

15. Zhang F., Li C., Zhang J., Guo H. *Comparison of quantitative computed tomography analysis and single-indicator thermomodulation to measure pulmonary edema in patients with acute respiratory distress syndrome. Biomed Eng Online.* 2014; 13 <http://www.biomedical-engineering-online.com/content/13/1/30>.
16. Chiumello D., Langer T., Vecchi V., Luoni S., Colombo A., Brioni M. *Low-dose CT for quantitative analysis in acute respiratory distress syndrome. Intensive Care Med.* 2014; 40(5): 691–9.
17. Ferguson N.D., Fan E., Camporota L., Antonelli M. et al. *The Berlin definition of ARDS: an expanded rationale, justification, and supplementary material. Intensive Care Med.* 2012; 38(10): 1573–82.
18. Kokhno A.V., Parovichnikova E.N., Mikhaylova E.A., Savchenko V.G. Algorithms for the examination and treatment of patients with various forms of myelodysplastic syndromes. Proc.: VG Savchenko (eds). Collection of diagnostic and treatment protocols for diseases of the blood. Volume II (Algoritmy obsledovaniya i lecheniya bol'nyh s razlichnymi formami mielodisplasticheskikh sindromov. V kn.: Savchenko V.G. (red). *Sbornik algoritmov diagnostiki i protokolov lecheniya zabolevanij sistemy krovi. Tom II.* Practica. Moscow 2012: 83–115. (in Russian)
19. Malbouisson L.M., Prêteux F., Puybasset L., Grenier P., Coriat P., Roubey J.J. *Validation of a software designed for computed tomographic (CT) measurement of lung water. Intensive Care Med.* 2001; 27(3): 602–8.
20. Reske A.W., Reske A.P., Heine T., Spieth P.M., Rau A. *Computer tomographic assessment of lung weights in trauma patients with early post-traumatic lung dysfunction. Crit Care.* 2011; 15 <http://ccforum.com/content/15/1/R71>.
21. Chiumello D., Marino A., Brioni M., Menga F., Cigada I. et al. *Visual anatomical lung CT scan assessment of lung recruitability. Intensive Care Med.* 2013; 39 (1): 66–73.
22. Cressoni M., Gallazzi E., Chiurazzi C., Marino A. et al. *Limits of normality of quantitative thoracic computed tomography analysis. Crit Care.* 2013; 17 <http://ccforum.com/content/17/3/R93>.
23. Trotta B.M., Stolin A.V., Williams M.B., Gay S.B., Brody A.S., Altes T.A. *Characterization of the relation between CT technical parameters and accuracy of quantification of lung attenuation on quantitative chest CT. Am. J. Roentgenol.* 2007; 188 (6): 1683–90.
24. Critchley L.A., Critchley J.A. *A meta-analysis of studies using bias and precision statistics to compare cardiac output measurement techniques. J. Clin. Monit. Comput.* 1999; 15: 85–91.
25. Bland J.M., Altman D.G. *Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. Lancet.* 1986; 1: 307–10.
- \* \* \*
- \*4. Гаврилов Н.И., Белокаменская А.А. *Стереовизуализация научных и медицинских объемных данных трассировкой лучей в реальном времени. Материалы конференции ГрафиКон 2010, 20–24 сентября 2010, Санкт-Петербург. СПб. 2010. Доступно на: <http://www.multivox.ru/publish.shtml>*
- \*5. Архипов И.В., Гаврилов А.В., Галан Т.И., Камалов Ю.Р., Ким Е.Ф., Ховрин В.В., Ятченко А.М. *Первый опыт применения отечественной рабочей станции MULTIVOX 2D/3D для оценки ангиоархитектоники печени у потенциальных родственных доноров фрагментов печени. Материалы 3 Всероссийского национального конгресса лучевых диагностов и терапевтов «РАДИОЛОГИЯ–2009». Центр международной торговли 26–29 мая 2009 г. Москва. Выпуск 2009 г. 448–9. Доступно на: <http://www.multivox.ru/publish.shtml>*
- \*6. Глаголев Н.А. *Компьютерная томография в диагностике некоторых опухолевых и неопухолевых заболеваний легких и плевры. Вестник российского научного центра рентгенодиологии.* 2007; (7). Доступно на: [http://vestnik.mccr.ru/vestnik/v7/papers/glagolev\\_v7.htm](http://vestnik.mccr.ru/vestnik/v7/papers/glagolev_v7.htm)
- \*10. Морозов А.К., Огарев Е.В., Сеницкий М.А., Архипов И.В., Гаврилов А.В. *Определение объема дефекта тела позвонков с помощью цифровой станции MultiVox (экспериментальное анатомо-рентгенологическое исследование). Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. Москва. 2007; 6: 14–6.*
- \*13. Киров М.Ю., Ленькин А.И., Кузьков В.В. *Применение волюметрического мониторинга на основе транспульмональной термодилуции при кардиохирургических вмешательствах. Общая реаниматология.* 2005; 1 (6): 70–9.
- \*18. Кохно А.В., Паровичникова Е.Н., Михайлова Е.А., Савченко В.Г. *Алгоритмы обследования и лечения больных с различными формами миелодиспластических синдромов. В кн.: Савченко В.Г. (ред.). Сборник алгоритмов диагностики и протоколов лечения заболеваний системы крови. Том II. Москва. Практика. 2012: 83–115.*

