорости вращения рабочего колеса (РК) насоса из-за резкого снижения давления на входе насоса.

Работа насоса начинается в условиях открытой грудной клетки с визуальной оценкой функции сердца и параметров гемодинамики. Как следует из предварительных стендовых исследований, насос запускали со скоростью вращения РК 10 000 об./мин с учетом уровня центрального венозного давления (ЦВД) и давления в ЛП, и затем постепенно повышали скорость РК до расхода крови через насос 2–3 л/мин.

После стабилизации работы насоса и выхода на адекватные уровни ЦВД и давления в ЛП проводили

окончательный гемостаз, и затем послойно ушивали грудную клетку животного с введением плеврального дренажа, кисетным швом обшивая выходы магистралей из-под кожи. Насос тщательно закрепляли на левом боку животного, затем переворачивали его на живот, и после коррекции работы насоса переводили в послеоперационную в специальную клетку (рис. 6).

В послеоперационном периоде продолжали вспомогательную ИВЛ, при этом регистрировали артериальное давление (АД), ЦВД, периодически (приблизительно каждые 2 часа) проводили забор и анализ проб крови, контролировали почасовой диурез. Гемогидробаланс в послеоперационный период при необходимости корригировали инфузией коллоидных и кристаллоидных растворов под контролем ЦВД и диуреза. Экстубацию животного проводили по показаниям после восстановления полноценного самостоятельного дыхания, ориентируясь на величину pO_2 , pCO_2 , SO_2 в артерии.

Одним из важных вопросов применения «ДОН-3» является предупреждение тромбообразования в системе насоса. В первые 2–3 суток проводили инфузию гепарина, ориентируясь на значения АСТ с помощью прибора Actalyke – MINIИ (Helena Laboratories, США), которое поддерживали в 1,5–2 раза выше исходного значения, для чего после имплантации каждые 60 минут брали пробы крови.

После стабилизации показателей свертывающей системы крови и гемодинамики животное переводили с гепарина на варфарин (1,25–2,5 мг в зависимости от МНО; поддерживали в пределах 1,8–2,5).

В течение эксперимента регистрировали следующие показатели:

- АД, ЦВД, частоту сердечных сокращений;
- показатели свертывающей системы крови;



Рис. 6. Экспериментальное животное в послеоперационном периоде после установки детского осевого насоса

Fig. 6. Experimental animal in the post-operation period after children's axial pump installation

- гематокрит; показатели КЩС; газовый состав артериальной и венозной крови;
- свободный гемоглобин плазмы;
- уровень общего креатинина, мочевины, АСТ, АЛТ;
- диурез;
- производительность насоса (Q , л/мин);
- параметры работы насоса: скорость вращения импеллера (n , об./мин); потребляемый электрический ток (I , А), питающее напряжение (U , В), потребляемая двигателем мощность ($P_{\text{пот}}$, Вт).

Во время экспериментов 2 раза в сутки производили оценку травмы форменных элементов крови

Результат испытаний оценивается как совокупность биологических и технических параметров, соответствующих физиологической норме. В процессе эксперимента производили оценку степени влияния насоса на форменные элементы крови.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Статистическую обработку результатов первой серии экспериментов на животных проводили с помощью стандартных приложений Microsoft. Было

проведено 6 экспериментов со средней продолжительностью 9 ± 5 суток. В таблице представлены данные экспериментов по хронологическим событиям, длительности экспериментов, наработки насоса, причины окончания эксперимента и результаты осмотра насоса и магистралей.

В экспериментах №№ 1, 3, 4, 5, 6 проводили плановое завершение экспериментов. Результаты показали отсутствие гемолиза.

