

- transient ischemia in the heart // *J. Mol. and Cell. Cardiol.*—1986.—18, Suppl. 4.—P. 55—59.
12. *Ichichara K., Abiko Y.* Effects of diltiazem and propranolol on irreversibility of ischemic cardiac function and metabolism in the isolated perfused rat heart // *J. Cardiol., Pharmacol.*—1983.—5, N 5.—P. 745—751.
 13. *Mistry G., Drummond G. I.* Adenosine metabolism in microvessels from heart and brain // *J. Mol. and Cell. Cardiol.*—1986.—18, N 1.—P. 13—22.
 14. *Neely J. R., Grothmann L. W.* Role of glycolytic products in damage to ischemic myocardium. Dissociation of adenosine triphosphate levels and recovery of function of reperfused ischemic hearts // *Circ. Res.*—1984.—55, N 6.—P. 816—824.
 15. *Plagemann P. G. W., Wohlhueter S.* Permeation of nucleosides, nucleic acid bases and nucleotides in animal cells // *Curr. Top. Membr. Transp.*—1980.—14.—P. 225—330.
 16. *Van Belle H., Goossens F., Wynants J.* Formation and release of purine catabolites during hypoperfusion, anoxia and ischemia // *Amer. J. Physiol.*—1987.—252, N 5.—P. H886—H893.
 17. *Van Belle H., Wynants J., Goossens F.* Formation and release of nucleosides in the ischemic myocardium. Is the guinea pig the exception? // *Basic Res. Cardiol.*—1985.—80, N 6.—P. 653—660.
 18. *Van Belle H., Wynants J., Xhonneux R., Flameng W.* Changes in creatine phosphate, inorganic phosphate, and the purine pattern in dog hearts with time of coronary artery occlusion and effect thereon of miflazine, a nucleoside transport inhibitor // *Cardiov. Res.*—1986.—20, N 9.—P. 658—664.
 19. *Watts J. A., Maiorano L. J., Maiorano P. C.* Protection by verapamil of globally ischemic rat hearts: energy preservation, a partial explanation // *J. Mol. and Cell. Cardiol.*—1985.—17, N 8.—P. 797—804.
 20. *Williams E. F., Barker P. H., Clanachan A. S.* Nucleoside transport in heart: species differences in nitrobenzylthioinosine binding, adenosine accumulation, and drug-induced potentiation of adenosine action // *Can. J. Physiol. and Pharmacol.*—1984.—62, N 1.—P. 31—37.
 21. *Wu S.-Q., Fu L. M., Koke J. R., Bittar N.* Contractility, ATP, creatine phosphate during myocardial ischemia and reperfusion: the effects of adenosine and inhibition of adenosine catabolism in the dog heart // *Cytobios.*—1987.—50, N 1.—P. 7—12.

Ин-т эксперим. кардиологии
Всесоюз. кардиол. науч. центра
АМН СССР, Москва

Материал поступил в редакцию 10.12.88

УДК 616.001.36

В. Ф. Сагач, А. В. Дмитриева

Кардио- и гемодинамика у собак при развитии постишемической шоковой реакции

Реперфузия крупных сосудистых областей после длительного прекращения кровотока является причиной таких тяжелых форм патологии, как турникетный шок, синдром длительного раздавливания, позиционная компрессия тканей, постреанимационный синдром и другие, которые в большинстве своем возникают в результате механических травм и являются разновидностью травматического шока [2]. Они довольно часты во время стихийных бедствий, аварий, катастроф и даже при лечении в условиях специализированных отделений сопровождаются высокой смертностью [1]. Последнее обстоятельство во многом обусловлено тем, что нет четких представлений о механизмах нарушений системного кровообращения, развивающихся после декомпрессии и реперфузии длительно ишемизированных тканей.

Значительная роль в развитии нарушений кардио- и гемодинамики при этих состояниях отводится биологически активным веществам, которые либо поступают в общий кровоток из ишемизированных тканей, либо образуются в различных органах под действием токсических продуктов. Среди таких веществ в последние годы существенное место занимают метаболиты арахидоновой кислоты [3, 8, 9, 13]. В связи с вышеизложенным цель нашей работы состояла в оценке нарушений

кардио- и гемодинамики и изменений содержания в крови некоторых биологически активных веществ липидной природы при реперфузии длительно ишемизированных тканей задней конечности у собак.