Received. Поступила 18.01.15

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2015  
УДК 615.221.03:616.12-085.38].076.9

Григорьев Е.В.<sup>1,2</sup>, Торопова Я.Г.<sup>1</sup>, Плотников Г.П.<sup>1</sup>, Крутицкий С.С.<sup>1</sup>, Шукевич Д.Л.<sup>1,2</sup>, Салмин В.В.<sup>3</sup>, Головкин А.С.<sup>1</sup>

## ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ КАРДИОПРОТЕКЦИЯ ПРИ РЕПЕРFUЗИИ ИЗОЛИРОВАННОГО СЕРДЦА

<sup>1</sup>ФГБНУ НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, РФ, 650002, г. Кемерово;  
<sup>2</sup>ГБОУ ВПО Кемеровская государственная медицинская академия, РФ, 650029, г. Кемерово; <sup>3</sup>ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет, РФ, 660022, г. Красноярск

Цель – изучить сократительную функцию, степень повреждения и регионарный метаболизм миокарда на модели изолированного сердца крысы, подвергшегося кардиоплегической остановке и реперфузии в условиях защиты левосименданом. Исследование проведено на изолированных сердцах крыс Wistar (группа с использованием «Кустодиол» vs группа с использованием «Кустодиол» + «Левосимендан»), оценивали степень повреждения миокарда (по уровню маркеров миокардиального некроза), сократительную функцию миокарда (коронарный проток, ЧСС, давление в левом желудочке), динамику окислительное-восстановительных процессов при реперфузии с параллельным исследованием гистологической картины миокарда. Результаты. Установлено наличие кардиопротективного эффекта левосимендана в отношении изолированного сердца в реперфузионном периоде кардиоплегической ишемии. Данный эффект проявлялся в снижении реперфузионного выброса ферментов-маркеров повреждения миокарда, уменьшении выраженности патоморфологических изменений миокарда и снижении интенсивности свободнорадикальных реакций в миокарде. Заключение. Кардиопротекция левосименданом за счет эффекта посткондиционирования снижает выраженность процессов свободнорадикального окисления миокарда изолированного сердца, уменьшает выраженность повреждения кардиомиоцитов и сохраняет сократительную активность миокарда в процессе реперфузии.

Ключевые слова: изолированное сердце; кардиopleгия; реперфузия; левосимендан; посткондиционирование.  
Для цитирования: *Анестезиология и реаниматология.* 2015; 60(2): 12–16.

## PHARMACOLOGICAL CARDIOPROTECTION DURING REPERFUSION OF ISOLATED HEART

Grigor'ev E.V.<sup>1,2</sup>, Toropova Ya.G.<sup>1</sup>, Plotnikov G.P.<sup>1</sup>, Krutitskiy S.S.<sup>1</sup>, Shukevich D.L.<sup>1,2</sup>, Salmin V.V.<sup>3</sup>, Golovkin A.S.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Research institute of complex problems of cardiovascular diseases, 650002, Kemerovo, Russian Federation;  
<sup>2</sup>Kemerovo State Medical Academy, 650029, Kemerovo, Russian Federation; <sup>3</sup>Krasnoyarsk State Medical University, 660022, Krasnoyarsk, Russian Federation

*Purpose: To study the contractile function, the degree of damage and regional myocardial metabolism in the isolated rat heart model subjected to cardioplegic stop and reperfusion under the protection of levosimendan. Materials and Methods: The study was performed on isolated rat hearts Wistar (group using "Custodiol" vs group using "Custodiol" + "Levosimendan"). We assessed the extent of myocardial damage (in terms of markers of myocardial necrosis), the contractile function of the myocardium (coronary flow, heart rate, left ventricular pressure), the dynamics of redox processes during reperfusion with a parallel study of histology of the myocardium. Results: We found a presence of cardioprotective effect of levosimendan in respect of the isolated heart in the reperfusion period of cardioplegic ischemia. The effect related to reducing the emission of reperfusion enzyme markers of myocardial damage, reducing the severity of pathological changes in the myocardium and reducing the intensity of free radical reactions in the myocardium. Conclusions: Cardioprotection with levosimendan reduces the severity of free radical attack the isolated heart, reduces the severity of damage to cardiomyocytes and preserves the contractile activity of the myocardium during reperfusion due to the effect of postconditioning.*