Длительность экспериментов первой серии составила в среднем 9 суток. Скорость вращения рабочего колеса ДОН составляла $15\,000 \pm 100$ об./мин. Уровень свободного гемоглобина в плазме крови во всех экспериментах был близок к нулю. Основные гематологические показатели находились в пределах нормы. На протяжении всех экспериментов средние значения артериального давления оставались в норме (в эксперименте № 5 среднее артериальное давление составляло $94,2 \pm 7,5$ мм рт. ст.). Гипотензивная терапия не требовалась. Динамика изменения объемного расхода крови через насос связана с колебаниями значений артериального давления. При повышении среднего артериального давления, т. е. увеличения

Таблица

Результаты первой серии экспериментальных исследований
Results of the first series of experimental studies

Номер эксперимента	Длительность эксперимента, сут	Длительность наработки насоса, сут	Причина окончания	Результат осмотра
1	–	–	Эксперимент проведен с целью топографо-анатомического исследования по размещению детского насоса	Произведены замеры диаметра нисходящего отдела аорты, длина сосудистого протеза (для имплантируемого варианта «ДОН-3»), диаметр сосудистого протеза. Произведены замеры длины сердца и внутрижелудочковой угловой канюли
2	0,5	0,5	Нестабильная работа блока управления, вследствие чего неоднократные остановки работы ротора насоса	Из-за остановок насоса обнаружены посмертные тромбы и сгустки на входной и выходной канюлях
3	8,0	8,0	Остановка работы блока управления	Дефекта анастомоза сосудистого протеза не обнаружено, тромбы отсутствуют
4	7	7	Организм животного не реагировал на антикоагулянты, значение АСТ снизилось до 130 сек, что привело к остановке насоса	Тромбоз канюль из-за низкого значения АСТ
5	14	14	Плановое окончание эксперимента. Животное плохо себя чувствовало из-за низкого значения гемоглобина (менее 40 г/дл)	Дефекта анастомоза сосудистого протеза не обнаружено, во входной и выходной канюлях тромбов не обнаружено. При разборке насоса все его внутренние полости чистые, тромбоза не обнаружено
6	7	7	Плановое окончание эксперимента	При разборке насоса все его внутренние полости чистые, тромбоза не обнаружено. При вскрытии животного дефектов также не обнаружено

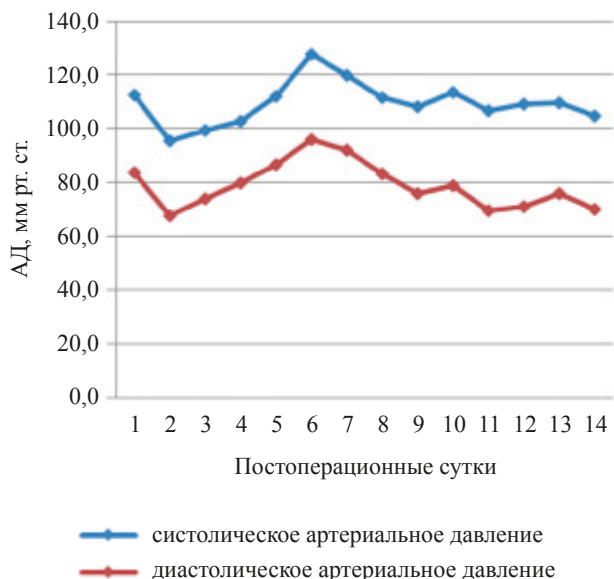


Рис. 7. Средние суточные значения систолического артериального давления у барана в эксперименте 5

Fig. 7. Mean daily values of systolic arterial pressures in a ram in experiment 5



Рис. 8. Динамика объемного расхода крови через насос, средние суточные значения в эксперименте 5

Fig. 8. Dynamics of volumetric flow of blood through the pump, average daily values in experiment 5



Рис. 10. Динамика значений креатинина

Fig. 10. Dynamics of creatinine values

постнагрузки, объемный расход крови через насос снижался, а при снижении артериального давления повышался, что соответствует характеристикам практически всех насосов непрерывного потока. Среднее значение объемного расхода крови через насос в эксперименте № 5 составило $1,5 \pm 0,3$ л/мин при скорости вращения рабочего колеса 14 000 об./мин (рис. 8).