Методика

Опыты были проведены на 12 беспородных собаках массой 15—25 кг под внутривенным хлоралозно-уретановым (0,05 и 0,5 г/кг соответственно) наркозом. Постишемическую шоковую реакцию моделировали наложением на заднюю лапу животного турникета на 3,5 ч с последующим восстановлением кровотока. В ходе подготовки к опыту выделяли бедренные артерию и вену для проведения резистографии бассейна бедренной артерии, наружную яремную вену, через которую вводили катетер в область впадения верхней полой вены в правое предсердие, левую и правую общие сонные артерии для катетеризации левого желудочка и одной из ветвей левой коронарной артерии соответственно, подключичную артерию для аутоперфузии коронарной артерии, а через правую наружную яремную вену катетеризировали легочную артерию.

В ходе эксперимента регистрировали: центральное венозное давление (ЦВД), конечно-диастолическое давление (КДД) и левожелудочковое давление (ЛЖД), его первую производную (dp/dt), артериальное давление (АД) и давление в легочной артерии (ДЛА) с помощью тензодатчиков 746 (фирма «Elema», Швеция), ЭКГ, коронарный кровоток (КК) методом электрофлоуметрии, минутный объем крови (МОК) методом термодилюции, перфузионное давление в бедренной артерии (AD_n), давление оттока в бедренной вене ($ВД_o$) с помощью тензодатчиков 746. Все параметры измеряли до и после начала перфузии длительно (в течении 3 ч) ишемизированной конечности. Регистрацию осуществляли синхронно на восьмиканальном поликардиографе Mingograph-82 (фирма «Siemens — Elema», ФРГ—Швеция). Затем рассчитывали значения показателей сократительной активности миокарда, общего периферического сопротивления (ОПС), коронарного сопротивления (КС), сопротивления легочных сосудов (СЛА), среднего давления наполнения (СДН) бассейна бедренной артерии по методике, описанной Versprille и Jansen [15], растяжимости венозной части сосудистого русла [12], количества депонированной крови (КДК) по методу, описанному Ткаченко [6].

С помощью микрогазоанализатора BMS 3 Mk 2 (Дания) определяли pH , pCO_2 и pO_2 в артериальной и смешанной венозной крови. Используя радиоиммунный метод, определяли содержание тромбксана B_2 и 6-кето-простагландина $F_{1\alpha}$ в смешанной венозной крови.

Результаты и их обсуждение

Реперфузия длительно ишемизированной конечности уже через 10 мин после ее начала сопровождалась достоверным падением (на 24 %) системного артериального давления (САД). Это снижение продолжалось в дальнейшем и к концу 1-го часа САД составляло $(95 \pm 6,9)$ мм рт. ст. (в исходном состоянии 140 мм рт. ст. $\pm 5,5$ мм рт. ст.). Через 3 ч после восстановления кровотока в ишемизированной конечности САД снижалось более чем в 2 раза и достигало значений, характерных для него при шоке (рис. 1). В первые 30 мин после снятия турникета снижение САД не сопровождалось существенными изменениями производительности сердца. Через 2—3 ч реперфузии было отмечено снижение насосной функции сердца с уменьшением МОК на 46 % при некоторой тенденции к повышению ОПС. Таким образом, развитие выраженной гипотензии в этот период реакции в основном обусловлено существенным уменьшением производительности сердца преимущественно за счет редукции ударного объема крови (УОК). Такое уменьшение могло быть вызвано снижением сократительной активности миокарда и ограничением венозного возврата крови к сердцу.