**Key words:** *isolated heart; cardioplegia; reperfusion; levosimendan; postconditioning.*

**Citation:** *Anesteziologiya i reanimatologiya. 2015; 60(2): 12-16.*

**Введение.** Неизменный рост сердечно-сосудистой патологии в структуре заболеваемости населения обуславливает широкое внедрение в кардиологическую практику оперативных вмешательств на сердце в условиях искусственного кровообращения, включая трансплантацию сердца. Однако ни один из применяющихся на сегодняшний день методов противоишемической защиты миокарда не обеспечивает гарантии отсутствия негативного влияния эффектов ишемии и реперфузии. Данный факт диктует необходимость расширения арсенала мероприятий по кардиопротекции и изучения фундаментальных механизмов, лежащих в ее основе. Результаты исследований последних лет свидетельствуют о том, что в значительной степени именно условия реперфузии в отличии от ишемии определяют, сохранит ли гибернирующий миокард жизнеспособность или подвергнется некрозу в силу механизмов летального реперфузионного повреждения. Это указывает на перспективность терапевтических подходов к защите миокарда от негативного воздействия реперфузии, осуществляемых во время и после ишемии [1]. Кроме того, дополнительная защита сердца на этапе ранней реперфузии является более простым и с практической точки зрения. В качестве фармакологического посткондиционирующего агента, способного вызывать запуск кардиопротективного ответа миокарда, можно рассматривать кардиотонический препарат – сенситаizer кальция левосимендан [2, 3]. В ряде экспериментальных исследований продемонстрированы положительные эффекты кардиопротекции данным препаратом [4–6], однако преобладающее большинство этих работ представлено на моделях ишемии миокарда продолжительностью не более одного часа. Между тем, особенно с внедрением методов трансплантации сердца, в клинической практике все чаще встречается более пролонгированная кардиоплегическая ишемия.

Это определяет необходимость проведения экспериментальных исследований эффективности применения посткондиционирования левосименданом в отношении ишемических и реперфузионных повреждений миокарда в условиях продолжительной кардиоплегической ишемии.

Цель исследования – изучить кардиопротективный эффект посткондиционирования левосименданом в эксперименте на модели изолированного сердца крысы, подвергнутого четырехчасовой фармакоологической кардиоплегии и реперфузии.

**Материал и методы.** *Протокол перфузии изолированного сердца.* Исследование проводили на изолированных сердцах крыс Wistar массой тела  $350 \pm 20$  г со строгим соблюдением требований Европейской конвенции (Страсбург, 1986) по содержанию, кормлению и уходу за подопытными животными, а

также выводу их из эксперимента и последующей утилизации. Для исключения влияния сезонных колебаний на устойчивость сердца к повреждающему действию ишемии-реперфузии исследование проводилось в осенне-зимний период. Сердца извлекали у животных под этиминаловым наркозом (45 мг/кг), выделяли аорту и отделяли соединительную ткань. Затем аорту канюлировали и производили ретроградную перфузию сердца методом Langendorff [7, 8] в течение 20 мин раствором Кребса–Хензеляйта при 37°C и при давлении 80 см вод. ст. Для оксигенации перфузионного раствора и доведения его pH до уровня 7,4 проводили насыщение буферного раствора карбогеном (5% CO<sub>2</sub> и 95% O<sub>2</sub>). Затем вводили охлажденный (4°C) кардиоплегический раствор (Кустодиол, Доктор Франк Келер Хеми ГмбХ, Германия) с помощью инфузионного насоса OT-701 (Япония) с постоянной скоростью подачи (100 мл/ч, 20 капель/мл), перфузируя через коронарные артерии в течение 8 мин. На следующем этапе эксперимента моделировали кардиоплегический аррест – сердца помещали в ванночку с охлажденным (4°C) кардиоплегическим раствором (Кустодиол, 20 мл) на 240 мин. Температурный режим был выбран согласно имеющимся стандартам защиты миокарда по аналогии со стандартами искусственного кровообращения. После ишемии возобновляли перфузию оксигенированным раствором Кребса–Хензеляйта методом Langendorff. Реперфузионный период составлял 30 мин.

