

Е. И. Чазов, М. Л. Семеновский, В. Н. Смирнов,  
В. И. Шумаков, В. А. Сакс, В. Г. Шаров, Г. М. Могилевский,  
В. В. Северин, А. В. Асмоловский, Л. А. Махотина

## МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ И БИОХИМИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ЭФФЕКТИВНОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ ФОСФОКРЕАТИНА (НЕОТОНА) ПРИ ИНТРАОПЕРАЦИОННОЙ ЗАЩИТЕ МИОКАРДА

Данные об успешном применении в условиях эксперимента с целью быстрой остановки сердца первого кардиоплегического раствора, изготовленного на основе цитрата калия, были опубликованы в 1955 г. [21]. Однако применять кардиоплегические растворы в клинике стали гораздо позже [18]. В настоящее время разные кардиоплегические растворы в сочетании с гипотермией широко используются для эффективной защиты миокарда при операциях на сердце.

Несмотря на значительные успехи, достигнутые в результате применения химической кардиopleгии, еще существует риск возникновения осложнений, связанных с ишемическими повреждениями остановленного сердца и эффектами реперфузии, которые выявляются после снятия зажима с аорты [20]. Поэтому поиск наиболее приемлемого состава кардиоплегических растворов идет во всех ведущих клиниках мира. В хирургической практике применяют большое разнообразие кардиоплегических растворов, подразделяемых на следующие две большие группы: первая — кристаллоидные, приготовленные на чисто химической основе, и вторая — кровяные, приготовленные на основе крови. Кровяные растворы по некоторым данным имеют свои преимущества перед кристаллоидными [19].

В настоящем сообщении представлены материалы, посвященные опыту работы с кровяными кардиоплегическими растворами в обычной модификации и с добавлением нового кардиопротекторного агента фосфокреатина при протезировании клапанов сердца. Выбор фосфокреатина в качестве добавки основывается на положительных результатах выполненных ранее экспериментальных исследований, посвященных его защитному влиянию на ишемизированный миокард [12—15, 22] и полной безвредности этого препарата для человека, доказанной результатами длительного его применения [6, 10, 15]. Введение принципиально нового лекарственного вещества в кардиоплегические растворы обусловлено также тем, что практически все варианты улучшения их солевого состава уже исчерпаны [9], а применение добавок в виде препаратов-антагонистов Са или стабилизаторов мембран не привели к резкому улучшению качества противоишемической защиты сердца.

### Методика

*Клинический материал.* В клинике выполнено 29 различных операций при приобретенных пороках сердца. Для замены клапанов в любой позиции использовали шаровые протезы, у двух больных применяли биопротезы, у трех — митральный клапан с наклонным диском. Характер оперативного вмешательства и клапанного поражения представлены в табл. 1.



По тяжести состояния III (по Нью-Йоркской классификации) функциональный класс отмечен у семи больных, IV — у 22 больных. Кальциноз клапанов выявлен у семи больных, мерцательная аритмия — у 15 больных (до операции). Повторное оперативное вмешательство выполнено у двух больных. Возраст пациентов составлял от 20 до 51 г. (в среднем — 36 лет). У 22 больных пороки сердца имели ревматическую этиологию; у семи — были результатом инфекционного эндокардита. Операции у больных последней группы производили по жизненным показаниям во время активной фазы процесса с прогрессированием недостаточности кровообращения или на фоне неконтролируемой инфекции. Все операции производились в условиях умеренной гипотермии ( $26-28^{\circ}\text{C}$ ) с

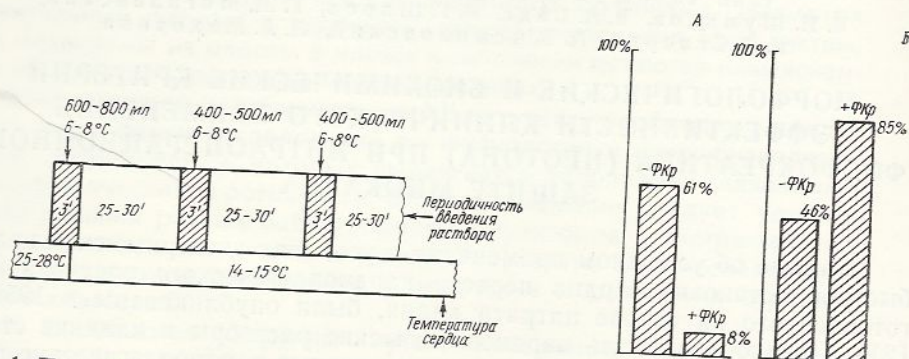


Рис. 1. Протокол кардиоплегической защиты сердца, использованной при операциях по поводу протезирования клапанов.

Указаны время введения, объем и температура кардиоплегического раствора, регистрируемая температура сердца.

Рис. 2. Уменьшение частоты случаев применения принудительной дефибрилляции сердца (А) и увеличение частоты восстановления синусового ритма (Б) при использовании фосфокреатина (ФКр) в составе кардиоплегического раствора.

По вертикали: А — частота применения дефибрилляции; Б — частота восстановления синусового ритма через 30 мин после снятия зажима с аорты.