В наших экспериментах реперфузия бедренной артерии приводила к достоверному уменьшению значений показателей сократительной активности миокарда левого желудочка через 30 мин после ее начала. Продолжая уменьшаться, максимальная скорость повышения давления в желудочке и индекс сократимости в период развития выраженной шоковой реакции достигали значений, которые были ниже исходных на 49 и 35 % соответственно (рис. 2). Уменьшение сократительной актив-

ности миокарда сопровождалось снижением объемной скорости кровотока в перфузируемой коронарной артерии. Скорость КК в период развившейся шоковой реакции была на 37 % ниже исходных значений ($P < 0,05$), что, по-видимому, обусловлено снижением АД, так как в это время существенных изменений коронарного сопротивления не отмечено. Таким образом, в ослаблении насосной функции сердца при реперфузии длительно ишемизированных тканей, вероятно, определенную

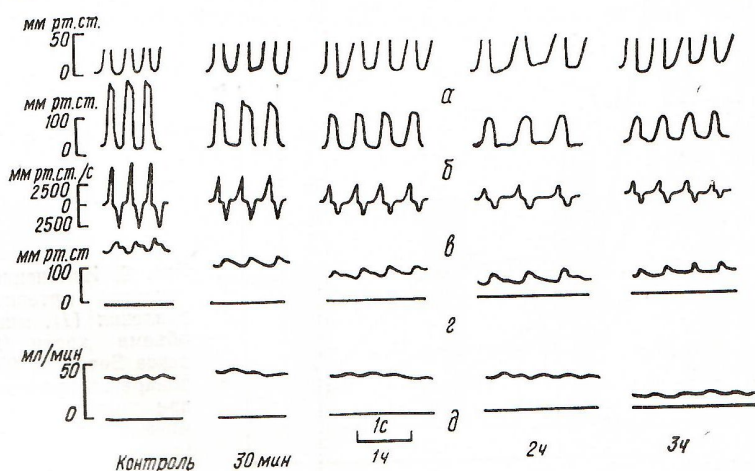


Рис. 1. Изменения некоторых показателей кардио- и гемодинамики после восстановления кровотока в ишемизированной конечности:

а — конечно-диастолическое давление, б — давление в левом желудочке, в — первая производная левожелудочкового давления, г — артериальное давление, д — коронарный кровоток.

роль играют снижение сократительной активности миокарда левого желудочка и ограничение коронарной перфузии. Существенное значение в угнетении сократительной функции миокарда при этом могут также иметь эндогенные биологически активные вещества, обладающие отрицательным инотропным действием. Их содержание в крови и других тканях животных при такого рода реакциях резко возрастает [3, 9, 13].

Однако, несмотря на снижение сократительной активности миокарда у собак при реперфузии длительно ишемизированной конечности, явлений застоя в системе полых вен, характерных для сердечной слабости, не отмечалось, т. е. сердце вполне справлялось с объемом притекающей крови. В то же время существенное снижение СДН, ЦВД, КДД в левом желудочке (рис. 3), наблюдавшееся наряду с угнетением сократительной функции сердца, указывало на развитие у этих животных выраженного ограничения венозного возврата крови к сердцу. Резкое уменьшение ЦВД и КДД (на 2,2 и 2,5 мм рт. ст. соответственно) уже в первые минуты после восстановления кровотока в ишемизированной конечности свидетельствовало о том, что процессы, приводящие к ограничению венозного возврата крови к сердцу, начинались немедленно после реперфузии. В дальнейшем они усиливались, на что указывает продолжающееся снижение ЦВД и КДД левого желудочка, значения которых становились отрицательными и через 3 ч реперфузии были меньше исходных на 4,7 и 8,7 мм рт. ст. соответственно ($P < 0,05$).

При выяснении причин развивающегося ограничения венозного возврата крови к сердцу и исследовании изменений гемодинамики в сосудистом регионе бедренной артерии, не подвергшемся ишемии, установлено, что после начала реперфузии ишемизированной конечности в исследуемом участке сосудистого русла развивается реакция депонирования крови. КДК уже через 10—20 мин превышало 20 мл, а через 3 ч в кожно-мышечной области задней конечности оно составляло $(38,7 \pm 10)$ мл. Такая реакция, по-видимому, обусловлена резким снижением тонуса венозных сосудов этой области, что подтверждается зарегистри-