*Протокол фармакологического посткондиционирования.* В ходе настоящего исследования оценивали влияние на ишемизированный миокард кардиотонического препарата левосимендан (Симдакс, Орион Фарма, Финляндия). Исходный раствор препарата доводили до концентрации 0,1 мкмоль/л методом разведения раствором Кребса–Хензеляйта (аналога по ионному составу плазме крови). Концентрации препарата, достаточные для оказания протективного эффекта в отношении ишемизированного и реперфузируемого изолированного сердца, были подобраны эмпирическим путем с учетом данных, представленных в литературных источниках [9, 10]. Левосимендан вводили интракоронарно инфузионно в течение первых 8 мин реперфузионного периода (группа «левосимендан», – лсмд). В качестве группы контроля выступила группа «кустодиол» (ктд), в которой сердца перфузировались согласно вышеописанному протоколу без дополнительного фармакологического воздействия.

*Оценка уровня маркеров повреждения миокарда.* Определяли уровень следующих органоселективных маркеров повреждения миокарда в перфузате, оттекающем от изолированных сердец, на 10-й и 30-й минутах реперфузии: изофермента креатинфосфокиназы, характерного для ткани сердечной мышцы (КФК-МБ) и лактатдегидрогеназы (ЛДГ). Активность миокардиальных маркеров КФК-МБ и ЛДГ оценивали методом ферментативной кинетики и выражали в международных единицах в 1 л (МЕ/л). Определение активности проводили на автоматическом биохимическом анализаторе SAPHIRE-400 (Россия) с использованием реактивов фирмы Диакон-ДС, Россия (для ЛДГ) и DiaSys Diagnostic Systems GmbH, Germany (для КФК-МБ).

*Оценка сократительной функции.* Параметры сократительной активности изолированных сердец регистрировали в изолемическом режиме с помощью введенного в полость левого желудочка латексного баллончика, соединенного с датчиком давления, встроенного в аппарат для физиологических исследований MP36 компании Biopac Systems, Inc (США). Баллончик заполняли дистиллированной водой, объем которой был достаточным для создания конечно-диастолического давления в левом желудочке на уровне 10 мм рт. ст. Оценку сердечной

#### **Информация для контакта:**

Григорьев Евгений Валерьевич

#### **Correspondence to:**

Grigoryev Evgenii, e-mail: grigoriev@mail.ru

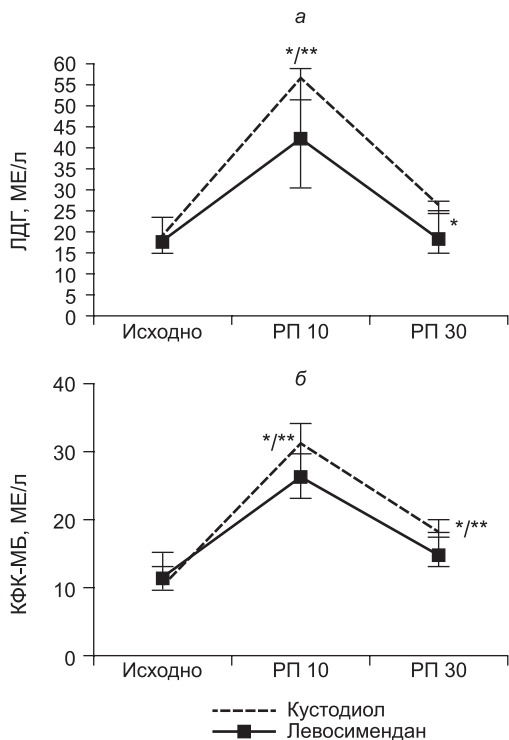


Рис. 1. Динамика уровня ЛДГ (а) и КФК-МБ (б) в перфузате, оттекающем от изолированных сердец групп кустодиол и левосимендан на различных этапах реперфузии.

Здесь и на рис. 2. Исходно – доишемический уровень; РП 10, РП 30 – минуты реперфузионного периода; \* –  $p < 0,05$  между опытными группами; \*\* –  $p < 0,05$  относительно доишемических значений.

деятельности проводили регистрацией кривой внутрижелудочкового давления. Дальнейший расчет параметров сократимости изолированного сердца осуществляли с помощью оригинальной прикладной программы BSL PRO 3.7.3 компании Biopac Systems, Inc (США). Мониторирование физиологических показателей изолированных сердец осуществляли на всем этапе реперфузионного периода. Осуществляли мониторинг частоты сердечных сокращений (ЧСС в 1 мин), давления, развиваемого левым желудочком (ДРЛЖ, мм рт. ст.) (вычисляли как разницу между систолическим и диастолическим давлением), конечно-диастолического давления (КДД, мм рт. ст.) и систолического давления (СД, мм рт. ст.).