использованием аппарата «Jамdго» при объемной скорости перфузии л/мин·м<sup>2</sup> 2,1—2,4. Длительность пережатия аорты колебалась в пределах 42—138 мин (в среднем 79 мин). Защита миокарда осуществлялась с помощью фармакохолодовой кардиopleгии на основе крови с применением наружного охлаждения сердца. Кардиоплегический раствор готовили непосредственно перед операцией (состав растворов указан в табл. 2), оксиге-

Таблица 1. Пороки сердца и виды операций

| Порок                              | Число пациентов | Вид операций                                                                                           |
|------------------------------------|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Аортальный                         | 7               | Протезирование аортального клапана                                                                     |
| Митральный                         | 10              | Протезирование митрального клапана                                                                     |
| Митрально-аортальный               | 4               | Протезирование митрального и аортального клапанов                                                      |
|                                    | 2               | Протезирование аортального клапана и митральная комиссуротомия                                         |
| Митрально-трикуспидальный          | 1               | Протезирование митрального и трикуспидального клапанов                                                 |
|                                    | 2               | Протезирование митрального клапана с аннулопластикой трикуспидального клапана                          |
| Тривальвулярный                    | 2               | Протезирование митрального и аортального клапанов с пластикой трикуспидального клапана                 |
| Аневризма восходящего отдела аорты | 1               | Протезирование аортального клапана восходящего отдела аорты с реимплантацией устьев коронарных артерий |



нировали, охлаждали до 6—8 °С в кардиоплегической приставке «Sarnas» и вводили отдельно по 600—800 мл в коронарные артерии или в корень аорты сразу же после ее пережатия, а затем каждые 25—30 мин по 400—500 мл под давлением 40—50 мм рт. ст. (53,32 гПа — 66,65 гПа) (рис. 1). Температуру различных отделов миокарда измеряли иглой термистера отдельно со стороны эпикарда и эндокарда, она колебалась от 14 до 20 °С. Во время операции производили запись ЭКГ в стандартных отведениях, после операции регистрировали левопредсердное и левожелудочковое давление. В 16 наблюдениях в качестве фармакологической добавки кардиоплегического раствора использовали фосфокреатин (неотон, фирмы «Schiapparelli», Италия), конечная концентрация которого составляла 8—10 ммоль/л. При этом электролитный состав, осмолярность и pH сохранялись на прежнем уровне (табл. 2).

Больных (16 человек, см. табл. 1) первой группы оперировали с применением кровяного кардиоплегического раствора в стандартном исполнении с добавлением фосфокреатина. При оперировании больных (13 человек, см. табл. 2) второй (контрольной группы) в кровяной кардиоплегический раствор фосфокреатин не добавляли. По характеру патологии, тяжести состояния и продолжительности внутрисердечного этапа операции больные этих групп не отличались между собой.

**Т а б л и ц а 2. Состав использованных кардиоплегических растворов \*** (указаны конечные концентрации)

| Компонент раствора         | Группа больных            |                            |
|----------------------------|---------------------------|----------------------------|
|                            | первая (с фосфокреатином) | вторая (без фосфокреатина) |
| K <sup>+</sup> , ммоль/л   | 20—25                     | 20—25                      |
| Na <sup>+</sup> , ммоль/л  | 50                        | —                          |
| Ca <sup>2+</sup> , ммоль/л | 0,75—1,0                  | 0,75—1,0                   |
| Ht, %                      | 10—12                     | 10—12                      |
| Hv, %                      | 3,5—4                     | 3,5—4                      |
| pH                         | 7,9—8,0                   | 7,9—8,0                    |
| Осмолярность, мосм         | 340—360                   | 340—360                    |
| Na <sub>2</sub> ФКр, мМ    | 8—10                      | —                          |

\* Растворы готовили смешиванием 1 л кристаллоидного раствора соответствующего состава с 500 мл крови с добавлением 5000 ед. гепарина

**Биохимическо-морфологический анализ.** Кусочки миокарда для биохимического и электронно-микроскопического исследований иссекали с помощью специальных ножниц из передней стенки правого желудочка (субэпикардиальной области) непосредственно перед наложением зажима на аорту, после первой пlegии, непосредственно перед снятием и через 30 мин после снятия зажима с аорты — т. е. после восстановления сердечной деятельности. Иссеченные кусочки в течение 2—3 с замораживали в жидком азоте с помощью щипцов Воленбергера и (для определения в ткани креатина, АТФ и фосфокреатина) обрабатывали по стандартным методам, описанным ранее [1, 2]. Образцы миокарда для электронно-микроскопического исследования отмывали от крови в охлажденном на льду изотоническом оксигенированном растворе хлористого калия, фиксировали 3,5 %-ным глутаровым альдегидом, приготовленным на фосфатном буфере (0,1 М; pH 7,4), постфиксировали 1 %-ным раствором осмиевой кислоты, приготовленным на фосфатном буфере (0,1 М; pH 7,4), обезжизивали в растворе спирта возрастающей концентрации и погружали в смесь эпон — аралдит. Часть этих же кусочков миокарда фиксировали коллоидным лантаном для определения ранних дефектов в сарколеммах кардиомиоцитов [5]. Ультратонкие срезы изготавливали на ультратоме OM-U3 (Австрия) и изучали с помощью электронных микроскопов EM-100B и JEM-100CX (Япония).

## Результаты

**Клинические наблюдения.** Оценивая адекватность защиты миокарда, в указанных группах больных принимали во внимание характер восстановления сердечной деятельности после возобновления коронарного кровотока, скорость стабилизации гемодинамики, ЭКГ, а также



необходимость применения инотропных препаратов и антиаритмических средств.