На рис. 7–9 в качестве примера приведена динамика АД, объемного расхода крови через насос, гематологические и биохимические параметры баранов в экспериментах.

Значения гематокрита находились в пределах нормы (эксперимент № 5: Нст $28,8 \pm 5,7\%$), и не требовалась их коррекция (рис. 9).

Функцию почек и печени оценивали по уровню креатинина сыворотки и общего билирубина (рис. 10, 11). Значения оставались стабильными в пределах нормальных значений на протяжении всех экспериментов.

После окончания экспериментов проводили разборку насоса и дефектоскопию внутренних



Рис. 9. Динамика значений гематокрита

Fig. 9. Dynamics of hematocrit values



Рис. 11. Динамика значений общего билирубина

Fig. 11. Dynamics of the values of total bilirubin

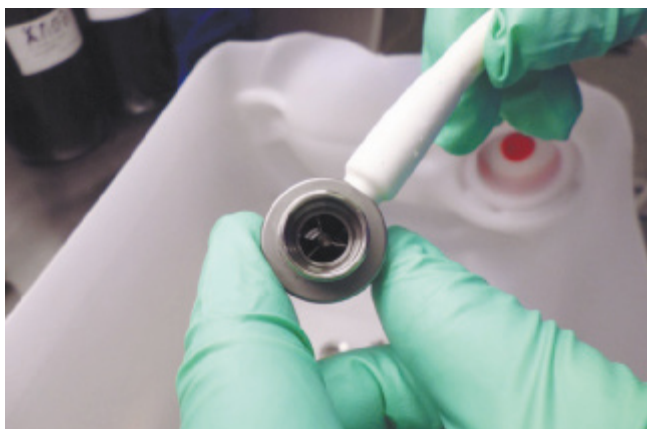


Рис. 12. Вход детского осевого насоса «ДОН-3» при разборке (отсутствие тромбов)

Fig. 12. The entrance of the children's axial pump «DON-3» at disassembly (absence of clots)



Рис. 13. Выход детского осевого насоса «ДОН-3» при разборке (отсутствие тромбов)

Fig. 13. The output of the children's axial pump «DON-3» for disassembly (absence of clots)



Рис. 14. Рабочее колесо детского осевого насоса «ДОН-3» при разборке (отсутствие тромбов)

Fig. 14. The impeller of the children's axial pump «DON-3» for disassembling (absence of clots)

поверхностей насоса. Во всех экспериментах оценивали наличие тромбов на входе и выходе и в полостях насоса. Визуальная оценка показала отсутствие тромбов в полостях насоса и на входной и выходной магистралях во всех экспериментах (рис. 12–14).

Морфологические и гистологические исследования сердца, почек, печени и легких не выявили наличия зон ишемии и тромбоэмболии. Результаты визуальной оценки внутренних поверхностей насоса и поверхностей подшипниковой пары после каждой замены насоса и в конце каждого эксперимента показали отсутствие тромбов (эксперименты 3, 4, 5, 6). Следов износа подшипниковых пар не обнаружено. Зафиксированы отказы модулей управления. В данных исследованиях мы продемонстрировали работу *in vivo* отечественного детского осевого насоса длительностью до 14 суток.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенные нами экспериментальные исследования подтверждают возможность длительной, надежной работы системы механической поддержки кровообращения на базе имплантируемого осевого насоса «ДОН-3».

Результаты первой серии хронических экспериментов показали, что детский осевой насос «ДОН-3» обладает высокой биосовместимостью, включая отсутствие гемолиза и тромбоза, и может быть рекомендован для разработки опытных образцов насоса с последующей их клинической апробацией.