**Оценка коронарного кровотока.** Критерием оценки коронарного кровотока изолированных сердец являлся коронарный проток (КП) – количество перфузата, протекающего через коронарные сосуды за одну минуту, мл/мин. Регистрацию КП проводили на 10-й минуте перфузии раствором Кребса–Хензеляйта (до ишемии, исходные показатели) и на 10-й и 30-й минутах реперфузионного периода.

**Оценка гистологических характеристик.** Оценка гистологической картины миокарда в обследуемых группах осуществлялась на световом микроскопе AXIO Imager.A1 (Carl Zeiss, Германия) с предварительным окрашиванием образцов гематоксилин-эозином согласно общепринятой методике. Изготовление фотографий осуществляли с помощью программного обеспечения AXIO Vision. Изучение гистологических препаратов проводили при увеличении окуляров 10x и объективов 10x, 20x и 40x.

**Оценка зоны повреждения.** Оценка размера необратимо поврежденной зоны миокарда проводилась с помощью окрашивания срезов сердца (МТТ). Данные по размерам зоны инфаркта представляли в виде отношения объема зоны инфаркта к общему объему сердца (в процентах). После завершения периода реперфузии вокруг коронарной артерии вновь затягивалась лигатура и внутривенно вводилось 0,5 мл 5% раствора синего Эванса. После визуализации границы между кровоснабжаемыми и ишемизированными отделами сердце быстро удаляли и разрезали в поперечном направлении на пять фрагментов одинаковой толщины (2 мм). Базальные и апикальные поверхности всех срезов фотографировали цифровой камерой Olympus C-4000, сопряженной с помощью микрофотографического устройства с

микроскопом МБС-10 (ЛОМО, Санкт-Петербург). Изображения срезов обрабатывали компьютерным методом, который позволяет рассчитать площадь этих двух зон. Затем, суммируя результат по всем срезам, вычисляли объем зоны необратимого повреждения по отношению к общему объему ткани.

Статистическая достоверность различий функциональных данных в каждой временной точке, а также размеры зоны инфаркта оценивалась с помощью непараметрического критерия Манна–Уитни. Все функциональные данные, а также размер инфаркта выражались в виде среднего  $\pm$  стандартного отклонения.

**Результаты исследования и их обсуждение.** Начальный период реперфузии сердец групп кустодиол и левосимендан сопровождался значительным увеличением активности ЛДГ и КФК-МБ по отношению к исходным значениям. В динамике реперфузионного периода в обеих группах наблюдалась тенденция к снижению активности данных маркеров (рис. 1). На момент окончания реперфузии на фоне кардиопротекции левосименданом уровень активности ферментов-маркеров снижался до доишемического, в то время как в группе кустодиол оставался на достоверно более высоком уровне как относительно исходных значений, так и относительно таковых в группе «левосимендан».

Динамика восстановления в реперфузионном периоде показателей сократительной активности изолированных сердец групп левосимендан и кустодиол отражена на рис. 2. На 15-й минуте реперфузии сократительная способность левого желудочка изолированных сердец обеих групп оказалась сниженной относительно доишемического уровня, о чем свидетельствовали показатели ДРЛЖ. Однако на этом этапе реперфузии в группе левосимендан данный показатель оказался достоверно выше ( $p < 0,0273$ ) относительно значений в группе кустодиол. Аналогичная тенденция наблюдалась и в отношении значения СД, которое на данном этапе реперфузии в обеих группах также не восстанавливалось до исходных значений ( $p < 0,0175$ ). Таким образом, на 15-й минуте реперфузии в группах кустодиол и левосимендан на фоне полного восстановления коронарного кровотока наблюдалось сохранение нарушений сократительной функции миокарда, что может являться свидетельством миокардиальной оглушенности – явление ступора миокарда (stunning) [11], в основе которого лежат нарушения клеточного гомеостаза кальция [12] и свободнорадикальное повреждение [13]. В данном случае вышеописанное снижение сократительной способности кардиомиоцитов в значительной степени обусловлено снижением чувствительности миофиламентов к кальцию. К окончанию реперфузионного периода на фоне кардиопротекции левосименданом данные показатели сократительной активности полностью восстанавливались до доишемического уровня, в то время как в группе кустодиол оставались на достоверно более высоком уровне как относительно исходных значений, так и относительно таковых в группе левосимендан. Динамика изменения ЧСС и конечно-диастолического давления в периоде реперфузии в исследуемых группах была одной (табл. 1).

