НАРУШЕНИЕ СИСТЕМНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ, СОКРАТИМОСТИ И МЕТАБОЛИЗМА МИОКАРДА ПРИ ТЯЖЕЛОЙ ТЕРМИЧЕСКОЙ ТРАВМЕ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ И ИХ КОРРЕКЦИЯ

М. А. Гольдзон, В. Т. Долгих, А. О. Гирш

ГБОУ ВПО Омская государственная медицинская академия, Омск

Systemic Hemodynamic and Myocardial Contractile and Metabolic Impairments in Severe Thermal Injury in the Experiment and Their Correction

M. A. Goldzon, V. T. Dolgikh, A. O. Girsh

Omsk State Medical Academy, Omsk

Цель исследования — выявить в эксперименте оптимальный вариант инфузионной терапии для коррекции системной гемодинамики, сократимости и метаболизма изолированного сердца крыс в раннем периоде тяжелой термической травмы. **Материал и методы.** В эксперименте на 124 белых беспородных крысах самцах, наркотизированных нембуталом (50 мг/кг внутривентриально), изучали сократимость и метаболизм миокарда обожженных животных на препарате изолированного изоволюмически сокращающегося сердца. Термическую травму моделировали контактным способом при помощи медных пластинок, нагретых до 60°C. Время контакта кожи животного с термическим агентом 15 секунд. **Результаты.** Выявлено, что на фоне инфузионной терапии, проводимой в раннем периоде тяжелой термической травмы, улучшаются параметры системной гемодинамики, сократимости и метаболизма миокарда изолированного сердца. Наилучший эффект был получен при проведении инфузионной терапии сочетанием растворов стерофундин изотонический и венофундин, а также стерофундин изотонический и гелофузин. **Ключевые слова:** термическая травма, сердечно-сосудистая система, инфузионная терапия.

Objective: to experimentally reveal the optimal infusion therapy option for systemic hemodynamics, contractility and metabolism of the isolated rat heart in the early period of severe thermal injury. **Material and methods.** Experiments were carried out on 124 outbred albino male rats anesthetized with Nembutal (50 mg/kg intraperitoneally) to study myocardial contractility and metabolism of burnt animals, by applying an isolated isovolumically contracting heart specimen. Thermal injury was simulated by the contact method using the copper plates heated up to 60°C. Skin contact with the thermal agent lasted 15 seconds. **Results.** The parameters of systemic hemodynamics and myocardial contractility and metabolism of the isolated heart were found to be improved during infusion therapy performed in the early period of severe thermal injury. The best effect was obtained by infusion therapy combining isotonic sterofundin solution and venofundin solution, as well as isotonic sterofundin and gelofusine. **Key words:** thermal injury, cardiovascular system, infusion therapy.

При большой распространенности термической травмы [1] летальность среди обожженных больных остается значительной, достигая 82,2% при глубоких ожогах [2]. Быстрое развитие полиорганной недостаточности при ожоговой болезни обуславливают мощная болевая импульсация и сгущение крови, гипоксия, эндогенная интоксикация, активация процессов свободно-радикального окисления и стресс [3, 4]. Важнейшим патогенетическим фактором формирования полиорганной недостаточности при ожоговом шоке считается гиповолемия, обуславливающая гипоперфузию и ишемическое повреждение органов и тканей [5–7], поэтому эффективность поддержания гемодинамики обожженного в ранние сроки тяжелой термической травмы

существенно влияет на течение ожоговой болезни. При ожоговом шоке, в отличие от шоков другой этиологии, в течение первых 8 часов принята «бесколлоидная схема» инфузионной терапии [5, 8]. Однако ряд авторов указывает на целесообразность использования в инфузионной терапии коллоидных растворов [5]. На сегодняшний день в отечественной и зарубежной литературе имеется незначительное количество публикаций о программах инфузионной терапии, используемых при лечении больных с тяжелой термической травмой в течение первых суток.

Цель работы — выявить в эксперименте оптимальный вариант инфузионной терапии для коррекции системной гемодинамики, нарушений сократимости и метаболизма миокарда обожженного организма.