У больных контрольной группы и группы, оперированных с применением фосфокреатина, различия обнаруживались на стадии восстановления сердечной деятельности непосредственно после снятия зажима с аорты. Так, для восстановления сердечной деятельности у больных контрольной группы однократная или повторная дефибрилляция потребовалась в 8 случаях из 13, в группе с использованием неотона — в одном из 16. Наглядно эти наблюдения суммированы на рис. 2, А. У большинства больных восстановление сердечной деятельности проходило через нарушения атриовентрикулярной и внутрижелудочковой проводимости (полная поперечная блокада, блокада ножек пучка Гиса, узловой ритм и т. д.). Однако в серии с неотоном явления нарушений проводимости быстро купировались. Кроме того, у больных этой группы значительно чаще восстанавливался синусовый ритм (рис. 2, Б), что наблюдалось даже в случаях с дооперационной мерцательной аритмией и кардиомегалией (восстановление отмечено у 5 больных из 9 с мерцательной аритмией). У группы больных, оперированных с использованием неотона, средняя продолжительность периода стабилизации кровообращения и электрокардиограммы после снятия зажима с аорты была существенно короче и составляла в среднем 16 мин по сравнению с контрольной группой, где это время в среднем составляло 27 мин. Кроме того, для поддержания гемодинамики у половины больных второй группы применяли микродозы катехоламинов. На этапе восстановления сердечной деятельности в первой группе (с применением неотона) этого не требовалось.

Из 29 оперированных больных в клинике по причине, не связанной с защитой миокарда, на 12-й день после операции, умер один пациент, больной септическим эндокардитом с поражением митрального и аортального клапанов на фоне резко выраженной недостаточности кровообращения. Операцию проводили неотложно по витальным показаниям. При аутопсии был обнаружен пионефроз, что обусловило развитие почечной недостаточности.

*Морфологические наблюдения.* В дополнение к достаточно благоприятной клинической картине, выявленной при использовании неотона при кардиоплегии, с целью более объективной оценки его действия были проведены морфологический и биохимический анализы ткани, взятой из правого желудочка сердца у оперированных больных.

Электронно-микроскопические исследования контрольного миокарда, взятого перед наложением зажима на аорту, показали очень большое разнообразие изменений ультраструктуры кардиомиоцитов как пластического, так и альтеративного характера. Эти изменения сильно варьировали не только в зависимости от состояния пациента, но и вследствие выраженной мозаики изменений в пределах одного и того же миокарда. Это обстоятельство сделало весьма проблематичным использование для выявления эффекта фосфокреатина так называемого полуколичественного метода оценки электронограмм, предложенного и продемонстрированного на экспериментальном материале [23]. Ряд авторов для оценки эффективности кардиоплегии в условиях клиники использовали оценочные тесты состояния ультраструктуры митохондрий, не принимая во внимание клетку как таковую [8, 11]. Последующее изучение настоящего материала убедительно показало, что и такой подход не приносил достоверной информации в условиях нашего исследования. Митохондрии могли претерпевать совершенно различные изменения в процессе интраоперационной ишемии и выраженность таких изменений зачастую не соответствовала ни тяжести состояния больного, ни результатам биохимического анализа и, по-видимому, определялась лишь исходным состоянием данной конкретной клетки, а в условиях значительных изменений уже в контрольном материале было практически невозможно по одним митохондриям объективно оценить эффективность того или иного кардиоплегического раствора.



Таким образом, в идеале был необходим такой однозначный оценочный тест ультраструктурного повреждения кардиомиоцита, который бы в меньшей мере зависел от исходного состояния клетки и четко бы реагировал на качество кардиоплегии. В настоящем исследовании предпринята попытка в качестве такого теста применить визуализацию ранних дефектов в сарколемме с помощью коллоидного лантана. Ранее было показано, что на стадии обратимых ишемических повреждений сократительных кардиомиоцитов их плазмолемма остается непроницаемой для частиц коллоидного лантана диаметром 2 нм, а эти частицы проникают в ишемизированные клетки лишь при реперфузии или реинкубации [4], когда создаются условия для перегрузки клеток кальцием [16]. Следовательно, сохранность сарколеммы в условиях интраоперационной ишемии при периодических инфузиях будет целиком зависеть от качества кардиоплегического раствора.

Исследование контрольного миокарда, взятого перед пережатием аорты и зафиксированного с коллоидным лантаном, показало, что в 11 случаях из 25 частицы коллоида проникали через поврежденную плазмолемму в саркоплазму многих сократительных клеток, локализуясь в основном на внешней поверхности мембраны митохондрий (рис. 3, б). В остальных случаях практически весь коллоидный лантан оседал лишь в межклеточном пространстве (рис. 3, а). Генерализованное повреждение плазмолеммы кардиомиоцитов наблюдалось лишь у больных с наиболее тяжелой формой заболевания, что соответствует полученным ранее результатам электронно-микроскопического анализа миокарда в зависимости от тяжести поражения в условиях эксперимента [4, 5].

На высоте развития ишемии, т. е. в образцах, взятых непосредственно перед снятием зажима с аорты, ультраструктура кардиомиоцитов при рутинной обработке материала почти не отличалась от ультраструктуры клеток контрольного материала, и это не зависело от применяемого кардиоплегического раствора или меры тяжести поражения контрольного миокарда. В то же время применение метода с использованием коллоидного лантана позволило выявить некоторые различия, связанные с модификацией кардиоплегического раствора. Так, в группе больных, оперированных с применением кардиоплегии с фосфокреатином при генерализованном поражении сарколемм клеток, в контрольном материале коллоидный лантан на высоте ишемии проникал лишь в те сократительные кардиомиоциты, где наблюдалась резко выраженная везикуляция и фрагментация элементов саркоплазматического ретикулума (СПР), в то время как сарколеммы малоизмененных клеток становились непроницаемыми для коллоидных частиц (рис. 3, г). При применении стандартного кардиоплегического раствора и при тех же исходных характеристиках ультраструктуры миокарда генерализованное повреждение сарколемм на высоте ишемии сохранялось (рис. 3, в).