В то же время коронарный кровоток изолированных сердец обеих групп в равной степени увеличивался относительно доишемических значений (рис. 3). К окончанию реперфузионного периода в группе кустодиол данный показатель оставался на достоверно более высоком уровне по сравнению с исходным. На фоне посткондиционирования левосименданом в динамике реперфузии коронарный кровоток снижался до уровня доишемических значений. Данный факт позволяет предположить, что в условиях четырех часовой кардиоплегии и реперфузии изолированного сердца вазодилатирующий эффект левосимендана не реализуется. В данном случае увеличение коронарного

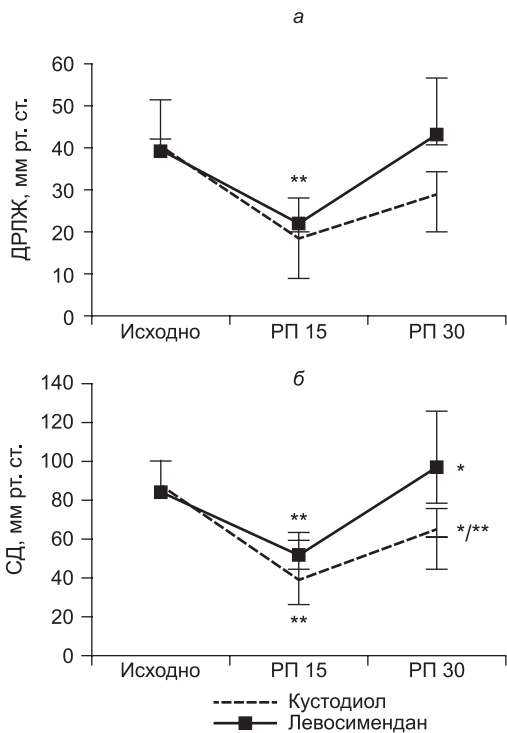


Рис. 2. Динамика восстановления в период реперфузии давления, развиваемого левым желудочком и систолического давления сердца групп кустодиол и левосимендан.

кровотока в обеих группах на начальном этапе реперфузии, возможно, обусловлено включением адаптивного механизма усиления кровообращения ишемизированной ткани. При этом с учетом ослабления реперфузионного синдрома посредством протективного влияния левосимендана необходимость в реализации данного механизма постепенно уменьшается. Известно, что основным механизмом протективного действия левосимендана является его способность повышать чувствительность сократительных белков к кальцию без увеличения потребности в кислороде [14]. Можно предположить, что полное восстановление сократительной активности изолированных сердец после четырехчасовой кардиоплегической ишемии на фоне посткондиционирования левосименданом реализуется через данный механизм [14], что в свою очередь нивелирует явление станинга. На фоне кардиопротекции

Таблица 1

**Сократительная активность миокарда в течение реперфузии**

Показатель	Группа, Ме (25%–75%)	
	Кустодиол	Левосимендан
<b>ЧСС в 1 мин</b>		
исходно	204,0 (145,0–212,0)	
РП 15	103,0 (101,0–226,0)	151,0 (127,0–184,0)*/**
РП 30	101,0 (96,0–246,0)*	107,0 (103,0–150,0)*/**
<b>КДД, мм рт. ст.</b>		
исходно	5,1 (3,9–7,2)	
РП 15	9,5 (3,0–19,3)*	4,4 (4,1–8,0)*/**
РП 30	7,0 (5,9–14,6)*	13,0 (9,5–15,2)*

Примечание. \* –  $p < 0,05$  между опытными группами, \*\* –  $p < 0,05$  относительно доишемических значений; РП 15, РП 30 – минуты реперфузионного периода; ЧСС – частота сердечных сокращений; КДД – конечно-диастолическое давление. Статистическая достоверность – непараметрический критерий Манна–Уитни.

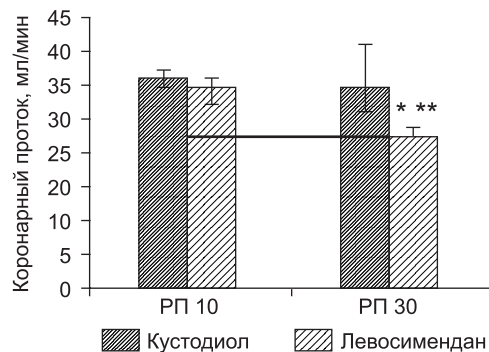


Рис. 3. Коронарный проток на этапах реперфузии в исследуемых группах.

\* –  $p < 0,05$  между опытными группами; \*\* –  $p < 0,05$  относительно доишемических значений; РП 10, РП 30 – 10 и 30 мин реперфузии, соответственно.

кустодиолом на всем этапе реперфузионного периода сохраняющаяся миокардиальная дисфункция может свидетельствовать как об ишемическом и реперфузионном повреждении кардиомиоцитов (некроз или апоптоз), так и о сохраняющейся сократительной дисфункции миокарда в отсутствие некротического повреждения (то есть состояния оглушения, или станинга).

