

## **Экспериментальная аневризма левого желудочка как модель заболевания сердца с сердечной недостаточностью**

*Республиканский научно-практический центр «Кардиология», г.Минск \* Центральная научно-исследовательская лаборатория БелМАПО, г.Минск*

Цель эксперимента - создание модели заболевания сердца с сердечной недостаточностью путем формирования аневризмы левого желудочка. В группу вошли 8 беспородных собак. Операции проведены в условиях искусственной вентиляции легких, внутривенной анестезии с контролем артериального давления. Летальность составила 25% (2 животных). 6 животных наблюдались 2,5 месяца. Образование мешковидной дискинетичной аневризмы подтверждено эхокардиографически и интраоперационно, макро- и микроскопически. Метод доступен, прост в выполнении.

**Ключевые слова:** левый желудочек сердца, экспериментальная аневризма.

I.N.Stakan, O.I.Kozlov, S.A.Kurganovich, V.E.Dachevskij, Y.P.Ostrovsky, I.A.Shved\*, E.A.Rimzha\*

Experimental aneurism of left ventricular as a pattern of heart disease with cardiac failure  
The goal of the job – creation of heart disease with cardiac failure by creation of an aneurism of the left ventricular. Eight dogs were taken. Operations were performed in conditions of artificial ventilation, intravenous anaesthetization with arterial blood pressure control. Mortality was 25% (2 dogs). Another six animals were followed for 2,5 months. Development of advanced meshlikened diskynetic aneurism was proved by echo-cardiography and perioperatively, macro- and microscopy. The method is accessible, simple in performing.

Key words: left ventricular of the heart, experimental aneurism.

Экспериментальное воспроизведение любого заболевания представляет научно-практический интерес в связи с возможностью получения модели, отражающей основные этапы развития патологического процесса.

Создание адекватной модели поражения сердца, протекающего с дилатацией его полостей и нарушением сократительной функции желудочков, необходимо для разработки и апробации способов лечения различных форм кардиомиопатий и постинфарктных аневризм левого желудочка (ЛЖ) у человека.

Для моделирования дилатационной кардиомиопатии (ДКМП) у крупных животных применяют метод учащающей кардиостимуляции из правого желудочка (ПЖ), множественную интракоронарную эмболизацию микроциркуляторного русла, использование кардиотоксических агентов (доксорубицин, пропранолол, имипрамин) и некоторые другие [8]. При учащающей кардиостимуляции навязывается ритм с частотой сердечных сокращений (ЧСС) 180-190 в 1 мин в течение 21 суток, затем в течение 42 дней с ЧСС 200-210 в 1 мин. Контроль за изменениями гемодинамики осуществляется с помощью эхокардиографии (эхо-кг). Через 21 день отмечается снижение сердечного выброса в среднем на 10% [7, 8, 10, 11]. Множественная

интракоронарная микроэмболизация осуществляется селективной катетеризацией устьев коронарных артерий (КА) и введением в них гидрогеля полиметиленлоксана с размером частиц 90 микрон. Оклюзия возникает на уровне микроциркуляторного русла (МЦР). Летальность среди экспериментальных животных достигает 30% [5, 8, 12]. При реализации обоих способов достигается увеличение объемов полостей желудочков, снижение ФВ ЛЖ до 30-40%.

Для моделирования аневризмы ЛЖ используют: одномоментную перевязку коронарной артерии или ее ветвей между двумя лигатурами с последующими физическими нагрузками, локальное криовоздействие на стенку желудочка, раздавливание миокарда, замещение участка миокарда верхушки ЛЖ ксено- или аллотканями.

Перевязка ствола КА сопровождается высокой летальностью, до 60%. В связи с этим Pilla J. et al. рекомендуют создавать окклюзию артерий 3 порядка, в частности диагональных ветвей передней межжелудочковой ветви (ПМЖВ), отступя 5-7 мм от основного ствола [9]. Sutton и Davis предлагали перевязку ПМЖВ левой КА дистальнее места отхождения огибающей ветви на 1-2 см. Через 2-6 дней после операции животное выполняет нагрузки в тредбане [4]. Нагрузку на миокард можно создать и моделированием коарктации восходящей или нисходящей аорты [3, 4]. И.Ф.Матюшин и соавт. применили локальное замораживание стенки ЛЖ с помощью аппликатора, предварительно охлажденного в жидком азоте с температурой  $-196^{\circ}\text{C}$ . Экспозиция составляла 30 – 60 сек. На месте некроза миокарда через 4 недели формируется хроническая мешковидная аневризма. Во время аппликации наблюдались нарушения ритма (тахикардия). О летальности не сообщается [2].