Эффект применяемой нами модификации кардиоплегического раствора на основе крови с добавлением неотона наиболее заметен через 30 мин после снятия зажима с аорты. Добавление фосфокреатина в кардиоплегический раствор почти полностью предотвращало повреждение плазмолемм кардиомиоцитов в ранние сроки после снятия зажима с аорты (рис. 3, е), в то время как при стандартной кардиоплегии динамика изменений пограничных мембран кардиомиоцитов почти всегда была направлена в сторону ухудшения (рис. 3, д).

Для большей объективизации данных морфологического исследования у шести больных (по три больных из каждой группы), у которых уже в контрольном материале наблюдалось генерализованное повреждение мембран кардиомиоцитов, был подсчитан процент клеток, содержащих в своей саркоплазме коллоидный лантан. При подсчете принимали во внимание только те клетки, которые не имели явно выраженных необратимых ишемических ультраструктурных сдвигов, таких, например, как электронно-плотные включения в матриксе митохондрий



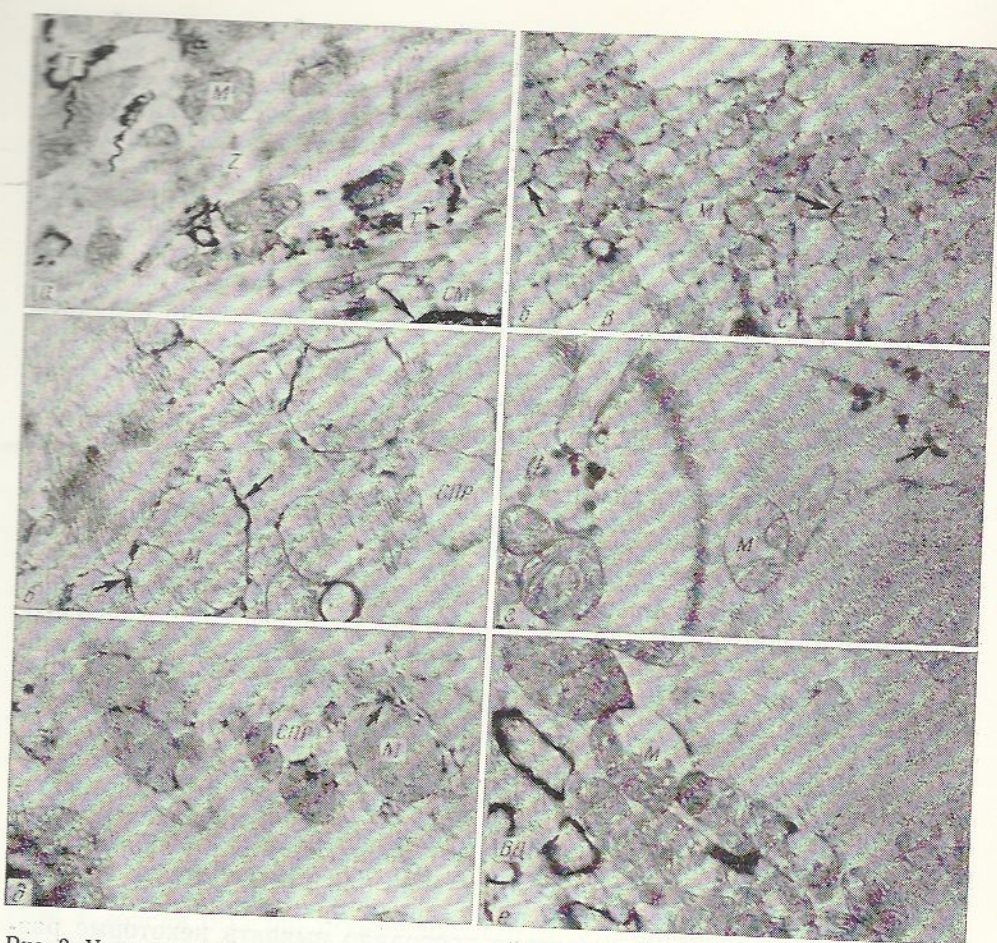


Рис. 3. Ультраструктура сократительных кардиомиоцитов во время оперативного вмешательства по поводу протезирования клапанов сердца. Фиксация коллоидным лантаном. а) Кардиомиоцит больного до пережатия аорты. Митохондрии (М) изменены незначительно, отмечается лишь легкое их набухание, клетка почти лишена гранул гликогена. Внутриклеточный отек отсутствует, о чем свидетельствует практически прямой контур сарколеммы (СМ) даже при неполностью релаксированных саркомерах. Электронно-прозрачные пространства между параллельными саркомерами являются не следствием внутриклеточного отека, а указывают лишь на отсутствие здесь цитогранул. Коллоидный лантан не проникает через сарколемму клетки, локализуясь с ее наружной стороны. Коллоидный лантан в межклеточном пространстве (стрелка) и в просвете Т-трубочек (Т) (изогнутая стрелка) Z-Z — полоска.  $\times 15\,000$ . б) Кардиомиоцит другого больного до пережатия аорты. Видна резкая гиперплазия митохондрий с одновременной атрофией сократительного аппарата (С) клетки. Среди скоплений митохондрий встречаются вакуоли (В) неизвестного происхождения. Сарколемма клетки повреждена, о чем свидетельствует проникание коллоидного лантана в саркоплазму. Митохондрии встречаются непосредственно перед снятием зажима с аорты. Кардиолегия без добавления фосфокреатина. Митохондрии, резко набухшие, почти лишены матрикса, непосредственно под сарколеммой видны вакуоли, которые, по-видимому, могут быть образованы из терминальных цистерн саркоплазматического ретикула (CPR). В клетке отсутствуют признаки необратимого повреждения — электронно-плотных включений в матриксе митохондрий нет, отсутствуют и признаки необратимого пересечения миофибрилл. Тем не менее плазмолемма клетки уже имеет определенные структурные дефекты — коллоидные частицы гидроксида лантана проникают в саркоплазму и скапливаются на внешней мембране митохондрий (стрелка).  $\times 20\,000$ . в) Типичные кардиомиоциты больного непосредственно перед снятием зажима аорты. Кардиолегия с добавлением фосфокреатина. Плазмолемма клеток сохраняет свою структурную целостность — частицы коллоида заполняют лишь межклеточное пространство и проникают в кавеолы (стрелка), просвет которых непосредственно связан с внеклеточным содержимым.  $\times 10\,000$ . д) Типичный кардиомиоцит больного через 30 мин после снятия зажима с аорты. Кардиолегия без добавления фосфокреатина. Митохондрии имеют практически нормальное строение, саркоплазма содержит достаточное количество гранул гликогена. Изредка наблюдаются вакуоли, которые могут быть образованы из элементов CPR. Несмотря на хорошую сохранность внутренних органелл, отмечается образование в плазмолемме дефектов, достаточных для проникания через нее частиц коллоидного лантана размером 2 нм, которые видны в саркоплазме на границе с митохондриями (стрелка).  $\times 20\,000$ . е) — эндотелиоцит. е) Типичный кардиомиоцит больного через 30 мин после снятия зажима с аорты. Кардиолегия с добавлением фосфокреатина. Отмечается набухание и даже везикуляция некоторых митохондрий. Несмотря на это, сарколемма сохраняет свою структурную целостность — весь коллоидный лантан локализован в межклеточных щелях и просвете вставочного диска (ВД).  $\times 18\,000$ .

[16]. Оказалось, что при генерализованном повреждении сарколемм в контрольном миокарде коллоидный лантан проникает в саркоплазматический матрикс 60—80 % клеток (рис. 4). На высоте ишемии при применении стандартного кровяного кардиоплегического раствора на-



блюдается незначительная тенденция к восстановлению структуры сарколеммы некоторых клеток (10—20 %). Через 30 мин после восстановления коронарного кровотока число клеток с поврежденной сарколеммой восстанавливалось до исходного значения. При применении неотона число кардиомиоцитов с признаками повреждения сарколеммы на высоте

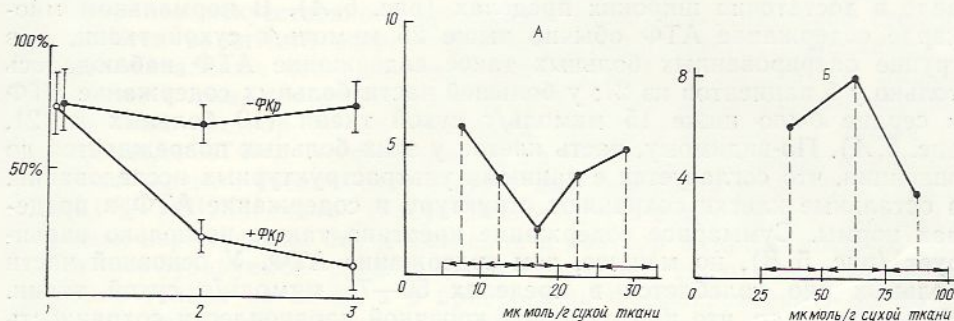


Рис. 4. Суммарный результат морфологического наблюдения биопсийного материала, взятого из сердца оперированных больных в разные моменты времени операции.

Для каждого больного при фиксации биопсийного материала с коллоидным лантаном фиксировали случаи проникновения лантана в сократительные кардиомиоциты, не имеющие признаков необратимых ультраструктурных повреждений. По горизонтали: 1 — материал, взятый перед наложением зажима на аорту; 2 — перед снятием зажима с аорты; 3 — через 30 мин после снятия зажима с аорты. По вертикали: процент клеток, содержащих в саркоплазме коллоидный лантан. Черные кружочки — кардиоплегия без неотона; белые — с неотоном. Каждая точка соответствует данным трех больных, у каждого из которых для подсчета было выбрано 100 случайных клеток.

Рис. 5. Содержание в ткани сердца АТФ (А) и суммарного креатина (Б) у больных до пережатия аорты.

По вертикали: количество больных, у которых тканевое содержание метаболитов находилось в пределах, указанных стрелками. По горизонтали — А — 21, Б — 17 больных.

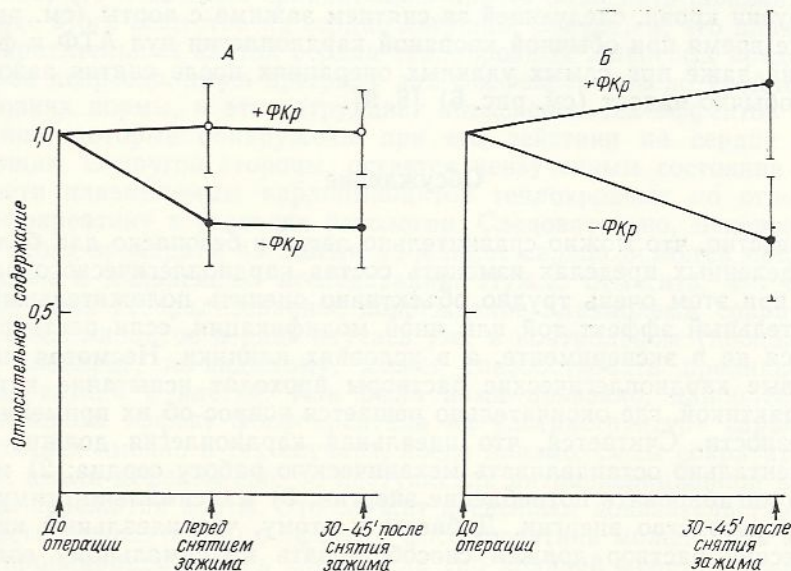


Рис. 6. Сохранение тканевого содержания АТФ (А) и фосфокреатина (Б) в условиях кардиopleгии с применением фосфокреатина.

