

О.А.Лоскутов

ГИСТОЛОГИЧЕСКОЕ СОСТОЯНИЕ МИОКАРДИОЦИТОВ В УСЛОВИЯХ МОДЕЛИРОВАННОЙ ИШЕМИИ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ВИДАХ АНЕСТЕЗИОЛОГИЧЕСКОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ

Киевская городская клиническая больница «Киевский городской центр сердца»

В работе исследуются гистологические изменения кардиомиоцитов при ишемическом воздействии в условиях различных видов анестезиологического обеспечения.

Материалом исследования послужила ткань ушка правого предсердия, которое резецировалось по ходу операции для канюляции предсердия. Забор материала производился после наложения кисетного шва на ушко правого предсердия, которое через 10 минут экспозиции под турникетом резецировалось.

В результате исследования выявлено, что контрактурные изменения третьей степени, в группе с пропофоловой анестезией, составили $55,83 \pm 3,18\%$, что в среднем на 30,43% было больше, чем у пациентов при использовании севофлурана и на 35,24% ? в сравнении с группой, где применялось сочетание севофлурана и тиопентала натрия.

В группах с использованием севофлурана и сочетании севофлурана и тиопентала натрия, площадь выраженных контрактурных изменений ($S=50\%$ и $S>75\%$) регистрировалась соответственно в 2,5 и в 4,37 раз меньше в сравнении с группой при использовании пропофола и в 2,68 и в 4,4 раза в сравнении с группой, где пропофол сочетался с севофлураном.

Таким образом, использование в схеме анестезии севофлурана, как моно-гипнотика, или при его сочетании с тиопенталом натрия, позволяет уменьшить степень контрактурных изменений кардиомиоцитов и площадь выраженного аноксического поражения, не зависимо от его концентрации в дыхательной смеси.

Ключевые слова. Севофлуран, пропофол, тиопентал натрия, ишемия миокарда, кардиопротекция.

ВВЕДЕНИЕ

Основной целью защиты миокарда, в период выключения сердца из системного кровотока, является сведение к минимуму миокардиального повреждения и обеспечение обратимости ишемических процессов.

Как указывается в некоторых исследованиях, в настоящее время известно два наиболее эффективных способа защиты миокарда от ишемического воздействия: ранняя реперфузия и ишемическое preconditionирование (ПреК) миокарда [1]. Кроме того, важное место в этом вопросе занимает фармакологическая кардиопротекция, которая в настоящее

время рассматривается в качестве необходимого дополнения к реперфузионной терапии [2].

В этом отношении довольно интересная роль принадлежит ингаляционным анестетикам. Так согласно данным Pagel P.S. и соавт. (2011 г.), ингаляционные анестезирующие средства обладают прямыми кардиопротективными свойствами, которые нельзя просто объяснить альтерациями коронарного кровотока или миокардиального баланса кислорода [3].

Механизмы, вовлеченные в ПреК анестетиками, очень напоминают процессы ишемического preconditionирования. В путь передачи сигнала в процессе ПреК анестетиками

задействованы рецепторы аденозина, ингибиторные гуанин-нуклеотид-связанные белки, протеинкиназа С, протеин тирозинкиназа, сарколеммальные и митохондриальные калий-АТФ чувствительные каналы. Но относительная важность внутриклеточных проводящих путей, участвующих в этом процессе все еще остается неустановленной [4].

При этом, в современных научных работах, посвященных описанию ишемических повреждений миокарда во время выключения сердца из системного кровотока, отсутствует сравнительная характеристика развития патологических изменений в миокардиоцитах в зависимости от вида используемого анестетика.

Поэтому целью данной работы было изучение влияния различных видов анестезиологического обеспечения на гистологическое состояние миокардиоцитов при моделированной ишемии ушка правого предсердия (ПП) во время выполнения операций аорто-коронарного шунтирования (АКШ).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследования проводились во время выполнения операций АКШ в Киевской городской клинической больнице «Киевский городской центр сердца» (г. Киев). Возраст пациентов колебался от 58 до 72 лет (в среднем $66,96 \pm 1,81$ лет).

Материал для гистологического исследования человеческого сердца брался из ушка ПП. Забор материала производился следующим образом: во время операции, после введения гепарина, хирург накладывал кисетный шов на ушко ПП, которое через 10 минут экспозиции под кисетным швом резецировалось. Наложение кисетного шва и резекция части ушка ПП во всех случаях была предусмотрена ходом оперативного вмешательства. Забор материала соответствовал Хельсинской декларацией Всемирной ассоциации

«Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека».