рованным резким повышением растяжимости венных сосудов конечности, которая через 1 ч после начала регистрации была в 2, а через 3 ч более чем в 4 раза больше исходной (см. рис. 3). О сниженном сосудистом тонусе исследуемого участка русла свидетельствовало также существенное уменьшение ВД₀ и СДН бассейна бедренной артерии. Последнее через 3 ч составляло $(13,2 \pm 3,4)$ мм рт. ст. по сравнению с $(60,4 \pm 3,3)$ мм рт. ст. в исходном состоянии. Изменения СДН в бассей-

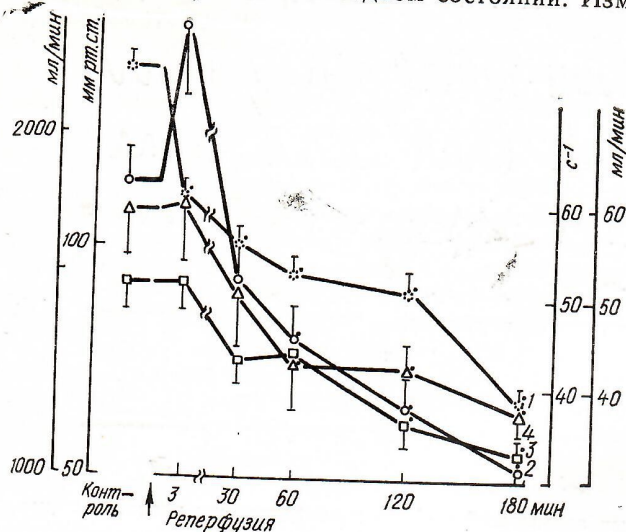


Рис. 2. Изменения системного артериального давления (1), минутного объема крови (2), индекса Верагута (3) и коронарного кровотока (4) при развитии постишемической шоковой реакции.

К — контроль. Точками отмечены достоверные изменения.

не бедренной артерии в определенной мере отражают изменения системного давления наполнения, которое способствует осуществлению притока венозной крови к сердцу [15]. Снижение этого давления в результате повышения растяжимости периферических венозных сосудов и развития реакции депонирования крови на периферии сосудистого русла, по-видимому, являются основными причинами резкого ограничения венозного возврата крови к сердцу, следующего за этим снижения сердечного выброса и возникновения гипотонии в условиях реперфузии длительно ишемизированных тканей задней конечности собаки. В развитии ограничения венозного возврата крови к сердцу при таких гемодинамических нарушениях, вероятно, нельзя исключить участия процессов, связанных с повышением сосудистой проницаемости и экстравазацией жидкой части крови.

Реперфузия длительно ишемизированных тканей сопровождается резкой активацией перекисного окисления липидов (ПОЛ) [14, 17], активацией фосфолипазы A_2 [14], что свидетельствует о возможности биосинтеза значительного количества таких биологически активных веществ, как простагландины, лейкотриены, тромбоцитактивирующий фактор, существенная роль которых в развитии нарушений кардио- и гемодинамики показана при других видах шока [4, 5, 13]. В наших экспериментах содержание простаноидов в крови собак после реперфузии

Изменения содержания ейкозаноидов (пг/мл сыворотки) в смешанной венозной крови животных во время постишемической шоковой реакции ($n=4$)

Биологически активное вещество	До начала перфузии ишемизированной конечности	После начала перфузии ишемизированной конечности			
		через 5 мин	через 1 ч	через 2 ч	через 3 ч
6-Кето-простагландин $F_{1\alpha}$	1030 ± 221	1138 ± 585	1955 ± 388	$2667 \pm 396^*$	2085 ± 701
Тромбоксан B_2	1937 ± 898	$5370 \pm 848^*$	1470 ± 188	1390 ± 257	$9450 \pm 670^{**}$

* $P < 0,05$; ** $P < 0,01$.