Тканевое содержание рассматривали до пережатия аорты. Исходное состояние АТФ до операции указано на рис. 5. Исходное содержание фосфокреатина колебалось в пределах 7—40 мкмоль/г сухой ткани.

развития ишемии снижалось до 20—30 % исходного, а через 30 мин после снятия зажима с аорты у двух больных из трех кардиомиоциты с проницаемой для коллоидного лантана сарколеммой в исследованном материале не встречались, а у одного — их число не превышало 40 % (рис. 4).



*Биохимические наблюдения.* Биохимический анализ биопсийного материала, взятого из правого желудочка, также показал некоторое преимущество кардиоплегического раствора на основе крови с добавлением неотона перед раствором в стандартном исполнении.

Нужно отметить, что тканевое содержание АТФ в миокарде оказалось весьма различным у разных больных уже до операции и варьировало в достаточно широких пределах (рис. 5, А). В нормальном миокарде содержание АТФ обычно выше 25 мкмоль/г сухой ткани, а в группе оперированных больных такое содержание АТФ наблюдалось только у 5 пациентов из 21; у большей части больных содержание АТФ в сердце было ниже 15 мкмоль/г сухой ткани (10 больных из 21, рис. 5, А). По-видимому, часть клеток у этих больных повреждается до операции, что согласуется с данными ультраструктурных исследований, а остальные клетки сохраняют структуру и содержание АТФ в пределах нормы. Суммарное содержание креатина также несколько варьирует (рис. 5, В), но меньше, чем содержание АТФ. У основной части больных оно колеблется в пределах 50—75 мкмоль/г сухой ткани. Несмотря на то, что при рутинной кровяной кардиоплегии сохранность пула высокоэнергетических фосфатов в течение всего срока интраоперационной ишемии сравнительно высока и без специальных добавок (рис. 6), что показано ранее и другими авторами [8], применение фосфокреатина в качестве добавки способствует еще лучшему сохранению АТФ в клетках. Этот эффект ясно выявляется полной сохранностью АТФ и даже некоторым увеличением ее содержания на высоте развития ишемии, в то время как при рутинном кровяном кардиоплегическом растворе прослеживается тенденция к падению содержания миокардиальной АТФ (см. рис. 6). Наиболее четко эффект применения неотона проявляется после снятия зажима с аорты. Кардиоплегия с применением неотона полностью сохраняет или даже увеличивает содержание АТФ и фосфокреатина в миокарде через 30—45 мин после реперфузии крови, следующей за снятием зажима с аорты (см. рис. 6). В то же время при обычной кровяной кардиоплегии пул АТФ и фосфокреатина даже при самых удачных операциях после снятия зажима с аорты обычно падает (см. рис. 6) [8, 9].

### Обсуждение

Известно, что можно сравнительно легко и безопасно для больного в определенных пределах изменить состав кардиоплегического раствора, но при этом очень трудно объективно оценить положительный или отрицательный эффект той или иной модификации, если раствор применяется не в эксперименте, а в условиях клиники. Несмотря на это, все новые кардиоплегические растворы проходят испытание клинической практикой, где окончательно решается вопрос об их применимости и полезности. Считается, что идеальная кардиоплегия должна [24]: 1) моментально останавливать механическую работу сердца; 2) максимально ингибировать потребление энергии; 3) максимально стимулировать производство энергии. Добавим к этому, что идеальный кардиоплегический раствор должен способствовать максимальному сохранению ультраструктуры кардиомиоцитов, что зависит в свою очередь от перечисленных первых трех условий, и кроме того, от количественного содержания биологически активных ионов и их распределения по обе стороны как внутриклеточных мембран, так и сарколеммы — плазмолеммы [16].

Результаты наблюдений, морфологического и биохимического исследований биопсии сердца показывают, что фосфокреатин, введенный в состав кардиоплегического раствора положительно влияет на ишемизированный миокард, что выражается в более быстром, по сравнению со стандартной кровяной кардиоплегией, восстановлении кровообращения и нормальной электрической активности сердца после снятия зажима



с аорты, в уменьшении частоты реперфузионной фибрилляции сердца, более полном сохранении макроэргических соединений и в существенном сохранении и улучшении состояния клеточных структур, главным образом, структурной целостности сарколеммы.