Полученный таким образом гистологический материал фиксировали в 10% водном растворе нейтрального формалина. После стандартной гистологической проводки его заливали в парафин-целлоидин. Приготовление срезов толщиной 5-6 мкм осуществляли на ротационном микротоме МПС-2. Депарафинированные срезы окрашивали гематоксилином Майера и эозином. Просмотр препаратов был осуществлен на микроскопе исследовательского типа «ВХ – 41» («Olympus», Япония) с использованием программного обеспечения для анализа видеоизображения – «QuickPhoto Micro 2.3» (Германия).

Выделялись три степени ишемических контрактурных изменений миокардиоцитов: 1-я степень – появление специфического свечения при сохраненной поперечной исчерченности мышечных волокон; 2-я степень – наличие специфического свечения на фоне сближения поперечной исчерченности; 3-я степень – присутствие специфического свечения при отсутствии поперечной исчерченности мышечных волокон.

Площадь контрактурных изменений подсчитывалась полуколичественно: I – отсутствие; II – 10% (слабо выражены); III – 25%; IV – 50%; V – 75% и больше.

Идентификация гистологического материала производилась не только в отношении к ишемически-гипоксическим изменениям, но и была соотнесена к основным видам анестезии, которая проводилась пациентам.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При микроскопическом исследовании препаратов, у пациентов, анестезиологическое обеспечение которых проводилось в условиях

пропофоловой анестезии, наблюдалось появление лизиса ядер отдельных кардиомиоцитов, определялись зоны цитолиза, характеризующиеся равномерным разряжением утолщенных, резко контрастных полос пересокращения мышечных волокон. Зоны цитолиза окаймляли участки сегментарных контрактур и первичного глыбчатого распада мышечных волокон. Превалировали контрактуры 2–3 степени, совокупная степень изменений которых составляла $95,25 \pm 2,13\%$.

При исследовании гистологических препаратов, полученных в группе пациентов при использовании в качестве анестезиологического пособия севофлурана и сочетания севофлурана с тиопенталом натрия, часть миокардиальных клеток сохраняла клеточную структуру. При этом встречалась волнообразная деформация кардиомиоцитов, мышечные клетки с увеличенными, набухшими ядрами, представленными скоплением разнокалиберных, различной конденсации округлых «телец», окруженных мембраной. Выявленные контрактурные изменения имели мозаичный характер и располагались преимущественно вокруг сосудов. Так же наблюдался отек стромы на фоне расширения капилляров и артериол с нарастающей венозной гиперемией.

2–3 степень контрактурных изменений при использовании в качестве анестетика севофлурана составляла $80,57 \pm 1,47\%$. При этом повреждение имело мозаичный характер.

У пациентов с сочетанным использованием севофлурана и тиопентала натрия 2–3 степень контрактурных изменений составила $82,11 \pm 1,25\%$.

При исследовании препаратов, у пациентов, анестезированных в условиях сочетанного севофлурано-пропофолового наркоза, в большинстве кардиомиоцитов выявлялись уплотненные мышечные волокна с выраженным интрацеллюлярным отеком и вакуолизацией. В

отечной межпучковой соединительной ткани определялась клеточная инфильтрация, параллельно в поврежденных мышечных клетках наблюдалась эозинофилия и компактность саркоплазмы. Ядра в таких мышечных клетках выглядели более уплотненными, приобретали палочковидную вытянутую форму. Число клеток, имеющих пузырчатый вид с набухшими ядрами, составило 7–8 в 10 полях зрения.

Выявлялась волнообразная деформация кардиомиоцитов. При этом четко определялись сегментарные контрактуры 2–3 степени. Общая степень контрактурных изменений 2–3 степени в данной группе составила $89,81 \pm 2,34\%$.

При анализе полученных данных обращали на себя внимание факты достоверного отличия степени и площади контрактурных изменений в различных группах. Так в 1-й группе (пропофоловая анестезия) контрактурные изменения третьей степени составляла $55,83 \pm 3,18\%$, что в среднем на $30,43\%$ было больше, чем у пациентов, где в качестве моно гипнотика использовался севофлуран и на $35,24\%$ – в сравнении с группой, где применяли сочетание севофлурана и тиопентала натрия.

При этом при использовании сочетания севофлурана и пропофола, данные показатели не имели достоверных отличий с группой, где использовался только пропофол.