Несмотря на существенные различия в исследуемых группах по уровням реперфузионного выброса ферментов маркеров деструкции миокарда, гистологический анализ продемонстрировал однотипность морфологических изменений и их одинаковую выраженность в образцах исследуемых групп. В гистологических образцах групп кустодиол и левосимендан отмечались следующие характерные признаки ишемического и реперфузионного повреждения миокарда: участки продольного разволокнения, поперечной фрагментации мышечных волокон, рыхлого расположения кардиомиоцитов и неравномерной окраски их цитоплазмы. Ядра кардиомиоцитов были овальной формы, часть из них были набухшими, неравномерно окрашенными. Нарушений целостности эндотелия в образцах всех исследуемых групп не наблюдалось. Необходимо отметить, что выраженность вышеописанных морфологических изменений миокарда обследуемых групп имела тенденцию к снижению в группе левосимендана.

При оценке размер зоны повреждения в группе кустодиол составил 63,3 (59,4–70,3)% от общей площади миокарда. На фоне кардиопротекции левосименданом наблюдалась статистически недостоверная тенденция к уменьшению зоны инфаркта до 56,6 (55,2–62,0)%. Отсутствие статистически достоверного инфаркт-лимитирующего эффекта посткондиционирования левосименданом может свидетельствовать о превалирующей роли ишемического повреждения над реперфузионным в формировании зоны некроза миокарда.

**Заключение**

Полученные результаты свидетельствуют о наличии кардиопротективного эффекта посткондиционирования левосименданом в отношении длительно ишемизированного миокарда в сравнении с кустодиолом. Данный эффект проявлялся в сохранности клеточного дыхания и окислительного фосфорилирования, что находило свое отражение в снижении степени реперфузионного повреждения миокарда. В конечном счете это обусловило восстановление функциональных показателей сердечной мышцы до исходных значений. Тем не менее анализ полученных результатов позволяет предположить, что при такой длительности кардиоплегической ишемии значительная доля некроза миокарда привносится именно в ишемическую стадию, что диктует необходимость расширения

спектра кардиопротективных воздействий в виде модификации кардиоплегического раствора или подключения фармакологических прекодиционирующих агентов. Вполне вероятно, что такой подход позволит обеспечить пролонгацию относительно безопасного периода ишемии с максимальным сохранением жизнеспособности миокарда и ослаблением реперфузионного синдрома.

#### REFERENCES \* ЛИТЕРАТУРА

1. Eremenko A.A., Kolpakov P.E., Babaev M.A., Revunenkov G.V., Fominykh M.V. The use of levosimendan in cardiac surgery patients with chronic heart failure. *Anesteziology i reanimatologiya*. 2010; 2: 24–7. (in Russian)
2. Shlyakhto E.V., Nifontov E.M., Galagudza M.M. Limitation of ischemic and reperfusion injury of the myocardium using pre- and postconditioning: molecular mechanisms and targets for pharmacotherapy. *Kreativnaya kardiologiya*. 2007; 2 (1):75–6. (in Russian)
3. Kolseth S.M., Rolim N.P., Salvesen O., Nordhaug D.O., Wahba A., Høydal M.A. Levosimendan improves contractility in vivo and in vitro in a rodent model of post-myocardial infarction heart failure. *Acta Physiol. (Oxf.)*. 2014; 210 (4): 865–74.
4. Leprán I., Pollesello P., Vajda S., Varró A. et al. Preconditioning effects of levosimendan in a rabbit cardiac ischemia-reperfusion model. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2006; 48 (4): 148–52.
5. Petri K., Piero P., Jouko L., Heimo H. Levosimendan increases diastolic coronary flow in isolated guinea-pig heart by opening ATP-sensitive potassium channels. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2001; 37 (4): 367–74.
6. Uberti F., Caimmi P., Molinari C., Mary D. et al. Levosimendan modulates programmed forms of cell death through KATP channels and nitric oxide. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2011; 57 (2): 246–58.
7. Minasyan S.M., Galagudza M.M., Sonin D.L., Bobrova E.A. et al. Technique of perfusion of isolated rat heart. *Regionalnoe krovoobrashchenie i mikrocirkulyatsiya*. 2010; 8 (4): 54–9. (in Russian)
8. Leprán I., Pollesello P., Vajda S., Varró A. et al. Preconditioning

effects of levosimendan in a rabbit cardiac ischemia-reperfusion model. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2006; 48 (4): 148–52.