Таким образом, описанный в этой работе материал свидетельствует о том, что в клинических условиях при операциях на сердце с использованием искусственного кровообращения в значительной степени реализуется защитный эффект фосфокреатина, зарегистрированный в экспериментальных исследованиях [12—14, 22]. В литературе имеются данные о том, что добавление в однократно применяемый кардиоплегический раствор по 16 мкмоль/л калия и магния, а также по 10 мкмоль/л АТФ и фосфокреатина при 30 мин тотальной нормотермической ишемии увеличивает частоту выживаемости крысиного сердца до 93,1 % [13]. Недавно [22] установлено, что после 40 мин ишемии в условиях нормотермии без добавления в раствор макроэргических фосфатов перфузируемое сердце восстанавливает свою сократительную функцию только на 25 %, а в присутствии фосфокреатина — на 80 %. Показано также, что продукты распада фосфокреатина, креатина и неорганического фосфата не оказывают никакого защитного действия. Объяснение такого эффекта фосфокреатина стало частично возможным в результате серии работ [1—3]. В частности, было показано, что фосфокреатин в кардиомиоците — основной переносчик энергии от мест ее производства в митохондриях к местам ее потребления в миофибриллах, саркоплазматическом ретикулуме, сарколемме и др. [3]. Кроме того, оказалось, что фосфокреатин способен регулировать силу сердечных сокращений, оказывая положительный инотропный эффект на те клетки, у которых концентрация этого вещества снижена [1, 2]. Этот эффект был продемонстрирован на выделенной перфузируемой полоске сердца лягушки, клетки которой полностью проницаемы для фосфокреатина, что позволило сравнительно просто объяснить положительное действие этого вещества на сердце лягушки. Считается, что плазмолемма сократительных клеток сердца теплокровных животных представляет собой непреодолимую преграду для фосфокреатина по крайней мере в условиях нормы, и это затрудняет объяснение тех эффектов фосфокреатина, которые обнаружены при его действии на сердце млекопитающих. С другой стороны, остается неизученным состояние проницаемости плазмолеммы кардиомиоцитов теплокровных по отношению к фосфокреатину в условиях патологии. Следовательно, механизм действия этого препарата на ишемизированное сердце остается предметом дискуссий и дальнейших исследований. Нужно отметить, что обнаруженное нами генерализованное повреждение плазмолемм сократительных кардиомиоцитов в ряде случаев уже в контрольном (дооперационном) миокарде, по-видимому, может способствовать проникновению фосфокреатина в клетки. Как было нами показано, наиболее яркий протективный эффект фосфокреатина на ультраструктуру сарколеммы наблюдался именно в тех случаях, когда плазмолеммы сократительных клеток имели дефекты еще до наступления интраоперационной ишемии, т. е. до пережатия аорты. Это служит косвенным доказательством того, что часть положительного эффекта фосфокреатина может быть связана с его прониканием внутрь клеток или (по крайней мере) оказывает на более активное его защитное действие на поврежденную плазмолемму. Об этом свидетельствует и повышение в некоторых случаях концентрации в ткани фосфокреатина и АТФ после реперфузии, когда процессы потребления энергии могут превалировать над ее синтезом. При проникании фосфокреатина внутрь клетки он может оказывать свое положительное действие путем поддержания локальных концентраций АТФ около мембраны или цитоплазматического пула АТФ через обратную креатинкиназную реакцию. Мы не исключаем, однако, что фосфокреатин может частично оказывать положительное действие не прониканием внутрь клетки, а связыванием его с какими-то участками на наружной стороне клеточной мембраны, или же воздействием на



процессы, происходящие во внеклеточном пространстве и в капиллярах. Общеизвестно, что, например, нарушения ритма после снятия зажима с аорты во многом связаны с повышенной концентрацией калия в кардиоплегических растворах. Реперфузируемая кровь после снятия зажима с аорты вымывает излишки калия из внеклеточного пространства, но, по-видимому, одновременно со всех участков миокарда [7]. Временная мозаичность концентрации калия может являться прямой причиной аритмии. Недостаточная и неодновременная отмывка излишков калия может быть связана не только с особенностями кровоснабжения различных участков миокарда, но и с образующимися в течение интраоперационной ишемии микротромбами, с повышенной вязкостью крови в условиях гипотермии. Фосфокреатин, как сильно действующий антиагрегант [17], может предупредить подобные осложнения и способствовать быстрому восстановлению нормального сердечного ритма после реперфузии.

Действие фосфокреатина в условиях оперативного вмешательства на сердце больного человека может оказаться сложнее, чем при экспериментах на здоровых животных. Тем не менее, очевидная безвредность фосфокреатина и его явный положительный эффект являются, по-нашему мнению, достаточным поводом для использования этого вещества при кардиоплегии до окончательного выяснения всех механизмов его действия на патологически измененное сердце.

E. I. Chazov, M. L. Semenovskiy, V. N. Smirnov, V. I. Shumakov,  
V. A. Saks, V. G. Sharov, G. M. Mogilevsky, V. V. Severin,  
A. V. Asmolovskiy, L. A. Makhotina

#### MORPHOLOGICAL AND BIOCHEMICAL CRITERIA OF THE EFFICIENCY OF CLINICAL APPLICATION OF PHOSPHOCREATINE (NEOTON) FOR INTRAOPERATIONAL PROTECTION OF MYOCARDIUM

Protective action of phosphocreatine on ischemic myocardium was tested on patients operated for valve replacement with the use of artificial circulation. 13 patients (the control group) were operated using standard blood cardioplegia. 16 patients (the group under study) were operated using cardioplegic solution on the blood basis with 10 mM phosphocreatine. In the phosphocreatine-treated group restoration of haemodynamics and normal electrical activity was observed more often than in control; fibrillations were practically absent; more frequent sinus rhythm restoration was observed and the use of catecholamines to support haemodynamics was not necessary. Analysis of the biopsy material showed a decreased penetration of lanthanum into cardiomyocytes of phosphocreatine-treated patients, that may be taken to indicate the protection of the sarcolemmal membrane against ischemic damage. Application of phosphocreatine resulted also in complete preservation of the pool of high-energy phosphates in the myocardium. The results of this study show the efficiency of phosphocreatine as an additional cardioplegic agent in intraoperational protection of the ischemic myocardium.