Н.П.Синицын для воспроизведения аневризмы ЛЖ применил раздавливание миокарда. С.И.Ютанов предложил дополнять эту процедуру лигированием приводящей КА в области аневризмы. Раздавливающий зажим накладывался на верхушку сердца. Непосредственно после его снятия образовывалась массивная интрамуральная гематома с выбуханием эпикарда и эндокарда [4, 6]. Авторы метода непосредственно после основного этапа отмечали снижение АД на 40-50 мм.рт.ст., повышение ЦВД до 200-300 мм.вд.ст. Ранняя послеоперационная летальность составила 4%. Причины летальных исходов: сердечная недостаточность вследствие обширной зоны раздавливания с вовлечением папиллярных мышц, разрыв аневризмы, нагноение в грудной полости. Вышеуказанные сдвиги гемодинамики сохранялись в течение 3-х мес. Микроскопически сразу после эксперимента миокард теряет характерную структуру, представляет собой кашицеобразную массу с форменными элементами крови и разрушенными миокардиальными волокнами. В поздние сроки отмечалась соединительнотканная организация зоны раздавленного миокарда. В области рубца выявлялись элементы регенерации сердечной мышцы. Через 3-4 мес. микроскопически аневризма имела вид тонкого соединительнотканного рубца с участками дегенерирующих мышечных волокон [4, 6].

Е.П.Глинская еще в 1957 г. предложила метод создания аневризмы ЛЖ с помощью аутоперикарда. После вскрытия грудной полости выкраивался лоскут из перикарда размером 2x2 см. Левому желудочку наносилась рана длиной 0,5-1 см, к краям которой фиксировался перикард [1].

#### Материалы и методы

Восемь взрослых беспородных собак с массой тела 15 - 20 кг были прооперированы в соответствии с нормативными требованиями по работе с

экспериментальными животными. Цель эксперимента - создание модели заболевания сердца с сердечной недостаточностью путем формирования аневризмы левого желудочка.

Всем животным перед операцией и перед выведением из эксперимента (через 2,5 мес.) выполнялось эхо-кардиографическое исследование (эхо-кг) на аппарате "Toshiba Medical" в М- и В-режимах, в положении лежа на спине. Исследуемые параметры: конечно-систолический размер ЛЖ (КСР ЛЖ) на уровне основания, конечно-диастолический размер ЛЖ (КДР ЛЖ) на уровне основания, конечно-систолический объем ЛЖ (КСО ЛЖ), конечно-диастолический объем ЛЖ (КДО ЛЖ), ударный объем (УО) ЛЖ, фракция выброса (ФВ) ЛЖ, толщина боковой стенки ЛЖ в диастолу (БСд), толщина межжелудочковой перегородки в диастолу (МЖПд), диаметр кольца митрального клапана (МК), диаметр задней полой вены (ЗПВ), диаметр аневризмы ЛЖ, объем аневризмы, толщина стенки аневризмы.

ЭКГ в 6-ти стандартных отведениях от конечностей (I, II, III, AVR, AVL, AVF) записывалась двукратно: после доставки в операционную, по завершении операции.

В качестве базисной модели применялся метод Синицына - Ютанова. Вводный наркоз осуществлялся однократным внутримышечным введением 5% раствора кетамина в дозе 6 мг/кг. Животное укладывалось на спину с незначительным поворотом на правый бок. Интубировалась трахея и осуществлялась искусственная вентиляция легких (ИВЛ) воздухом в объеме 6-10 л/мин с ЧД 18-20/мин. Дальнейшую анестезию проводили внутримышечным введением 2% раствора тиопентала натрия из расчета 20 мг/кг. После вскрытия плевральной полости и во время основного этапа, двукратно, вводились 4 мл 0,25% раствора дроперидола и 2 мл 0,005% раствора фентанила. Артериальное давление (АД) измерялось прямым методом в бедренной артерии: сразу после вводного наркоза и после завершения операции. Выполнялась левосторонняя переднебоковая торакотомия в IV или V межреберьях. Левое легкое отграничивалось влажными салфетками. Перикард рассекался вентральнее диафрагмального нерва, от верхушки к основанию сердца и брался на держалки. Верхушка сердца выводилась в рану. Для создания аневризмы применяли зажим собственной конструкции с фиксированными на концах его браншей металлическими пластинами овальной формы 3,5 x 3,5 см и толщиной 2,0 мм. Предварительно обернутые в марлевые салфетки, пластины зажима накладывались на область верхушки и боковой стенки ЛЖ (область захвата составила в среднем 2,0 x 2,5 см с отношением к длине желудочка 1:2,5-3,0). Сжатие осуществлялось дважды, с экспозицией 3-4 сек. и с перерывом 15-20 сек. После этого нитью «Пролен 5/0» лигировались диагональные ветви передней нисходящей артерии и правая коронарная артерия на границе здорового участка и зоны раздавливания (рис. 1). Редкие швы на перикард. Рана послойно ушивалась с предварительной аспирацией воздуха из плевральной полости. Повторно измеряли АД в бедренной артерии. После операции ИВЛ продолжалась от 1 до 2-х часов.