Площадь выраженных контрактурных изменений ($S=50\%$ и $S \geq 75\%$) была наибольшей в группе с пропофоловой анестезией и составляла $77,91 \pm 2,44\%$ и была сопоставима с группой, в которой применяли сочетание севофлурана и пропофола ($78,54 \pm 1,19\%$). Тогда, как в группах с использованием севофлурана и сочетании севофлурана и тиопентала натрия, вышеуказанные показатели составляли в среднем $29,25 \pm 1,17\%$ и $17,80 \pm 1,11\%$ соответственно, что в 2,5 и в 4,37 раз было меньше в сравнении с группой при использовании пропофола и в 2,68 и в 4,4 раза

в сравнении с группой, где пропофол сочетался с севофлураном.

Согласно полученным данным можно заключить, что анестезиологическое обеспечение на основе севофлурана уменьшает контрактурные повреждения в среднем на 48%–60%. Однако при этом важно отметить, что в группе пациентов, у которых севофлуран применялся в сочетании с пропофолом, площадь тяжелой степени контрактурной дегенерации кардиомиоцитов была довольно высокой. Тогда, как при использовании севофлурана, как препарата в виде моно – гипнотика, или при его сочетании с тиопенталом натрия, данный показатель составлял в среднем 18%–30%.

В ходе работы мы исследовали причинно-следственную взаимосвязь между минимальной альвеолярной концентрацией (МАК) севофлурана в дыхательной смеси и степенью контрактурных изменений миокардиоцитов.

Корреляционная зависимость между средней концентрацией севофлурана в дыхательной смеси и степенью контрактурных изменений кардиомиоцитов после моделированной 10-ти

минутной ишемии отображена на рис. 1, рис. 2. и рис. 3.

Диаграмма рассеяния
МАК севофлурана / процент контрактурных изменений миокардиоцитов 1-й степени

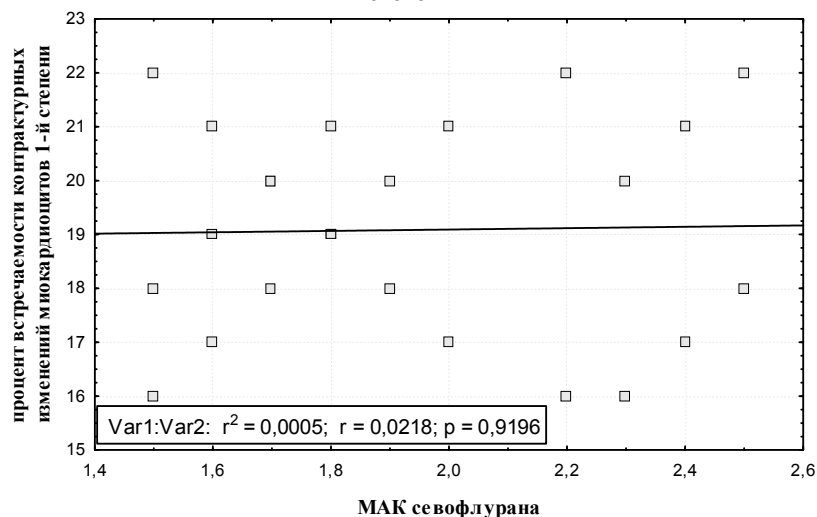


Рис. 1. Корреляционная зависимость между МАК севофлурана во вдыхаемой смеси и процентом встречаемости контрактурных изменений миокардиоцитов 1-й степени ($r=0,0218$, $p=0,916$).

Диаграмма рассеяния МАК севофлурана / процент контрактурных изменений кардиомиоцитов 2-й степени