Адрес для корреспонденции (Correspondence to):

Гольдзон Марина Александровна (Goldzon M. A.)
E-mail: magi-net@rambler.ru

Материал и методы

Эксперименты проведены на 124 белых беспородных крысах-самцах, наркотизированных нембуталом в дозе 50

Таблица 1

Влияние инфузионной терапии на гемодинамические параметры при тяжелой термической травме ($M \pm m$)

Показатели	Серии опытов	Значения показателей на этапах исследования, мин			
		15	30	45	60
АД, мм рт. ст.	I	101,6±12,4 ^{*,**,#}	101,6±11,5 ^{*,#}	100,1±12,8 ^{*,#}	99,7±10,9 ^{*,#}
	II	66,9±3,5 ^{*,#}	64,7±5,2 [*]	59,3±5,1 [*]	55,2±5,5 [*]
	III	75,9±4,2 ^{*,**}	71,9±6,8 [*]	67,9±4,6 [*]	60,5±6,4 [*]
	IV	85,9±10,7 ^{**}	85,0±7,4 ^{**}	84,8±8,7 ^{*,#}	81,2±6,3 ^{*,**,#}
	V	82,5±6,8 ^{*,**}	78,3±7,1 ^{*,**}	77,7±6,2 ^{*,**}	76,1±6,5 ^{*,**,#}
	VI	90,0±5,4 ^{*,**,#}	88,2±8,0 ^{*,#}	88,3±6,9 ^{*,#}	87,9±8,0 ^{*,#}
	VII	93,1±7,2 ^{*,**}	92,4±7,6 ^{*,#}	90,4±9,1 ^{*,#}	90,7±7,4 ^{*,**}
	VIII	94,1±7,7 ^{*,**}	93,3±8,3 ^{*,#}	91,5±8,2 ^{*,#}	90,9±7,6 ^{*,**}
МОК, мл/мин	I	50,6±1,2 ^{*,#}	51,8±1,3 ^{*,#}	51,6±1,1 ^{*,#}	50,5±0,9 ^{*,#}
	II	33,7±1,7 [*]	32,8±1,9 [*]	32,2±2,1 [*]	31,4±1,8 [*]
	III	35,8±1,4 [*]	34,5±1,7 [*]	32,2±1,8 [*]	31,2±1,6 [*]
	IV	43,1±1,6 [*]	41,9±1,5 [*]	41,3±1,3 [*]	41,2±1,4 [*]
	V	38,9±1,9 [*]	37,7±1,7 [*]	36,9±1,5 [*]	35,1±1,6 [*]
	VI	42,7±1,4 [*]	43,9±1,4 [*]	44,7±1,1 ^{*,#}	45,7±1,3 ^{*,**,#}
	VII	45,6±1,2 ^{*,**,#}	47,4±1,1 ^{*,**,#}	47,2±1,3 ^{*,**,#}	48,1±1,2 ^{*,**,#}
	VIII	48,1±1,1 ^{*,**,#}	46,8±0,9 ^{*,**,#}	48,2±1,2 ^{*,**,#}	47,5±1,0 ^{*,**,#}

Примечание. Здесь и в табл. 2: * — $p < 0,05$ по сравнению с I серией; ** — $p < 0,05$ по сравнению со II серией; # — $p < 0,05$ по сравнению с III серией.

мг/кг массы тела внутривенно. Животных содержали при температуре воздуха 24–26°C в обычных условиях в виварии в соответствии с приказом МЗ СССР № 1179 от 10.10.1983 г., приказом МЗ РФ № 267 от 19.06.2003 и требованиями Европейской конвенции по содержанию, кормлению и уходу за подопытными животными, выводу их из эксперимента и последующей утилизации. За сутки до эксперимента проводили депиляцию участка кожи предполагаемого ожога 10% раствором сернистого натрия. Ожог II–IIIА степени площадью 20% моделировали медными пластинами толщиной 5 мм, подогретыми до температуры 60°C. Время контакта кожи с термическим агентом — 15 секунд.

Было сформировано 8 групп: I группа ($n=10$) — контрольная. Животным II–VIII групп наносили термическую травму II–IIIА степени 20% поверхности кожного покрова. Животным II группы ($n=23$) волеизъявленную поддержку не оказывали, а III–VIII групп проводилась инфузионная терапия: III ($n=18$) — 0,9% раствором хлорида натрия; IV ($n=14$) — сбалансированным кристаллоидным раствором стерофундина изотоническим; V ($n=16$) — 4% раствором модифицированного желатина — гелофузином; VI ($n=17$) — 6% раствором гидроксипропилкрахмала 130/0,42 — венофундином; VII ($n=13$) — сочетанная инфузионная терапия стерофундином и гелофузином в соотношении 1:1; VIII ($n=13$) — сочетанная инфузионная терапия стерофундином и венофундином в соотношении 1:1. Объем инфузионных сред рассчитывали по формуле:

$$V (\text{мл}) = 2 (\text{мл}) \times M (\text{кг}) \times S (\%),$$

где V — объем инфузии, мл; M — масса животного, кг; S — площадь термической травмы (%) от поверхности кожного покрова [3]. Через 1 час после нанесения ожоговой травмы извлекали сердца из грудной клетки и перфузировали по методу E. T. Fallen et al. [9]. После 20-минутной стабилизации оценивали силовые и скоростные показатели работы левого желудочка (ЛЖ) изолированного сердца. Одновременно с регистрацией давления в левом желудочке сердца забирали пробы перфузата, прошедшего через коронарное русло, для определения в нем содержания лактата и активности аспартатаминотрансферазы (АсАТ). Для оценки системной гемодинамики в течение часа после нанесения термической травмы через катетеризированную левую общую сонную артерию измеряли АД, а также осуществляли синхронную регистрацию ЭКГ (электрокардиограф «CARDIOVIT AT-1») и реограммы с ее первой производной, рассчитывая минутный объем кровообращения (МОК) в сроки 15, 30, 45 и 60 мин после ожога.

Статистическую обработку полученных данных проводили на персональном компьютере с помощью пакета программ

MSO Excel и Statistica 6 с использованием современных принципов математического анализа медико-биологических исследований и согласно современным требованиям к обработке медицинских данных [10]. Характер распределения данных проводили по статистическим критериям Шапиро-Уилки. Поскольку распределение показателей в динамическом ряду носило нормальный характер, были использованы параметрические методы с определением среднеарифметической (M) и ее стандартной ошибки (m). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

У животных, получивших термическую травму, в течение 60 мин снижались артериальное давление и МОК (табл. 1). Указанные гемодинамические показатели обожженных животных статистически значимо отличались от контрольных значений. На фоне инфузионной терапии выявленные изменения компенсировались в разной степени. АД во всех сериях животных, получавших инфузионную терапию, повышалось и в VI, VII и VIII сериях опытов достоверно отличалось от такового у обожженных животных, не получавших инфузионную терапию, либо получавших инфузии 0,9% раствором хлорида натрия.

МОК был выше в группах животных, получавших инфузионную терапию. Достоверные отличия по МОК были получены в VII и VIII сериях опытов в течение первых 60 минут от момента нанесения термической травмы по сравнению с аналогичным показателем нелеченных животных, либо получавших 0,9% раствор хлорида натрия.

При тяжелой термической травме потеря жидкости с обожженной поверхности формирует дефицит ОЦК, усугубляемый перераспределением жидкости в пользу межклеточного пространства из-за дефицита белка, возникающего вследствие термического повреждения. Прогрессирующая гиповолемия, проявляющаяся снижением артериального давления и МОК, в ран-

Таблица 2

Силовые и скоростные показатели работы ЛЖ изолированного сердца ($M \pm m$)

Группы животных	Систолическое давление ЛЖ, мм рт. ст.	Диастолическое давление ЛЖ, мм рт. ст.	Скорость сокращения ЛЖ, мм рт. ст./с	Скорость расслабления ЛЖ, мм рт. ст./с	Лактат, ммоль/мин • кг	АсАТ, МЕ/мин • кг
I (n=10)	75,9±5,2 ^{*,#}	4,0±0,3 ^{*,#}	1298±213 ^{*,#}	978±86 ^{*,#}	46±3,6 ^{*,#}	222±19,6 ^{*,#}
II (n=15)	38,3±3,1 ^{*,#}	12,0±1,1 [*]	632±71 [*]	579±64 [*]	124±9,2 ^{*,#}	476±28,5 [*]
III (n=15)	42,6±3,7 ^{*,**}	10,8±0,8 [*]	745±73 [*]	653±56 [*]	97±8,8 ^{*,**}	421±27,6 [*]
IV (n=15)	61,3±5,8 ^{*,**,#}	7,1±0,6 ^{*,**,#}	911±89 ^{**}	742±70 ^{*,**}	82±6,7 ^{*,**}	343±24,4 ^{*,**,#}
V (n=15)	51,9±3,4 ^{*,**,#}	8,3±1,1 ^{*,**}	786±74 [*]	700±67 [*]	89±7,8 ^{*,**}	378±32,1 ^{*,**}
VI (n=15)	54,7±4,2 ^{*,**,#}	7,7±0,5 ^{*,**,#}	893±79 ^{*,**}	726±66 [*]	77±6,9 ^{*,**}	335±27,4 ^{*,**}
VII (n=15)	64,7±4,9 ^{*,**}	6,1±0,4 ^{*,**}	1050±98 ^{*,**}	783±81 ^{*,**}	71±6,6 ^{*,**}	302±22,1 ^{*,**}
VIII (n=15)	70,2±6,8 ^{*,**}	4,8±0,3 ^{*,**}	1140±102 ^{*,**}	804±84 ^{**}	66±5,1 ^{*,**}	296±19,3 ^{*,**}

нем периоде ожогового шока запускает каскад компенсаторных механизмов, заключающихся в уменьшении объема сосудистого русла и усилении работы сердца, что приводит к значительной перегрузке, а значит, и повреждению миокарда.