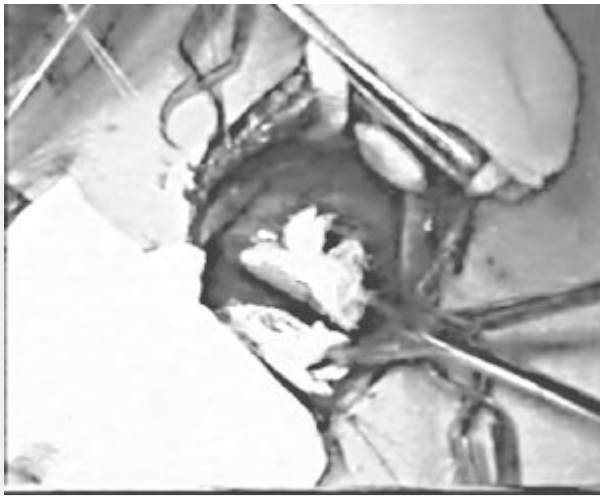


Рис. 1. Основной этап операции – наложение раздавливающего зажима на верхушку ЛЖ.

Выжившие животные (6) наблюдались 2,5 мес. После выполнения эхо-кг, под общей анестезией выполнялись измерение АД, реторакотомия. Животные выводились из эксперимента однократным введением 1,0 г тиопентала натрия. Производилось взятие макропрепарата сердца и выполнялись измерения его размеров: толщина стенок, поперечный размер полости ЛЖ на уровне основания, диаметр аневризмы и толщина ее стенки. ЛЖ вскрывался продольным разрезом, отступив 1 см от ПМЖВ, параллельно МЖП.

#### Результаты

На рисунке 2 представлена нормальная ЭКГ наркотизированной собаки. Ритм синусовый, ЧСС 160 уд.-1.



Рис. 2. Нормальная ЭКГ наркотизированной собаки. I стандартное отведение. Скорость 25 мм/сек.

Средние эхо-кардиографические параметры сердец собак перед экспериментом составили: КДР ЛЖ, мм –  $30,0 \pm 0,6$ ; КСР ЛЖ, мм –  $20,0 \pm 0,9$ ; КДО ЛЖ, мл -  $34,0 \pm 1,3$ ; КСО ЛЖ, мл -  $12,5 \pm 1,5$ ; УО ЛЖ, мл -  $21,5 \pm 1,2$ ; ФВ ЛЖ, % -  $63,2 \pm 3,5$ ; МЖПд, мм -  $7,5 \pm 0,5$ ; БСд, мм -  $8,5 \pm 0,5$ ; МК, мм -  $20,0 \pm 0,8$ ; ЗПВ, мм -  $16,8 \pm 0,9$ .

АД, измеренное в бедренной артерии перед основным этапом, составило: систолическое (АДс)  $115,25 \pm 3,2$  мм.рт.ст., диастолическое (АДд)  $67,5 \pm 4,3$  мм.рт.ст.

Во всех случаях, непосредственно после снятия раздавливающего зажима, под эпикардом определялись участки (1-2) интрамиокардиальной гематомы диаметром от 0,5 до 1 см. Одновременно появлялся дискинез верхушки. Имело место увеличение размеров сердца (последнее с трудом помещалось в полость перикарда).

После завершения основного этапа операции АД составило: АДс  $93 \pm 3,7$  мм.рт.ст., АДд  $62,5 \pm 7,5$  мм.рт.ст. На ЭКГ фиксировалась картина ишемического трансмурального повреждения миокарда верхушечной и боковой стенок ЛЖ на фоне

выраженной синусовой или суправентрикулярной тахикардии с ЧСС 200 уд.-1 (рис. 3).



Рис. 3. ЭКГ наркотизированной собаки через 5 мин. после моделирования аневризмы. II стандартное отведение, скорость 25 мм/сек.

