

ВЛИЯНИЕ ТЯЖЕЛОЙ ТЕРМИЧЕСКОЙ ТРАВМЫ НА СОКРАТИМОСТЬ И МЕТАБОЛИЗМ СЕРДЦА

М. А. Гольдзон, В. Т. Долгих

ГОУ ВПО Омская государственная медицинская академия Росздрав, Омск

Impact of Severe Thermal Injury on Cardiac Contractility and Metabolism

M. A. Goldzon, V. T. Dolgikh

Omsk State Medical Academy, Russian Agency for Health Care, Omsk

Цель исследования — изучить в эксперименте функционально-метаболические нарушения сердца в остром периоде тяжелой термической травмы. **Материал и методы.** Опыты проведены на 25-и белых беспородных крысах-самцах, наркотизированных нембуталом (50 мг/кг внутривнутрибрюшинно). Для моделирования термической травмы использовали медные пластины толщиной 5 мм, нагретые до 60°C. Время контакта кожи с термическим агентом 15 секунд. Сократимость и метаболизм миокарда исследовали на препарате изолированного изоволюмически сокращающегося сердца. **Результаты.** Установлено, что тяжелая термическая травма вызывает острую сердечную недостаточность, обусловленную нарушением биоэнергетики сердца, гипоксией, метаболическим ацидозом, деструкцией мембран кардиомиоцитов. **Ключевые слова:** термическая травма, сократимость и метаболизм сердца.

Objective: to experimentally study cardiac functional and metabolic disturbances in the acute period of severe thermal injury. **Material and methods.** Experiments were carried out on 25 outbred male albino rats anesthetized with Nembutal (50 mg/kg intraperitoneally). Five-mm-thick copper plates heated up to 60°C were used to simulate thermal injury. Skin contact with the thermal agent lasted 15 seconds. Myocardial contractility and metabolism were examined using the specimen of the isolated isovolumically contracted heart. **Results.** Severe thermal injury was found to induce acute heart failure caused by cardiac bioenergy impairment, hypoxia, metabolic acidosis, and cardiomyocyte membrane destruction. **Key words:** thermal injury, cardiac contractility and metabolism.

Одним из ведущих патогенетических факторов термической травмы является гиповолемия [1], которая способствует развитию недостаточности кровообращения, что нами было установлено в ранее проведенных исследованиях [2]. Наряду с экстракардиальными факторами: уменьшением объема циркулирующей крови, нарушением ее реологических свойств, ожоговой токсемией, оксидативным стрессом, метаболическим ацидозом [1, 3], немаловажную роль в развитии недостаточности кровообращения в раннем периоде после тяжелой термической травмы могут играть функционально-метаболические нарушения самого сердца. Чтобы оценить вклад поврежденного сердца в развитие недостаточности кровообращения, целесообразно провести исследования на изолированных сокращающихся сердцах, контролируя частоту их сокращений путем навязывания ритма, внутривнутрижелудочковый объем, перфузионное давление, температуру, газовый и ионный состав перфузата [4]. Выявляемые при этом нарушения сократимости и метаболизма сердца будут зави-

сеть от достаточно стойких повреждений [5], возникающих в раннем периоде после термической травмы.

Цель исследования — изучить в эксперименте функционально-метаболические нарушения сердца в остром периоде тяжелой термической травмы.

Материал и методы

Эксперименты выполнены на 25-и белых беспородных крысах-самцах массой от 200 до 220 г, наркотизированных нембуталом (50 мг/кг внутривнутрибрюшинно) с учетом «Правил проведения работ с использованием экспериментальных животных» (Приложение к приказу Министерства здравоохранения СССР от 12.08.1977 г. № 755). Проведено две серии опытов: I серия — контроль ($n=10$); у животных II серии ($n=15$) моделировался ожог IIIА степени площадью 20% кожного покрова. С этой целью использовали медные пластины толщиной 5 мм, нагретые до 60°C. Время контакта кожи с термическим агентом — 15 секунд. Через 1 час после термического ожога, когда отчетливо была выражена недостаточность кровообращения [2], извлекали сердца из грудной клетки, помещали их в охлажденный (до 2–4°C) раствор Кребса-Хензелейта, удаляли правое предсердие, лигатурой прошивали межпредсердную перегородку, создавая атриовентрикулярный блок. В полость левого желудочка вводили латексный баллончик постоянного объема, сжимая который, желудочек осуществлял изоволюмические сокращения. Сердца перфузировали ретроградно раствором Кребса-Хензелейта (рН=7,4), насыщенным карбогеном (95% O₂ и 5% CO₂) под давлением

Адрес для корреспонденции (Correspondence to):

Долгих Владимир Терентьевич
E-mail: prof_dolgih@mail.ru

**Влияние термического ожога и гипоксической перфузии на сократимость
и метаболизм изолированных сердец крыс ($M \pm m$)**