Как было показано нами ранее [11], в остром периоде ожогового шока изменения работы миокарда проявляются снижением систолического и повышением диастолического давления ЛЖ, значительно снижается скорость сокращения и скорость расслабления миокарда левого желудочка.

В группах животных, получавших инфузионную терапию в течение часа после термической травмы, показатели систолического давления ЛЖ были ниже, а диастолического давления ЛЖ — выше, чем в группе животных, не получивших термическую травму. Однако как систолическое, так и диастолическое давление в III—VIII группах отличалось от условной нормы меньше, чем во II группе. В группе VII уровень систолического давления статистически значимо не отличается от условной нормы, а в группе VIII и уровень систолического, и уровень диастолического давления достоверно не отличались от показателей I группы.

В группах животных, получавших инфузионную терапию, также происходит снижение скорости сокращения и скорости расслабления миокарда. В группах IV, VI и VII скорость сокращения ЛЖ достоверно не отличалась от таковой в I группе, а в группе VIII статистически достоверно не отличались ни скорость сокращения, ни скорость расслабления миокарда ЛЖ.

Для оценки степени нарушений метаболизма и деструкции кардиомиоцитов изолированного сердца определяли содержание лактата и АсАТ в коронарном перфузате (табл. 2). Как было установлено ранее [11], термическая травма повышает содержание лактата и АсАТ в перфузате, прошедшем через коронарное русло. Содержание веществ достоверно отличалось от показателей контрольной группы, что свидетельствует о повышении образования молочной кислоты в связи с переходом на бескислородный путь окисления глюкозы, а также о повреждении клеточной мембраны кардиомиоцитов. На фоне инфузионной терапии уровень исследуемых веществ в перфузате, выделяемом изолированным сердцем, снижался по сравнению с показателями в

группе обожженных животных, приближаясь к показателям условной нормы.

Уровень лактата в перфузате изолированных сердец животных, получавших инфузионную терапию, был выше по сравнению с таковым интактных животных. В группах IV, VI, VII и VIII содержание лактата в перфузате изолированных сердец было достоверно меньше, чем в группах I, II и III. Уменьшение содержания лактата в перфузате свидетельствует о положительном влиянии сочетанной инфузионной терапии на процессы энергообразования в кардиомиоцитах. Поступление АсАТ в перфузат изолированных сердец обожженных животных статистически значимо превышало уровень контрольных значений. При этом в группах IV, VI, VII и VIII были выявлены статистически значимые отличия от уровня АсАТ в перфузате изолированных сердец в группах I, II и III. Таким образом, волемическая поддержка, проводимая в группах IV (стерофундин изотонический), VI (венофундин), VII (стерофундин изотонический + гелофузин в соотношении 1:1) и VIII (стерофундин изотонический + венофундин в соотношении 1:1), достоверно снижала мембранодеструкцию кардиомиоцитов.

Выводы

1. Ожоговая травма вызывает снижение АД и МОК, угнетение сократимости миокарда, проявляющееся снижением систолического и значительным повышением диастолического давления, уменьшением скорости сокращения и расслабления миокарда, а также значительным выходом лактата и аспаратаминотрансферазы в коронарный проток.

2. Инфузионная терапия коллоидными и кристаллоидными растворами, проводимая в раннем периоде тяжелой термической травмы, уменьшает гемодинамические нарушения, улучшает сократимость миокарда и ограничивает деструкцию мембран кардиомиоцитов (по данным о выходе АсАТ в коронарный проток).

3. Оптимальными вариантами инфузионной терапии в раннем периоде ожоговой травмы оказались комбинации стерофундин изотонический + венофундин, а также стерофундин изотонический + гелофузин.