All-Union Cardiological Research Centre, Academy of Medical  
Sciences of the USSR, Moscow

1. Розенштраух Л. В., Сакс А. В., Ундровинас А. И. и др. Исследование связи между силой сокращения миокардиальных волокон желудочков сердца лягушки с процессами внутриклеточного транспорта энергии // Физиол. журн. СССР.— 1976.— 62, № 8.— С. 1199—1209.
2. Розенштраух Л. В., Сакс В. А., Юрвичиус И. А., Нестеренко В. В., Ундровинас А. И., Смирнов В. Н. Влияние креатинфосфата на медленный внутри направленный кальциевый ток, потенциал действия и силу сокращения миокарда // Там же.— 1979.— 65, № 3.— С. 405—413.
3. Сакс В. А., Розенштраух Л. В. Современные проблемы энергетики клеток сердечной мышцы // Терапевт. арх.— 1977.— 49, № 1.— С. 120—133.
4. Шаров В. Г., Дженнингс Р. Б., Хокинс Х. К. Сравнительное изучение дефектов проницаемости мембран кардиомиоцитов при глубокой ишемии и при воздействии изопротеренола с помощью коллоидного лантана // Арх. патологии.— 1980.— 42, № 10.— С. 35—43.



5. Шаров В. Г. Использование коллоидного лантана в качестве электронно-микроскопического трейсера // Бюл. эксперим. биологии и медицины.— 1981.— № 12.— С. 641—768.
6. Cairella M., Vecchi C. Osservazioni sperimentali e diniche sull' azione farmacologica e terapeutica della fosfocreatine // Clin. Terap.— 1966.—38, N 1.— P. 159—163.
7. Cox J. L., Sabiston P. C. Electrophysiologic consequences of cardioplegia preservation, ischemia and reperfusion // A textbook of clinical cardioplegia / Ed. by R. M. Engelman, S. Levitsky.— New York: Futura Publ. Co., Mount Kisco, 1982.— P. 405—418.
8. Cunningham J. N., Catinella F. P., Spencer F. C. Blood cardioplegia — experience with prolonged cross-clamping // Ibid.— P. 241—264.
9. A text-book of clinical cardioplegia / Eds. by R. M. Engelman, S. Levitsky.— New York: Futura Publ. Co., Mount Kisco, 1982.—498 p.
10. Favillo S., Iacopetti L., Fradella G. A. et al. Observations on changes in intermittent claudication after the administration of creatine phosphate // Pharmatherapeutica.— 1982.—3, N 1.— P. 221—226.
11. Flameng W., Vander Vusse Ger J., Borgers M. Methods for assessing preservation techniques — invasive methods (Enzymatic, cytochemical) // A textbook of clinical cardioplegia / Ed. by R. M. Engelman, S. Levitsky.— New York: Futura Publ. Co., Mount Kisco, 1982.— P. 63—80.
12. Hearse D. J. Cardioplegia, the first and the second 25 years: A Summary from the view of a physiologist // Ibid.— P. 465—491.
13. Hearse P. J., Stewart D. A., Braimbridge M. V. Cellular protection during myocardial ischemia // Circulation.— 1976.—54, N 1.— P. 193—202.
14. Hearse D. J., Braimbridge M. V., Junge P. Protection of ischemic myocardium // Cardioplegia.— New York: Raven press, 1981.— P. 59—63.
15. Hurlow R. A., Aukland A., Hardman J., Whittington J. R. Studies of haemodynamic effects of creatine phosphate in man // Br. J. Clin. Pharmacol.— 1982.—13.— P. 803—806.
16. Jennings R. B., Howkins H. K. Ultrastructured changes of acute myocardial ischemia // Degradative processes in heart and skeletal muscle / Ed. by Wildenthal.— Elsevier: North-Holland Biomed. press, 1980.— P. 295—346.
17. Kinlough R. L., Packham M. A., Reimers H. Y. et al. Mechanisms of platelet shape change, aggregation and release induced by collagen, thrombin or A23187 // J. Lab. Clin. Med.— 1977.—90.— P. 707—719.
18. Kirsch U., Rodewald G., Kalmer P. Induced ischemic arrest: Clinical experience with cardioplegia in open-heart surgery // J. Thorac. Cardiovasc. Surg.— 1975.—70.— P. 995—999.
19. Levine F. H. Blood of crystalloid cardioplegia. An overview // A textbook of clinical cardioplegia / Ed. by R. M. Engelman, S. Levitsky.— New York: Future Publ. Co., Mount Kisco, 1982.— P. 277—284.
20. Marrin Ch. A. S., Spotnitz H. M., Bregman D. Myocardial preservation // Curr. Probl. Surg.— 1981.—18, N 8.— P. 478—578.
21. Melrose D. G., Dryer B., Bentall H. H., Baker J. B. E. Elective cardiac arrest // Lancet.— 1955.—2, N 21.— P. 21—24.
22. Robinson L. A., Braimbridge M. V., Hearse D. J. Creatine phosphate: an additive myocardial protective agent in cardioplegia // J. Thorac. and Cardiovasc. Surg.— 1984.—87, N 2.— P. 190—200.
23. Schaper J. Methods for assessing preservation techniques. Noninvasive Methods // A textbook of clinical cardioplegia / Ed. by R. M. Engelman and S. Levitsky.— New York: Futura Publ. Co., Mount Kisco, 1982.— P. 33—42.
24. Tyers G. F. O. Cardioplegic additives: A critical review.— Ibid.— P. 139—156.

Всесоюз. кардиол. науч. центр АМН СССР;  
Ин-т трансплантологии и искусств. органов МЗ СССР, Москва

Поступила 08.07.85