Показатель	Серия опытов	Значения показателей во время исследований		
		до гипоксии	гипоксическая перфузия	
			5-я мин	15-я мин
Систолическое давление, мм рт. ст.	К	75,9±5,2	51,2±4,7 [#]	37,7±4,2 [#]
	О	38,3±3,1 [*]	22,4±1,9 ^{**}	20,0±1,6 ^{**}
Диастолическое давление, мм рт. ст.	К	4,0±0,3	5,1±0,3 [#]	12,0±0,9 [#]
	О	12,0±1,1 [*]	17,0±1,3 ^{**}	18,0±1,6 ^{**}
Скорость сокращения, мм рт. ст./с	К	1298±213	519±46 [#]	283±16 [#]
	О	632±71 [*]	302±28 ^{**}	102±14 ^{**}
Скорость расслабления, мм рт. ст./с	К	978±86	476±51 [#]	156±13 [#]
	О	579±64 [*]	157±17 ^{**}	57±4 ^{**}
Глюкоза, нмоль/(мин·г)	К	105±7,8	119±9,3 [#]	128±9,7 [#]
	О	134±15,2	164±16,7 ^{**}	187±14,2 ^{**}
Лактат, нмоль/(мин·г)	К	46±3,6	98±7,8 [#]	128±9,9 [#]
	О	124±9,2 [*]	186±15,7 ^{**}	262±17,5 ^{**}
АсАТ, МЕ/(мин·г)	К	222±19,6	244±21,2 [#]	290±19,8 [#]
	О	476±28,5 [*]	679±54,3 ^{**}	784±62,7 ^{**}

Примечание. К — контроль ($n=10$); О — опыт ($n=15$). * — $p < 0,05$ по отношению к контролю; # — $p < 0,05$ к значениям «до гипоксии».

70 мм рт. ст. при температуре 37°C, поддерживаемую ультра-термостатом VT-8 (Россия). Сокращения сердца с частотой 120 мин⁻¹ достигались посредством подачи прямоугольных импульсов длительностью 3 мс, напряжением на 10% выше порогового с помощью электростимулятора ЭС-50-1 (Россия). Через 20 мин нормоксической перфузии регистрировали давление в левом желудочке, используя портативный монитор РМ-8000 и самописец Н338-6П, и рассчитывали систолическое (мм рт. ст.), диастолическое (мм рт. ст.) и развиваемое давление (мм рт. ст.), а также скорость сокращения (мм рт. ст./с) и скорость расслабления (мм рт. ст./с) желудочка. Одновременно с регистрацией давления брали пробы перфузата, прошедшего через коронарное русло, и определяли в нем содержание глюкозы, лактата и активность аспаратаминотрансферазы (АсАТ) с помощью реагентов фирмы «HUMAN GmbH» (Германия). Измерения в перфузате перечисленных показателей проводили на автоматическом биохимическом анализаторе «Autolab» (Италия). Затем рассчитывали потребление глюкозы и выделение лактата на 1 г сухой массы миокарда за 1 мин на 1 мм рт. ст. развиваемого давления. Потерю кардиомиоцитами АсАТ рассчитывали на 1 г сухой массы миокарда за 1 мин. Для оценки патогенетической значимости гипоксии в нарушении сократимости миокарда использовали 15-минутную гипоксическую перфузию с уменьшением напряжения кислорода в растворе Кребса-Хензеляита с 600 мм рт.ст до 150 мм рт. ст. Через 1 час после нанесения термической травмы определяли рН артериальной крови и содержание в ней глюкозы и лактата. Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью пакета программ Statistica 6. В связи с тем, что полученные результаты соответствовали нормальному распределению [6], использовали методы описательной и параметрической статистики с расчетом t -критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Как видно в табл. 1, перфузия изолированных сердец животных контрольной серии оксигенированным раствором Кребса-Хензеляита в течение 20 мин устраняла повреждения, вызывавшиеся гипоксией препаровки и подготовки изолированного сердца к перфузии, и восстанавливала систолическое и развиваемое давление, а также скоро-

сти сокращения и расслабления до значений, приводимых в литературе [7, 8].

Вместе с тем, перфузия изолированных сердец животных, получивших тяжелую термическую травму, выявила отчетливо выраженную депрессию сократительной функции, причем в большей степени оказались нарушенными процессы расслабления: систолическое давление оказалось в 2 раза ниже контрольных значений, а диастолическое давление превышало контроль в 3 раза. Это свидетельствовало об угнетении сократимости и формировании контрактур миокарда [5].