Два животных погибли во время операции. Причины неблагоприятных исходов, с нашей точки зрения, заключались в технических погрешностях выполнения операции. В одном случае имело место избыточное и длительное выведение сердца в рану, что привело, вероятно, к перегибу легочных вен с нарушением кровоснабжения сердца и развитием фибрилляции желудочков. Это, в свою очередь, было связано с торакотомией в IV межреберье и трудностью выведения верхушки сердца. Во втором случае в пластины зажима был захвачен обширный участок ЛЖ с избыточной экспозицией раздавливания (до 15 сек.), в связи с чем наступил разрыв миокарда с фибрилляцией желудочков. Дефект ушит. Двукратная дефибрилляция оказалась неэффективной.

Через 2,5 мес. контрольное эхо-кардиографическое исследование выполнено у 6 животных. Получены следующие средние показатели: КДР ЛЖ, мм –  $33,0 \pm 0,8$ ; КСР ЛЖ, мм –  $23,0 \pm 1,0$ ; КДО ЛЖ, мл -  $44,0 \pm 2,7$ ; КСО ЛЖ, мл -  $19,0 \pm 1,6$ ; УО ЛЖ, мл -  $25,0 \pm 1,7$ ; ФВ ЛЖ, % -  $56,2 \pm 2,5$ ; МЖПд, мм -  $8,4 \pm 0,6$ ; БСд, мм -  $10,0 \pm 0,8$ ; МК, мм -  $22,8 \pm 2,4$ ; ЗПВ, мм -  $18,2 \pm 0,7$ , диаметр аневризмы, мм –  $25 \pm 0,1$ , объем аневризмы, мл –  $7,6 \pm 1,3$ , толщина стенки аневризмы, мм –  $3,1 \pm 0,3$ .

При повторной операции в левой плевральной полости во всех случаях выявлен умеренный спаечный процесс. Левое легкое фиксировано в области шва рыхлыми спайками. В 3-х случаях имело место прорезывание швов и расхождение краев перикарда вследствие значительного увеличения объема сердца. В полости перикарда выраженный спаечный процесс в области аневризмы. Визуально определялась мешотчатая дискинетическая аневризма верхушки ЛЖ с наружным диаметром до 3-3,5 см (рис. 4).

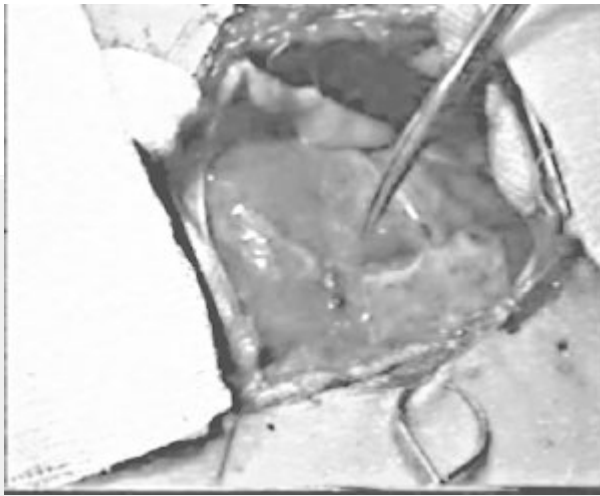


Рис. 4. Аневризма верхушки ЛЖ через 2,5 мес. Инструментом указана граница аневризмы и здорового миокарда. На приводящей к аневризме диагональной ветви видна лигатура.

Посмертное измерение размеров ЛЖ произведено у восьми животных: у 2-х сразу после гибели, у 6 – после планового выведения из эксперимента.

Показатели животных, погибших во время операции: диаметр ЛЖ на уровне основания, мм – 30,0 и 29,0, Бс, мм - 7,0 и 7,0, МЖП, мм – 7,0 и 8,0, толщина миокарда на уровне верхушки – 9,0 и 10,0 мм, МК, мм - 20,0 мм в обоих случаях.

У выживших животных, через 2,5 мес., получены следующие результаты: диаметр ЛЖ на уровне основания, мм –  $36,8 \pm 1,6$ , Бс, мм –  $10,8 \pm 1,0$ , МЖП, мм –  $8,6 \pm 0,9$ , диаметр аневризмы, мм  $27,6 \pm 2,1$ , толщина миокарда в области аневризмы, мм –  $3 \pm 0,5$ , МК, мм –  $23,3 \pm 1,2$  (рис. 5).



Рис. 5. Полость ЛЖ через 2,5 мес. после операции. На эндокарде, в зоне аневризмы, имеются наложения фибрина. Толщина стенки в этой области 2,5-3 мм.

