

Т. М. ОКСМАН, М. В. ДАЛН, Е. Б. ГОРБОВИЦКИЙ,  
действительный член АМН СССР В. В. КОВАНОВ

### К ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ РОЛИ ИШЕМИЧЕСКОГО ТОКСИНА

В сообщении (<sup>3</sup>) было описано появление в изолированной конечности особого ишемического токсина, количество которого в органе парастало с увеличением срока ишемии. Между тем, ранее было установлено (<sup>2</sup>), что при включении в кровоток здоровой интактной собаки изолированной конечности возникают резкие нарушения гомеостаза, интенсивность которых пропорциональна длительности предшествующей ишемии.

Задачей настоящего исследования было изучение патогенетической роли описанного ишемического токсина в развитии гомеостатических осложнений. Наиболее веским экспериментальным доказательством такой его роли может служить ослабление степени нарушений гомеостаза после включения в кровоток ишемизированной конечности, из которой этот токсин извлечен.

Опыты проведены на модели ампутированной задней конечности собаки, ишемизированной в течение 6 час. при температуре 18—20°. По истечении периода ишемии конечность подключали к бедренным сосудам интактной собаки, находящейся под внутримышечным гексеналовым наркозом (I контрольная серия). О характере гемодинамических сдвигов судили по показателям артериального давления, регистрируемого прямым способом. Во II контрольной серии конечность после 6 час. ишемии подключали к аппарату искусственного кровообращения (АИК РП-64), заполненному 1 л свежегепаринизированной аутокрови. Проводили перфузию в течение 3 час. со скоростью 7—8 мл на 100 г веса конечности в 1 мин. при температуре 36° и 90% насыщении гемоглобина крови кислородом, с постоянной коррекцией кислотно-щелочного баланса. После окончания перфузии конечность также подключали к интактной собаке и регистрировали артериальное давление.

Элиминацию токсина из ишемизированной конечности перед ее включением в кровоток здоровой собаки осуществляли двумя способами.

1. В систему аппарата искусственного кровообращения включали малогабаритный диализатор с активной площадью 1200 см<sup>2</sup>. Диализирующим раствором служил раствор Рингера — Локка с добавлением глюкозы (240 г на 15 л), сбалансированный до pH 8,0 при температуре 40°. В качестве диализирующих мембран применяли целлофан «100» и «Лисогорский». Такую перфузию в сочетании с гемодиализом проводили в течение 3 час. при тех же режимах, что и во II контрольной серии. По окончании перфузии конечность подключали к бедренным сосудам интактной собаки.

2. Ампутированную конечность через каждые 1,5 часа ишемии подключали к АИК, заполненному сбалансированным раствором Рингера — Локка, и перфузировали по открытой системе 15 мин. По истечении 6 час. ишемии проводили перфузию в течение 3 час. по методике II контрольной серии.

В опытах с извлечением токсина исследовали токсичность диализирующего раствора и перфузатов по способу, описанному в (<sup>3</sup>).

Установлено, что при подключении ишемизированной в течение 6 час. конечности в кровоток интактной собаки наблюдается резкое нарушение гемодинамики на 5—6 часу наблюдения (рис. 1а). При этом пульсовое

давление падает почти до нуля при выраженном снижении максимального и значительном росте диастолического давления. Перфузия такой конечности в течение 3 час. аутокровью не приводит к существенному улучшению состояния гемодинамики при подключении конечности к организму здоровой собаки. При сочетании перфузии ишемизированной в течение 6 час. конечности с гемодиализом наблюдается значительное ослабление гемодинамической реакции на включение такой конечности в кровоток и отсроченное до 9—10 час. падение пульсового давления (рис. 1б).

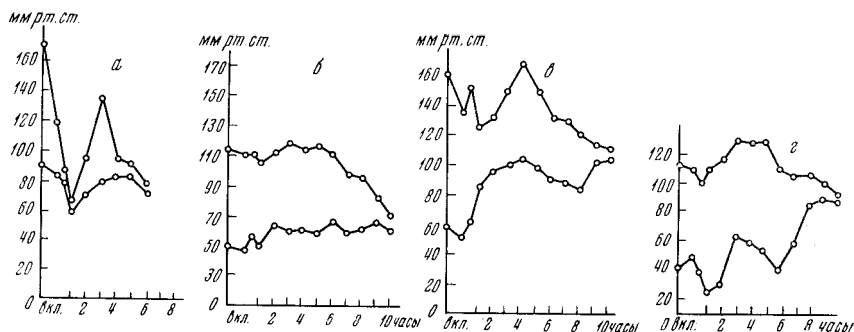


Рис. 1. Динамика пульсового давления при включении в кровоток: а — ишемизированной в течение 6 час. конечности; б — ишемизированной в течение 6 час. конечности после перфузии в сочетании с гемодиализом; в — ишемизированной в течение 6 час. конечности после перманентной отмывки и перфузии кровью; г — ишемизированной в течение 15 мин. конечности

При перманентной отмывке ишемизированной конечности к последующей перфузией ее аутокровью гемодинамическая реакция на включение такого органа в кровоток существенно не отличается от описанной в предыдущей серии опытов (рис. 1в), а также от показателей пульсового давления при включении в кровоток конечности с 15-минутной ишемией (рис. 1г).

Исследование диализирующего раствора методом гелевой фильтрации через колонку сефадекса Г-15 показало наличие в составе концентрированного диализата ишемического токсина, выходящего с колонки в объеме от 200 до 250 мл (фракция 107—118, рис. 2).