Тяжелая термическая травма повышала чувствительность сердец к гипоксии. Особенно отчетливо это проявилось в опытах с 15-минутной гипоксической перфузией сердец раствором Кребса-Хензеляита, рО₂ которого был снижен с 600 до 150 мм рт. ст. С началом относительной гипоксической перфузии развиваемое давление уменьшалось в обеих сериях экспериментов. В частности, в контрольной серии в первую минуту наблюдалось снижение развиваемого давления, но без увеличения диастолического давления, т. е. без явлений контрактурных сокращений. С 3–5-й минуты диастолическое давление начинало постепенно возрастать и через 15 минут достигало 12,0±0,9 мм рт. ст., свидетельствуя о постепенном развитии гипоксической контрактуры.

Для изолированных сердец животных, получивших термическую травму, повреждающий эффект относительной гипоксии оказался более глубоким: контрактуры, развиваясь с первых минут гипоксической перфузии, обуславливали уже на 5-й минуте перфузии трехкратное по сравнению с контролем увеличение диастолического давления в желудочке.

Термическая травма существенно нарушала и скоростные показатели сократимости миокарда левого желудочка. Так, скорость сокращения и скорость расслабления миокарда левого желудочка животных, по-

Влияние термического ожога на рН и содержание в крови лактата и глюкозы ($M \pm m$)

Серии опытов	рН крови	Лактат, ммоль/л	Глюкоза, ммоль/л
Контроль (n=10)	7,39±0,02	5,7±0,5	4,8±0,7
Опыт (n=15)	7,16±0,05*	9,2±1,3*	10,2±1,3*

Примечание. * – $p < 0,05$ по отношению к контролю.

лучивших тяжелую термическую травму, были меньше, чем в контроле на 51 и 41%, соответственно. В ходе гипоксической перфузии скоростные показатели сокращения миокарда в группе обожженных животных оставались значительно ниже, чем в контрольной группе. На 5-й минуте скорость сокращения миокарда левого желудочка обожженных животных составляла 58% от контрольных значений, а скорость расслабления миокарда – 33% от контроля. К 15-й минуте гипоксической пробы уровень скоростных показателей сократимости миокарда обожженных животных составлял всего 36% от контрольных значений.

Более значительными оказались нарушения процесса расслабления миокарда при термической травме. Уже на 5-й мин относительной гипоксической перфузии скорость расслабления уменьшилась на 70% от своего первоначального значения, а скорость сокращения – на 52%. Нарушение процесса расслабления миокарда при термической травме подтверждалось ростом диастолического давления в желудочке и значительным снижением скорости его расслабления, усугублявшееся гипоксической перфузией. Это свидетельствовало о нарушении функционирования мембранных энергозависимых насосов, в первую очередь, Са-насоса саркоплазматического ретикулула, что может сопровождаться задержкой ионов кальция в саркоплазме кардиомиоцитов и в короткий срок приводить к формированию контрактур миокарда [5, 9].

В табл. 1 представлены данные о нарушении углеводного обмена в изолированных сердцах обожженных животных. Видно, что сердца крыс, получивших термическую травму, затрачивали глюкозы на 30% больше, выделяя при этом лактата в 2,7 раза больше, чем в контроле. 15-минутная гипоксическая перфузия еще больше увеличивала потребление глюкозы и выделение лактата на 1 мм рт. ст. развиваемого давления. В известной степени это могло быть следствием деструкции мембран кардиомиоцитов под действием термического фактора, о чем свидетельствовало двукратное увеличение выхода АсАТ из кардиомиоцитов в коронарный проток. Деструкция клеточных мембран, как известно, вызывает качественные и количественные изменения в структуре фосфолипидного спектра, меняя тем самым фосфолипидное окружение мембранолокализованных ферментов, в том числе ферментов трикарбоновых кислот и транспортных АТФаз [10, 11].

Экспериментальные исследования позволяют констатировать, что тяжелая термическая травма нарушает как силовые, так и скоростные показатели работы изолированного сердца, причем в большей степени на-

рушаются процессы расслабления миокарда: возрастает диастолическое давление и снижается скорость его расслабления. Вероятно, это связано с большей затратой энергии на процессы расслабления миокарда по сравнению с процессами сокращения [12]. В условиях гипоксии, а значит и энергодефицита, и эндотоксемии, как нами было установлено ранее [2], нарушается функционирование ионных насосов, в первую очередь, Са-насоса саркоплазматического ретикулула [5], в результате чего происходит перегрузка кардиомиоцитов кальцием. Интенсивно поглощаясь митохондриями, ионы кальция разобщают окисление с фосфорилированием, о чем свидетельствует повышенное по сравнению с контролем потребление глюкозы на единицу выполняемой функции, и, как следствие, к усугублению энергодефицита.