бедренной артерии резко возрастало (таблица). Концентрация 6-кето-простагладина $F_{1\alpha}$ (стабильного метаболита простаглицлина) после восстановления кровотока повышалась уже через 1 ч и оставалась высокой до конца наблюдений. Такое повышение концентрации простаглицлина может быть одной из причин снижения тонуса венозных сосудов и развития реакции депонирования крови [10]. Содержание тромбосана B_2 (стабильного метаболита тромбосана A_2) в крови животных достоверно повышалась (на 192 %) сразу после начала реперфузии

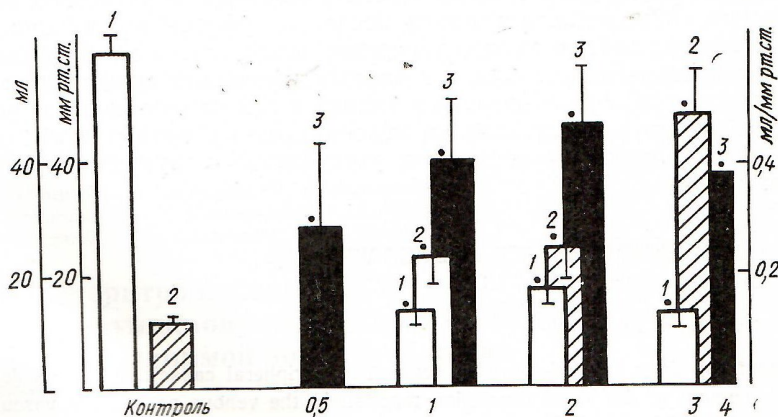


Рис. 3. Изменения среднего давления наполнения (1), растяжимости венозных сосудов (2) и количества депонированной крови (3) после реперфузии длительно ишемизированной конечности. Точками обозначены достоверные изменения.

ишемизированных тканей, затем в течение 2 ч была близка к исходной. К концу периода наблюдения зарегистрировано резкое увеличение концентрации тромбосана B_2 (на 414 %). Как известно, тромбосан A_2 — один из самых мощных вазоконстрикторов, действием которого в последнее время объясняют развитие гипертензивных реакций сосудов малого круга кровообращения [16]. Наблюдаемое нами существенное увеличение сопротивления кровотоку в легких также может быть результатом действия тромбосана A_2 . При развитии шоковой реакции уже в начальный период отмечено значительное повышение сопротивления кровотоку в легких, которое к концу наблюдения более чем в 2 раза превышало его исходное значение.

Состояния, характеризующиеся увеличением сопротивления, снижением объемной скорости кровотока в малом круге кровообращения и нарушением функции азрогематического барьера, как показано [11], сопровождаются развитием дыхательной недостаточности. Реперфузия ишемизированных тканей в наших экспериментах через 1 ч после ее начала приводила к снижению p_{aO_2} до $(56,8 \pm 3,1)$ мм рт. ст. ($P < 0,05$) и pH венозной крови до $(7,147 \pm 0,03)$. Выраженность гипоксемии и метаболического ацидоза в дальнейшем нарастала и к концу периода наблюдения p_{aO_2} составило $(48,1 \pm 6,3)$ мм рт. ст., pH артериальной крови — $(7,2 \pm 0,03)$, pH венозной крови — $(7,063 \pm 0,027)$. К этому времени была отмечена также гиперкапния — pCO_2 венозной крови составило $(55,6 \pm 6,9)$ мм рт. ст. ($P < 0,5$). Развитие артериальной гипоксемии, метаболического ацидоза и гиперкапнии, стимулируя в свою очередь перекисное окисление, способствует образованию продуктов, обладающих отрицательным инотропным действием на миокард и способных стимулировать биосинтез простаглицлина [7].

Полученные результаты показывают, что после начала реперфузии длительно ишемизированной конечности снижается тонус периферических (в основном емкостных) сосудов и развивается реакция депонирования крови в венозной части сосудистого русла. Это в свою очередь приводит к ограничению венозного возврата крови к сердцу, уменьшению сердечного выброса и развитию системной гипотонии. Снижение

давления перфузии коронарных сосудов обуславливает ограничение КК, которое, по-видимому, наряду с отрицательным инотропным действием образующихся в тканях биологически активных веществ приводит к угнетению сократительной активности миокарда. Медиаторами развивающихся нарушений кардио- и гемодинамики, по нашему мнению, являются простаноиды, свободные радикалы, лейкотриены, тромбоцитарноактивирующий фактор. Содержание простаноидов в крови животных в наших опытах существенно повышалось, их действием может быть обусловлена значительная часть изменений показателей гемо- и кардиодинамики, наблюдающихся после реперфузии ишемизированных тканей: депонирование крови, угнетение сократительной функции миокарда, легочная гипертензия. Указанные изменения существенно ухудшают условия перфузии органов и тканей и тем самым создают условия для дополнительного накопления недоокисленных метаболитов, синтеза биологически активных веществ и усугубления нарушений кровообращения.