Литература

1. Вазина И. Р., Бугров С. Н., Бухвалов С. А. Термическая травма: летальность, причины смерти, диагностические ошибки и ятрогенные осложнения. В кн.: Труды II съезда комбустиологов России. М.; 2008. 11–13.
2. Адмакин А. Л., Петрачков С. А. Осложнения ожоговой болезни, их причины и коррекция. В кн.: Труды II съезда комбустиологов России. М.; 2008. 97–98.
3. Парамонов Б. А., Порембский Я. О., Яблонский В. Г. Ожоги: Руководство. СПб.; 2000.
4. Николаев С. Б., Быстрова Н. А., Ляшев Ю. Д. Иммунометаболические эффекты агонистов опиоидных рецепторов при экспериментальной ожоговой травме. Курский научн.-практ. вестн. «Человек и его здоровье» 2005; 3: 16–23.
5. Кочетыгов Н. И. Ожоговая болезнь. М.: Медицина; 1973.
6. Зильбер А. П. Кровопотеря и гемотрансфузия. Преимущества и методы бескровной хирургии. Петрозаводск; 1999.
7. Батыршина А. М., Ветшева М. С. Диагностические возможности мониторинга центральной гемодинамики в торакальной онкохирургии. Общая реаниматология. 2011; VII (2): 61–65.
8. Альес В. Ф., Степанова Н. А., Гольдина О. А. и соавт. Патологические механизмы нарушений доставки, потребления и экстракции кислорода при критических состояниях. Методы их интенсивной терапии. Вестн. интенс. терапии 1998; 2: 8–12.
9. Fallen E. T., Elliott W. G., Gorlin R. Apparatus for study of ventricular function and metabolism in the isolated rat. J. Appl. Physiol. 1967; 22 (4): 836–839.
10. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных: применение пакета прикладных программ STATISTICA. М.: Медиа-Сфера; 2002.
11. Гольдзон М. А., Долгих В. Т. Влияние тяжелой термической травмы на сократимость и метаболизм сердца. Общая реаниматология 2011; VII (1): 11–14.

References

1. Vazina I. R., Bugrov S. N., Bukhvalov S. A. Thermal injury: Mortality, causes of death, diagnostic errors and iatrogenic complications. — In: Proceedings of the 2nd Congress of Combustologists of Russia. Moscow; 2008. 11–13. (In Rus.)
2. Admakin A. L., Petrachkov S. A. Complications of burn disease, their causes and correction. In: Proceedings of the 2nd Congress of Combustologists of Russia. Moscow; 2008. 97–98. (In Rus.)
3. Paramonov B. A., Poremsky Ya. O., Yablonsky V. G. Burns: A manual. Saint Petersburg; 2000. (In Rus.)
4. Nikolayev S. B., Byistrova N. A., Lyashev Yu. D. Immune and metabolic effects of opioid receptor agonists in experimental burn injury. Kursk Scientific and Practical Bulletin «Man and His Health» 2005; 3: 16–23. (In Rus.)
5. Kochetygov N. I. Burn disease. Moscow: Meditsina; 1973. (In Rus.)
6. Zilber A. P. Blood loss and hemotransfusion. The benefits and methods of bloodless surgery. Petrozavodsk; 1999. (In Rus.)
7. Batyrshina A. M., Vetsheva M. S. Diagnostic Capacity of Central Hemodynamic Monitoring at Thoracic Cancer Surgery. Obshchaya Reanimatologiya. 2011; 7 (2): 61–65. (In Rus.)
8. Al'es V. F., Stepanova N. A., Goldina O. A. et al. Pathophysiological mechanisms of impairments of oxygen delivery, consumption, and extraction in critical conditions. Methods for their intensive care. Vestn. Intens. Terapii 1998; 2: 8–12.
9. Fallen E. T., Elliott W. G., Gorlin R. Apparatus for study of ventricular function and metabolism in the isolated rat. J. Appl. Physiol. 1967; 22 (4): 836–839.
10. Rebrova O. Yu. Statistical analysis of medical data: Application of a package of applied STATISTICA programs. Moscow: MediaSfera; 2002. (In Rus.)
11. Goldzon M. A., Dolgikh V. T. Impact of severe thermal injury on cardiac contractility and metabolism. Obshchaya Reanimatologiya 2011; VII (1): 11–14. (In Rus.)

Поступила 01.12.11

2012 DIA Europe Upcoming Conferences

• 6th Annual Clinical Forum and Exhibition

8–10 October 2012 | The Hague, The Netherlands | ID 12103

• Combination Products Workshop

18 September 2012 | Basel, Switzerland | ID 12120

• 3rd Health Technology Assessment (HTA) Forum

September 2012 | Location to be confirmed | ID 12116

• Joint DIA/EFGCP Paediatric Forum

Autumn 2012 | Location to be confirmed | ID 12111

• Statistic Workshop

October 2012 | Bonn, Germany | ID 12107

• Clinical Trial Registries Conference

15–16 November 2012 | London, United Kingdom | ID 12108

• 13th Conference on European Electronic Document Management (eDM) and Exhibition

28–30 November 2012 | Munich, Germany | ID 12110

For more information and a complete listing of all DIA conferences,

please visit www.diahome.org >

click on Conferences / Meetings

Call DIA Europe on +41 61 225 51 51

or email: diaeurope@diaeurope.org