9. Ozturk T., Gok S., Nese N. Levosimendan attenuates reperfusion injury in an isolated perfused rat heart model. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2010; 24 (4): 624–8.
10. Heusch G., Schultz R., Rahimtoola S.H. Myocardial hibernation: a delicate balance. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2005; 288: H984–99.
11. Marban E. Pathogenic role for calcium in stunning? *Cardiovasc. Drug Ther.* 1991; 5 (5): 891–3.
12. Sekili S., McCay P.B., Li X.Y., Zughuib M. et al. Direct evidence that the hydroxyl radical plays a pathogenic role in myocardial “stunning” in the conscious dog and demonstration that stunning can be markedly attenuated without subsequent adverse effect. *Circ. Res.* 1993; 73 (4): 705–23.
13. Papp Z., Édes I., Fruhwald S. Levosimendan: molecular mechanisms and clinical implications: consensus of experts on the mechanisms of action of levosimendan. *Int. J. Cardiol.* 2012; 159 (2): 82–7.
14. Papp Z., Csapo K., Pollesello P. Pharmacological mechanisms contributing to the clinical efficacy of levosimendan. *Cardiovasc. Drug Rev.* 2005; 23 (1): 71–98.

\* \* \*

- \*1. Еременко А.А., Колпаков П.Е., Бабаев М.А., Ревуненков Г.В., Фоминых М.В. Применение левосимендана у кардиохирургических больных с хронической сердечной недостаточностью. *Анестезиология и реаниматология*. 2010; 2: 24–7.
- \*2. Шляхто Е.В., Нифонтов Е.М., Галагудза М.М. Ограничение ишемического и реперфузионного повреждения миокарда с помощью пре- и посткодиционирования: молекулярные механизмы и мишени для фармакотерапии. *Креативная кардиология*. 2007; 2 (1): 75–6.
- \*7. Минасян С.М., Галагудза М.М., Сонин Д.Л., Боброва Е.А. и др. Методика перфузии изолированного сердца крысы. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2010; 8 (4): 54–9.

Received. Поступила 12.12.14

## ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ ИНФЕКЦИОННЫХ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2015  
УДК 617-001.4-06:616.24-002-0221-07

Шабанов А.К., Булава Г.В., Кислухина Е.В., Хубугтия М.Ш.

### КРИТЕРИИ ВЫСОКОГО РИСКА РАЗВИТИЯ ИНФЕКЦИОННЫХ ЛЕГОЧНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ТЯЖЕЛОЙ СОЧЕТАННОЙ ТРАВМЕ

ГБУЗ НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения, 129090, г. Москва, Россия

Цель исследования – выявление группы высокого риска развития инфекционных легочных осложнений у пострадавших с сочетанной травмой в зависимости от тяжести повреждений и величины острой кровопотери в отделениях реанимации в ранние сроки с момента травмы. Материал и методы. У 410 пострадавших с тяжелой сочетанной травмой (ТСТ) подсчитали количество инфекционных легочных осложнений (ИЛО) в зависимости от тяжести травмы и объема острой кровопотери. Тяжесть травмы оценивали по шкале ISS. С целью выявления прогностической значимости влияния тяжести травмы и объема острой кровопотери на развитие ИЛО была построена ROC-кривая. Результаты. Для оценки влияния тяжести травмы на частоту ИЛО пострадавших распределили на 2 группы: 1-я – 185 (ISS < 30) и 2-я – 225 с ISS ≥ 30. В 1-й группе длительная ИВЛ потребовалась 4 (2,2%) пациентам, пневмония развилась у 9 (4,9%), умерших не было. Во 2-й группе длительная ИВЛ проводилась у 120 (47,6%), пневмония развилась у 158 (70,2%), сепсис – у 14 (6,2%), умерли 37 (16,4%) человек. В зависимости от объема кровопотери сформированы 2 группы: группа I – 179 пациентов (кровопотеря до 2000 мл) и группа II – 231 (кровопотеря ≥ 2000 мл). Длительная ИВЛ потребовалась 14 (7,6%) пострадавшим группы I и 110 (47,6%) – группы II, пневмония развилась у 14 (7,6%) и 153 (66,2%) соответственно. У 14 пострадавших группы II развился сепсис, тогда как у пациентов группы I его не было, различалось также число умерших в ранние сроки: в группе I умерли 4 (2,2%) пострадавших, во II – 33 (14,3%). Заключение. На основании проведенного сравнительного статистического анализа установлено, что критериями, значимыми для прогноза развития ИЛО у пострадавших ТСТ, являются тяжесть повреждений по шкале ISS ≥ 30 баллов и объем острой кровопотери ≥ 2000 мл.

Ключевые слова: тяжелая сочетанная травма; острая кровопотеря; ISS; инфекционные осложнения; пневмония.

Для цитирования: *Анестезиология и реаниматология*. 2015; 60(2): 16–20.