Кроме того, избыточное содержание кальция в саркоплазме кардиомиоцитов активирует гидролитические (лизосомальные) ферменты, запуская разрушение сократительного аппарата кардиомиоцитов с последующим миоцитоллизом и контрактурными изменениями миофибрилл. Нарушение диастолической функции левого желудочка, проявляющееся увеличением диастолического давления левого желудочка и снижением скорости расслабления миокарда левого желудочка, ведет к нарастанию гипоксии, что неотвратимо усугубляет повреждение кардиомиоцитов. В условиях значительного снижения толерантности миокарда крыс к гипоксии развитие диастолической дисфункции замыкает порочный круг патогенеза сердечной недостаточности.

Важную патогенетическую значимость в формировании ожоговой кардиодепрессии играет метаболический ацидоз и активация симпатoadреналовой системы, о чем свидетельствует снижение рН до $7,16 \pm 0,05$, увеличение в 1,6 раза содержания лактата и в 2,1 раза глюкозы в сыворотке крови обожженных животных по сравнению с контролем (табл. 2). Как известно, активация симпатoadреналовой системы и увеличение содержания катехоламинов в крови сопровождается гипергликемией [5], а катехоламины в высоких концентрациях оказывают кардиотоксический эффект, проявляющийся аритмиями и снижением сократимости миокарда.

Заключение

Таким образом, тяжелая термическая травма вызывает отчетливо выраженную кардиодепрессию, выявляемую в раннем восстановительном периоде после ожога. Это проявляется снижением систолического и значительным повышением диастолического давле-

ния, уменьшением скорости сокращения и расслабления миокарда, а также снижением устойчивости миокарда к гипоксии. Важнейшими патогенетическими факторами послеожоговой кардиодепрессии являются гиповолемия, ожоговая эндотоксемия, окислительный

стресс [1, 13, 14], метаболический ацидоз, гипоксия, деструкция мембран кардиомиоцитов, сопровождающаяся ингибированием мембранолокализованных ферментов, в том числе ферментов цикла Кребса, что нарушает биоэнергетику сердца.

Литература

1. *Парамонов Б. А., Порембский Я. О., Яблонский В. Г.* Ожог. Руководство для врачей. СПб.: СпецЛит; 2000.
2. *Гольдзон М. А., Долгих В. Т., Гири А. О., Ершов А. В.* Гемодинамические и метаболические нарушения у крыс при тяжелой термической травме и их коррекция. Вестн. Уральской мед. акад. науки 2010; 2 (30): 67–69.
3. *Матвеевко А. В.* Прогнозирование исхода термических ожогов. Вестн. хирургии 2009; 168 (6): 101–104.
4. *Fallen E. L., Elliott W. C., Gorlin R.* Apparatus for study of ventricular function and metabolism in the isolated perfused rat heart. J. Appl. Physiol. 1967; 22 (4): 836–839.
5. *Долгих В. Т.* Повреждение и защита сердца при острой смертельной кровопотере. Омск: изд-во ОмГМА; 2002.
6. *Реброва О. Ю.* Статистический анализ медицинских данных: применение пакета прикладных программ STATISTICA. М.: Медиа-Сфера; 2002.
7. *Долгих В. Т., Шкунова Л. Г., Корпачева О. В.* Гипоксия как ведущий патогенетический фактор постреанимационной кардиодепрессии. Общая реаниматология 2006; II (3): 23–27.
8. *Грищенко Н. С., Долгих В. Т.* Функционально-метаболические нарушения при длительном приеме изониазида. Вестн. Уральской мед. акад. науки 2010; 1 (28): 63–66.
9. *Русаков В. В., Долгих В. Т., Чесноков В. И., Солодников Н. Н.* Роль окислительного стресса в формировании кардиодепрессии при тяжелой изолированной черепно-мозговой травме. Общая реаниматология 2009; V (1): 48–53.
10. *Алексеев А. А., Лавров В. А.* Ожоговый шок: патогенез, клиника, лечение. Росс. мед. журн. 1997; 6: 51–53.
11. *Альес В. Ф., Степанова Н. А., Гольдина О. А. и соавт.* Патофизиологические механизмы нарушений доставки, потребления и экстракции кислорода при критических состояниях. Методы их интенсивной терапии. Вестн. интенс. терапии 1998; 2: 8–12.
12. *Меерсон Ф. З.* Патогенез и предупреждение стрессорных и ишемических повреждений сердца. М.: Медицина; 1984.
13. *Кочетыгов Н. И.* Ожоговая болезнь. М.: Медицина; 1973.
14. *Шень Н. П., Егоров В. М., Брезгин Ф. Н.* Инфузионная терапия ожогового шока у детей. Анестезиология и реаниматология 2006; 1: 43–45.

Поступила 16.11.10

23 марта 2011 года в ГКГ МВД России состоится тринадцатая юбилейная конференция **«Диагностика и лечение нарушений регуляции сердечно-сосудистой системы»**. Публикация статей бесплатная. Правила оформления статей, а также подробности о порядке заявления докладов можно найти на сайте **www.medass.ru** (кнопка — «Ближайшая конференция»).

Оргкомитет конференции