Изучение диализируемой части перфузатов при перманентной отмывке ишемизированной конечности тем же методом гелевой фильтрации позволило установить возрастание количества токсического компонента, выхо-

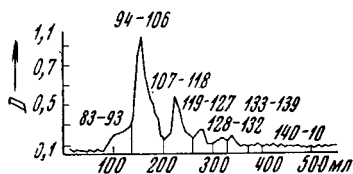


Рис. 2. Фракционный состав диализирующего раствора после изолированной перфузии в сочетании с гемодиализом

Фракция	83—93	94—106	107—118	119—127	128—132	133—139	140—10
Белок, мг/мл	2,87	10,45	5,68	2,72	1,81	2,74	2,27
DL <sub>т</sub> , мг белка	Не токсична в дозе 2,87	1,05	0,28	0,68	1,81	Не токсична в дозе 2,74	0,23

дящего с колонки в объеме от 200 до 250 мл по мере увеличения срока ишемии. Если через 1,5 часа ишемии количество токсина в препарате весьма незначительно (пик, образованный фракцией 58—70, рис. 3а), то после 4,5 час. ишемии эта фракция дает довольно большой пик (фракция 133—144, рис. 3б). Несмотря на регулярную проточную перфузию этот фактор выявляется после 6 час. ишемии в диализабельной части перфузата в весьма ощутимом количестве. Количественно это может быть представлено следующим образом: 1,5 часа 8,05 мг белка (токсического), 3,0 часа 13,43 мг, 4,5 часа 36,67 мг, 6,0 час. 51,16 мг белка.

Представленные материалы показывают, что токсическое вещество, накапливающееся в длительно ишемизированной конечности, несомненно играет важную роль в развитии нарушений гомеостаза при включении такого органа в общий кровоток. После элиминации ишемического токсина изолированной перфузией в сочетании с гемодиализом или перманентной отмывкой, состояние гемодинамики интактной собаки в ответ на включение в кровоток ишемизированной в течение 6 час. конечности существенно не отличается от такового при подключении изолированной конечности с 15-минутной ишемией (рис. 1з) и резко отличается от состояния гемодинамики при включении в общий кровоток конечности после 6 час. ишемии без предварительной элиминации токсина.

Значение токсических веществ в развитии постишемических шоковых состояний после таких воздействий, как длительное раздавливание, жгутирование, реплантация конечности и др., постулировалось в литературе неоднократно. Роль токсина разные авторы приписывали калию (<sup>1</sup>, <sup>4</sup>), гистамину (<sup>6</sup>), производным АМФ (<sup>5</sup>). Эти авторы наблюдали токсический эффект от введения экстрактов длительно ишемизированных мышц экспериментальным животным. Однако доказать роль этих веществ в развитии шока не удавалось.

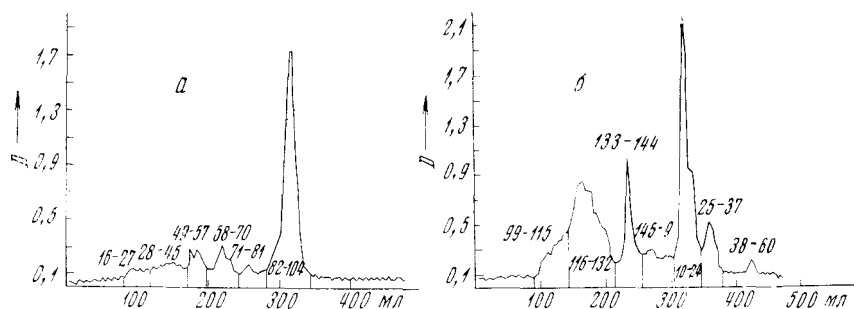


Рис. 3. Фракционный состав диализабельной части перфузата при перманентной отмывке конечности через: а — 1,5 часа ишемии, б — 4,5 часа ишемии

Фракция	16—27	28—45	49—57	58—70	71—81	82—104	
Белок, мг/мл	2,72	3,63	3,63	1,12	2,50	10,00	
DL <sub>т</sub> , мг белка	Не токсична в дозе 1,63	Не токсична в дозе 2,18	0,91	0,08	Не токсична в дозе 2,50	2,00	
Фракция	99—115	116—132	133—144	145—9	10—24	25—37	38—60
Белок, мг/мл	5,23	15,45	4,54	4,54	13—63	3,33	2,50
DL <sub>т</sub> , мг белка	1,04	1,55	0,23	1,14	2,05	0,66	0,75

Как показали наши исследования, содержание калия в перфузатах при перфузии длительно ишемизированных конечностей не выходит за верхний предел нормы, а содержание гистамина значительно снижено. Концентрация АМФ в мышечной ткани ишемизированной конечности в результате обычной перфузии кровью резко падает, однако это не предупреждает развития шока после включения такой конечности в кровоток. Только направленная элиминация выделенного ишемического токсина предупреждает развитие шоковых изменений гемодинамики при включении в кровоток конечности, ишемизированной в течение 6 час.

Это позволяет считать доказанной роль ишемического токсина в патогенезе постинемических расстройств.

Лаборатория по пересадке органов и тканей  
Академии медицинских наук СССР  
Московский институт вакцин и сывороток  
им. И. И. Мечникова

Поступило  
12 V 1971

#### ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

- <sup>1</sup> М. И. Кузин, Кинетика, патогенез и лечение синдрома длительного раздавливания, М., 1959. <sup>2</sup> Т. М. Оксман и др. Матер. I симпозиума по реплантации конечности, М., 1970, стр. 8. <sup>3</sup> Т. М. Оксман, М. В. Далин и др., ДАН, 199, № 4 (1971). <sup>4</sup> В. М. Шепелев, Химическая характеристика токсических веществ экстрактов мышечной ткани, находившейся под жгутом, Кандидатская диссертация, М., 1962. <sup>5</sup> G. N. Green, Lancet, 20, 147 (1943). <sup>6</sup> G. Habelman, Noxine in Experiment u. Klinik, Leipzig, 1948.