При микроскопическом исследовании отмечается очаговая атрофия с истончением миокарда и разрастанием рыхлой волокнистой ткани, в основном в субэндокардиальном слое и в толще сохранившейся части его, достигающая местами эпикарда (рис. 6).

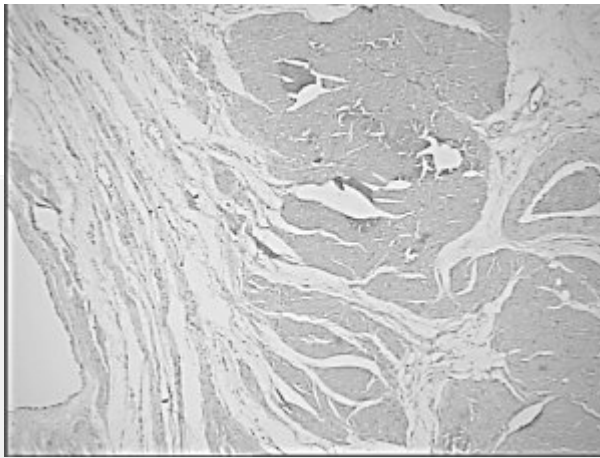


Рис. 6. Участок аневризмы верхушки ЛЖ. 1- просвет полости ЛЖ с массивным слоем соединительной ткани в субэндокардиальном отделе миокарда. 2 - субэпикардиальный миокард с крупной артерией. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. x 50.

#### Выводы

1. Моделирование заболевания сердца с сердечной недостаточностью путем экспериментального воспроизведения аневризмы ЛЖ является доступным, надежным и достаточно эффективным методом, пригодным для достижения поставленной цели опыта.

2. Эффективность метода подтверждается данными ЭКГ, ЭХО-КГ, макро- и микроскопического исследований.

3. Незначительное снижение сократительной способности ЛЖ через 2,5 мес. обусловлено компенсаторной гипертрофией жизнеспособного миокарда и коротким сроком наблюдения за животными.

4. Относительно высокая летальность (25%) среди экспериментальных животных объясняется техническими погрешностями операции на этапе внедрения методики.

5. Предложенную модель целесообразно использовать при разработке и апробации хирургических способов лечения заболеваний сердца, протекающих с расширением его полостей и сердечной недостаточностью.

1. Глинская Е.П. Аневризма сердца // Вестник Хирургии.- 1957.- №5.- С. 71-75.

2. Матюшин И.Ф., Конев В.Е., Синякин С.И. и др. Способ моделирования аневризмы сердца // Изобретательство и рационализация в медицине: Респ. сб. науч. трудов.- М., 1983.- С. 184-185.

3. Петровский Б.В., Козлов И.З. Аневризмы сердца.- М.: Медицина, 1965,- 277 с.

4. Хилькин А.М., Светлов В.А. Моделирование поражений сердца и сосудов в эксперименте.- М.: Медицина, 1979.- 384 с.

5. Шалимов С.А., Радзиховский А.П., Кейсевич Л.В. Руководство по экспериментальной хирургии.- М.: Медицина, 1989.- 272 с.

6. Ютанов С.И. Экспериментальные материалы к хирургическому лечению аневризмы сердца // Грудная Хирургия.- 1964.- №2.- С. 50-55.

7. Byrne M., Raman J., Power J. et al. Passive ventricular constraint: an effective intervention for the treatment and advanced dilated cardiomyopathy // European Heart Journal.- 2000.- 21 (suppl).- P. 293.

8. Monnet E, Chachques C.C. Animal models of heart failure: what is new? // Annals of Thoracic Surgery.- 2005.- 79.- P.1445-53.

9. Pilla J., Brockman D.J., Blom A.S. et al. Limiting dilation results in reversed remodeling and improvement of function in an acute infarct model of heart failure // European Heart Journal.- 2001.- №22 (suppl).- P. 679.

10. Power J.M., Raman J., Dornom A. et al. Passive ventricular constraint amends the course of heart failure: a study in an ovine model of dilated cardiomyopathy // Cardiovascular Research.- 1999.- №44.- P. 549-555.

11. Raman J., Power J., Buxton B. et al. Passive ventricular containment in the treatment of experimental dilated cardiomyopathy // Journal of American College of Cardiology.- 1999.- 33 (suppl A).- P. 208A.

12. Sabbah H.N., Chaudhry P.A., Paone G. et al. Passive ventricular constraint with the Acorn prosthetic jacket prevents progressive left ventricular dilation and improves ejection fraction in dogs with moderate heart failure // Journal of American College of Cardiology.- 1999.- 33(Suppl A).- P. 207A.