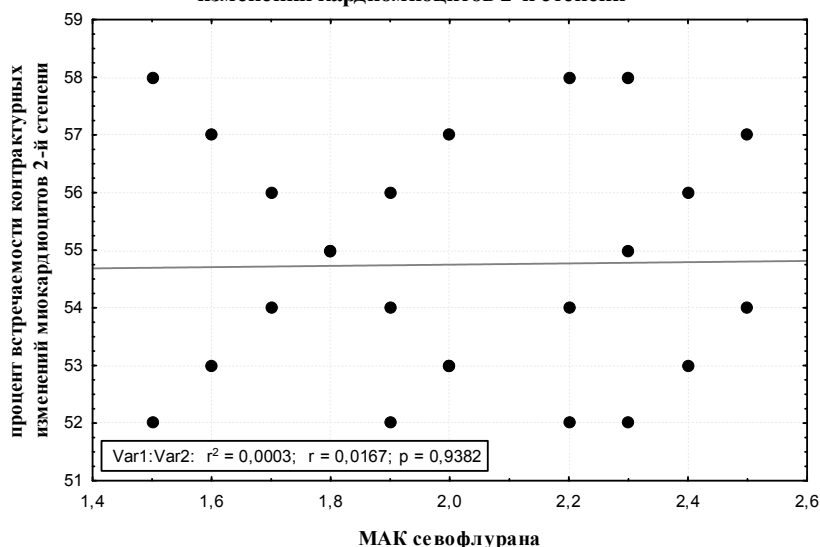


Рис. 2. Корреляционная зависимость между МАК севофлурана во вдыхаемой смеси и процентом встречаемости контрактурных изменений миокардиоцитов 2-й степени ($r=0,0167$, $p=0,9382$).

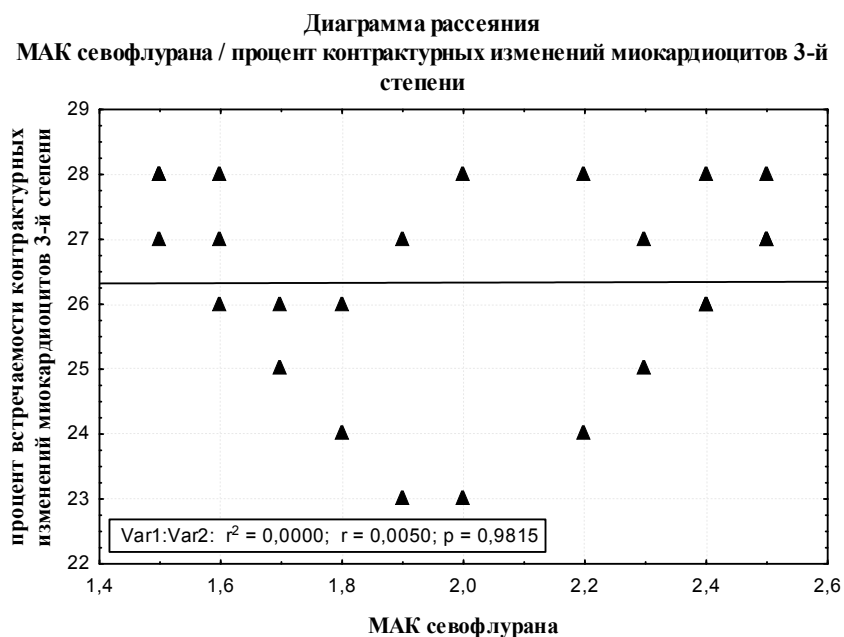


Рис. 3. Корреляционная зависимость между МАК севофлурана во вдыхаемой смеси и процентом встречаемости контрактурных изменений миокардиоцитов 3-й степени ($r=0,00050$, $p=0,9815$).

Анализ полученных данных не установил взаимосвязи ассоциации признаков между МАК севофлурана в дыхательной смеси и степенью контрактурных изменений кардиомиоцитов после моделированной 10-ти минутной ишемии (МАК севофлурана / процент контрактурных изменений 1-й степени: $r=0,0218$, $p=0,916$; МАК севофлурана / процент контрактурных изменений 2-й степени: $r=0,0167$, $p=0,9382$; МАК севофлурана / процент контрактурных изменений 3-й степени: $r=0,00050$, $p=0,9815$) (рис.1, рис.2., рис.3.).

Учитывая результаты данных исследований, можно сделать вывод, что севофлуран обладает кардиопротекционным эффектом не зависимо от его концентрации в дыхательной смеси.

ВЫВОДЫ

1. Использование в схеме анестезиологического обеспечения севофлурана, как моно-гипнотика, или при его сочетании с тиопенталом натрия, позволило уменьшить степень контрактурных изменений миокардиоцитов и площадь выраженного аноксического поражения, при моделированной ишемии, в среднем на 48% – 60%, в сравнении с анестезией на основе пропофола, или при сочетании пропофола с севофлураном.