Работа выполнена с привлечением средств гранта Российского научного фонда (проект 16-15-00283). 17.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. *Brancaccio G.* Ventricular assist devices as a bridge to heart transplantation or as destination therapy in pediatric patients / G. Brancaccio, S. Filippelli, G. Michielon et al. *Transplant. Proc.* 2012; 44: 2007–2012.
2. *Duncan BW.* Mechanical circulatory support in children with cardiac disease / B.W. Duncan, V. Hraska, R.A. Jonas et al. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1999; 117: 529–542.
3. *Khan A.* Mechanical circulatory assistance in pediatric patients with cardiac failure / A. Khan, A.B. Gazzaniga. *Cardiovasc. Surg.* 1996; 4: 43–49.
4. *Duncan BW.* Pediatric mechanical circulatory support in the United States: past, present, and future / B.W. Duncan. *ASAIO J.* 2006; 52: 525–529.
5. *Kirklin K.* The Fourth INTERMACS annual Report: 4,000 implants and counting / K. Kirklin, D. Naftel, R. Kormos et al. *The Journal of Heart and Lung Transplantation.* 2012; 31 (2): 117–126.
6. *Haines NM.* Comparison of two extracorporeal life support systems with pulsatile and nonpulsatile flow /

- N.M. Haines, S. Wang, J.L. Myers et al. *Artif. Organs*. 2009; 33: 958–966.
7. Roland H. Mechanical Cardiac Support in the Young with the Berlin Heart EXCOR Pulsatile Ventricular Assist Device: 15 Years Experience / H. Roland, A.-M. Vladimir, W. Yuguo et al. *Thorac. Cardiovasc. Surg. Pediatr. Card. Surg. Ann.* 2006; 9: 99–108.
 8. Hetzer R. Improvement in survival after mechanical circulatory support with pneumatic pulsatile ventricular assist devices in pediatric patients / R. Hetzer, E. Potapov, B. Stiller et al. *Ann. Thorac. Surg.* 2006; 82: 917–924.
 9. Hetzer R. Mechanical cardiac support in the young with the Berlin Heart EXCOR pulsatile ventricular assist device: 15 years' experience / R. Hetzer, V. Alexi-Meskishvili, Y. Weng et al. *Semin. Thorac. Cardiovasc. Surg. Pediatr. Card. Surg. Annu.* 2006: 99–108.
 10. Stiller B. Pneumatic pulsatile ventricular assist devices in children under 1 year of age / B. Stiller, Y. Weng, M. Hubler et al. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2005; 28: 234–239.
 11. Stiller B. Heart transplantation in children after mechanical circulatory support with pulsatile pneumatic assist device / B. Stiller, R. Hetzer, Y. Weng et al. *J. Heart. Lung. Transplant.* 2003; 22: 1201–1208.
 12. Бокерия ЛА. Применение системы вспомогательного кровообращения «Berlin Heart Excor» у пациентов с терминальной стадией сердечной недостаточности / Л.А. Бокерия, К.В. Шаталов, В.Ю. Мерзляков и др. *Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева*. 2010; 11: 106. Bokeria LA. Application of the «Berlin Heart Excor» blood circulation system in patients with terminal heart failure / L.A. Bokeria, K.V. Shatalov, V.Yu. Merzlyakov et al. *Journal Scientific Center of Cardiovascular Surgery. A.N. Bakulev*. 2010; 11: 106.
 13. Дмитриева ОЮ, Бучнев АС, Дробышев АА, Иткин ГП. Гемолизные исследования имплантируемого осевого насоса для двухэтапной трансплантации сердца у детей. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2017; 19 (1): 22–27. Dmitrieva OY. Hemolysis research of implantable axial flow pump for two-step heart transplantation in children / O.Y. Dmitrieva, A.S. Buchnev, A.A. Drobyshev, G.P. Itkin. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2017; 19 (1): 22–27. (In Russ.) DOI:10.15825/1995-1191-2017-1-22-27

Статья поступила в редакцию 16.04.2018 г.
The article was submitted to the journal on 16.04.2018