CARDIO- AND HEMODYNAMICS IN DOGS WITH POSTISCHEMIC SHOCK REACTION

V. F. Sagach, A. V. Dmitrieva

Experiments on dogs have shown that tension of peripheral capacitive vessels decreased and development of the blood deposition reaction in the venous part of the vascular bed occurred immediately after beginning of long-ischemized tissue perfusion. This leads to limitation of venous blood return to the heart, decrease of the cardiac output and development of the system hypotension. Lowering in the perfusion coronary pressure induced limitation of the coronary blood flow and inhibition of the myocardial contractility. Indicated constriction of resistive vessels and dilatation of the capacitive ones may be due to an increase of the prostacyclin and thromboxane A₂ blood levels. Described disturbances achieved their maximum 3 hours later and were accompanied by arterial hypoxemia, metabolic acidosis and hypercapnia.

A. A. Bogomoletz Institute of Physiology, Academy of Sciences of the Ukrainian SSR, Kiev

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Кузин М. И. Клиника, патогенез и лечение синдрома длительного раздавливания // М.: Медицина, 1959.— 136 с.
2. Нигуляну В. И., Ельский В. Н., Криворучко Б. И., Зорькин А. А. Синдром длительного раздавливания // Кишинев: Штиинца, 1984.— 222 с.
3. Сагач В. Ф. Лейкотриены и сердечно-сосудистая система // Патол. физиология и эксперим. терапия.— 1986.— № 1.— С. 84—89.
4. Сагач В. Ф. О роли лейкотриенов при шоке иммунного генеза // Бюл. эксперим. биологии и медицины.— 1986.— № 2.— С. 151—153.
5. Сагач В. Ф. Влияние блокады цикло- и липоксигеназы на развитие шока иммунного генеза // Бюл. эксперим. биологии и медицины.— 1988.— № 7.— С. 7—10.
6. Ткаченко Б. И. Венозное кровообращение // Л.: Медицина, 1979.— 222 с.
7. Basu D. K., Karmazyn M. Injury to rat hearts produced by an endogenous free radical generating system. Study into the role of arachidonic acid and eicosanoids // J. Pharmacol. and Exp. Therap.— 1987.— 242, N 2.— P. 673—685.
8. Denzlinger C., Raff S., Hagmann W., Keppler D. Leukotriene as mediators in tissue trauma // Science.— 1985.— 230, N 4723.— P. 330—332.
9. Feuerstein G., Hallenbeck I. M. Leukotriene in health and disease // FASEB J.— 1987.— 1.— P. 186—192.
10. Fulghum T. G., DiMarco I. P., Supple E. W. Effect of prostacyclin on vascular capacity in the fogs // J. Clin. Invest.— 1985.— 76, N 4.— P. 999—1006.
11. Hardie E. M., Olson N. C. Prostaglandin and thromboxane levels during endotoxin-induced respiratory failure in pigs // Prostaglandin: Leukotrien and Med.— 1987.— 28, N 3.— P. 255—265.
12. Hirakawa S., Arakawa M., Kenjiro K. Pressure-volume relationship in the pulmonary «venous» system in living dogs // Jap. Circulat. J.— 1987.— 51, N 1.— P. 33—40.
13. Lefer A. M. Eicosanoids as mediators of ischemia and shock // Fed. Proc.— 1985.— 44, N 2.— P. 275—280.
14. Otamiri T. A. Influence of quinacrine on plasma malondialdehyde after small intestinal ischemia and reperfusion // Circulat. Shock.— 1988.— 24, N 1.— P. 63—69.