2. Севофлуран обладает кардиопротекционным эффектом не зависимо от его концентрации в дыхательной смеси (МАК севофлурана / процент контрактурных изменений 1-й степени: $r=0,0218$, $p=0,916$; МАК севофлурана / процент контрактурных изменений 2-й степени: $r=0,0167$, $p=0,9382$; МАК севофлурана / процент контрактурных изменений 3-й степени: $r=0,00050$, $p=0,9815$).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Myocardial ischemia/reperfusion injury, a clinical view on a complex pathophysiological process / A.L. Moens, M.J. Claeys, J.P. Timmermans, [et al.] // Int. J. Cardiol. – 2005. – Vol.100, №2. – P. 179-190.*
2. *Organ protective effects of volatile anesthetics and perioperative outcomes / H. Uchino, M. Suzuki, A. Okita, [et al.] // Masui. – 2012. – Vol.61, №5. – P. 478-495.*
3. *Pagel P.S. Delayed cardioprotection by inhaled anesthetics / P.S. Pagel, J.A. Hudetz // J. Cardiothorac. Vasc. Anesth. – 2011. – Vol.25, №6. – P. 1125-1140.*
4. *Anesthetic-induced preconditioning delays opening of mitochondrial permeability transition pore via protein kinase C-? mediated pathway / D. Pravdic, F. Sedlic, Y. Mio, [et al.] // Anesthesiology. – 2009. – Vol.111, №2. – P. 267-274.*

О.А.Лоскутов

ГІСТОЛОГІЧНИЙ СТАН МІОКАРДІОЦИТІВ В УМОВАХ МОДЕЛЬОВАНОЇ ІШЕМІЇ ПРИ РІЗНИХ ВИДАХ АНЕСТЕЗІОЛОГІЧНОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ

В роботі досліджуються гістологічні зміни кардіоміоцитів при ішемічному впливі в умовах різних видів анестезіологічного забезпечення.

Матеріалом дослідження послужила тканина вушка правого передсердя, яке резецирувалося по ходу операції для канюляції передсердя. Забір матеріалу проводився після накладення кісетного шва на вушко правого передсердя, яке через 10 хвилин експозиції під турнікетом було резецировано.

У результаті дослідження було виявлено, що контрактурні зміни третього ступеня у групі із пропофоловою анестезією, складала $55,83 \pm 3,18\%$, що в середньому на $30,43\%$ було більше, ніж у пацієнтів при використанні севофлурану і на $35,24\%$ – у порівнянні із групою, де застосовувалася комбінація севофлурану й тіопенталу натрію.

У групах з використанням севофлурану й комбінації севофлурану з тіопенталом натрію, площа виражених контрактурних змін ($S=50\%$ і $S>75\%$) становила в середньому $29,25 \pm 1,17\%$ і $17,80 \pm 1,11\%$ відповідно, що в 2,5 і в 4,37 рази було менше в порівнянні із групою при використанні пропофолу й в 2,68 і в 4,4 рази у порівнянні із групою, де пропофол сполучався із севофлураном.

Таким чином, використання в схемі анестезії севофлурану, як моно-гіпнотика, або при його комбінації з тіопенталом натрію, дозволяє зменшити ступінь контрактурних змін кардіоміоцитів і площу вираженої аноксичної поразки не залежно від його концентрації в дихальній суміші.

Ключові слова: севофлуран, пропофол, тіопентал натрію, ішемія міокарда, кардіопротекція.

O.A.Loskutov

HISTOLOGICAL CARDIOMYOCYTE STATE IN SIMULATE ISCHEMIA IN DIFFERENT TYPES OF ANESTHETIC MANAGEMENT

Work is studies the histological changes in ischemic myocardial effects in different types of anesthetic management.

Material for histological study was taken from the right atrial appendage, which take away for biopsy during surgery after atrial cannulation. Biopsy was made after the imposed a purse string suture in the right atrial appendage, which is 10 minutes exposure to the purse-string suture resected.

The study found that changes contractility third degree, in the group with propofol anesthesia, were $55,83 \pm 3,18\%$, that on average was $30,43\%$ higher than that of patients using sevoflurane and $35,24\%$? in comparison with the group, which used a combination of sevoflurane and thiopental sodium.

In groups, using a sevoflurane and combination of sevoflurane and thiopental sodium, the area marked contractility changes ($S=50\%$ and $S>75\%$) was on average $29,25 \pm 1,17\%$ and $17,80 \pm 1,11\%$, respectively, 2,5 and 4,37 times was less compared to the group using propofol and 2,68 and 4,4 times in comparison with the group, which was combined propofol with sevoflurane.

Thus, the use of sevoflurane in anesthesia, as a mono-hypnotic, or when it is combined with sodium thiopental, to reduce the degree contractile change of cardiomyocytes and area expressed anoxic damage, regardless of its concentration in the breathing mix.

Key words: sevoflurane, propofol, thiopental sodium, myocardial ischemia, cardioprotection.