

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ПОВРЕЖДЕНИЯ СЕРДЦА ПРИ ОСТРОЙ СМЕРТЕЛЬНОЙ КРОВОПОТЕРЕ И ПОСЛЕ ОЖИВЛЕНИЯ

В. Т. Долгих

Научно-исследовательский институт общей реаниматологии им. В. А. Неговского,

Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии, Москва, Россия

Цель – на основе данных научной литературы выявить и проанализировать патогенетические факторы повреждения сердца при смертельной кровопотере и после оживления. **Материал и методы.** Представлен обзор научных публикаций из отечественных и зарубежных специализированных изданий о механизмах нарушения функций автоматизма, возбудимости, проводимости и сократимости сердца у экспериментальных животных при умирании, клинической смерти от острой кровопотери и в восстановительном периоде после оживления; о патогенезе метаболических нарушений в миокарде и механизмах структурных повреждений сердца. **Результаты.** Полученные в условиях изолированного изоволюмически сокращающегося сердца данные позволяют оценить истинную тяжесть и глубину его повреждения вне зависимости от целостного организма и их значимость в развитии постреанимационной недостаточности кровообращения.

Ключевые слова: сердце, смертельная кровопотеря, клиническая смерть, реанимация, автоматизм, возбудимость, проводимость и сократимость миокарда, обмен веществ в сердце, нарушение структуры сердца.

Шифр специальности: 14.03.03 Патологическая физиология.

Автор для переписки: Долгих Владимир Терентьевич, e-mail: prof_dolgikh@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Механизмы возникновения фибрилляции миокарда остаются предметом интенсивных дискуссий, при этом большинство исследователей считают, что фибрилляция желудочков возникает благодаря возможности повторного входа возбуждения «re-entry» [1–2]. Ее возникновению способствуют гипоксия, увеличение содержания в миокарде адреналина, умень-

шение в кардиомиоцитах ионов калия, накопление молочной кислоты и свободных жирных кислот (СЖК), усиление процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) с образованием токсичных перекисных соединений [3–4].

Во время гипоксии повышается концентрация внеклеточного калия, блокирующего быстрый вхо-

PATHOGENETIC FACTORS OF HEART INJURY IN FATAL BLOOD LOSS AND AFTER RESUSCITATION

V. T. Dolgikh

V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology,

Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitation, Moscow, Russia

The study aims to analyze pathogenetic factors of heart damage in fatal blood loss and after resuscitation based on scientific literature. **Material and methods.** The article describes current data on the mechanisms for the dysfunction of automatism, excitability, myocardial conduction and contractility, detected in experimental animals during dying, clinical death from acute blood loss, and in rehabilitation period after resuscitation. The pathogenesis of metabolic disorders in the myocardium during clinical death and after resuscitation is revealed. The mechanisms of structural damage to the heart are given. **Results.** The review contains data obtained in the conditions of an isolated isovolumically contracting heart, which makes it possible to assess the true severity and depth of its damage regardless of the whole body and its contribution to the development of post resuscitative circulatory failure.

Keywords: heart, fatal blood loss, clinical death, resuscitation, automatism, excitability, myocardial conduction and contractility, cardiac metabolism, impaired heart structure.

Code: 14.03.03 Pathophysiology.

Corresponding Author: Vladimir N. Dolgikh, e-mail: prof_dolgikh@mail.ru

дающий ток и активирующего медленные Са-каналы, в результате чего создаются условия для медленной деполяризации, индуцируемой возросшим содержанием адреналина в миокарде, и развития аритмий. Накопление лактата и СЖК в сердечной мышце во время умирания ингибирует гликолитическое образование аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ), которая играет особую роль в стабилизации длительности потенциала действия и предупреждении нарушений ритма, в частности фибрилляции желудочков [5–7].

Цель – проанализировать с помощью данных научной литературы патогенетические факторы повреждения сердца при смертельной кровопотере и после оживления.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Представлен обзор научных публикаций из отечественных и зарубежных специализированных изданий о механизмах нарушения функций автоматизма, возбудимости, проводимости и сократимости сердца у экспериментальных животных при умирании, клинической смерти от острой кровопотери и в восстановительном периоде после оживления; о патогенезе метаболических нарушений в миокарде и механизмах структурных повреждений сердца.

Поиск литературы проведен с использованием ключевых слов: сердце, смертельная кровопотеря, клиническая смерть, реанимация, автоматизм, возбудимость, проводимость и сократимость миокарда, обмен веществ в сердце, нарушение структуры сердца.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Механизмы нарушения автоматизма, возбудимости, проводимости и сократимости. Во время умирания в одних случаях прекращение сердечных сокращений наступает постепенно, через развитие асистолии, в других – внезапно и чаще всего вследствие фибрилляции желудочков сердца [8]. Наступлению клинической смерти предшествуют: миграция водителя автоматизма, одиночные и групповые экстрасистолы, замедление атриовентрикулярной проводимости вплоть до полной поперечной блокады, разнообразные нарушения внутрижелудочковой проводимости. В это время может возникнуть фибрилляция желудочков после короткого приступа пароксизмальной желудочковой тахикардии [5, 9], которая знаменует собой начало клинической смерти. Большой вклад в развитие представлений о возникновении, течении и устранении фибрилляции сыграли оригинальные исследования Н. Л. Гурвича [10], выделившего пять стадий, отличавшихся по частоте, амплитуде и форме фибриллярных осцилляций.

Независимо от причин умирания и способа оживления в постреанимационном восстановлении биоэлектрической активности много общего. По мере уменьшения гипоксии миокарда восстанавливаются функции автоматизма, затем возбудимости и проводимости: ЭКГ постепенно приобретает обычную форму [5, 9]. Восстановлению сердечных сокращений предшествует увеличение продолжительности электрической систолы и желудочкового комплекса, однако чрезмерное расширение комплекса QRS и появление политопной электрической активности довольно часто заканчиваются фибрилляцией желудочков сердца.

Наилучший способ устранения фибрилляции желудочков – дефибрилляция одиночными электриче-

скими импульсами в виде разряда конденсатора через индуктивность. Однако воздействие на сердце высоковольтным импульсом может вызвать вентрикуло-вентрикулярные диссоциации вследствие неравномерного распределения плотности тока в различных отделах сердца и повреждения его ультраструктур, что послужило основанием для углубленного изучения патогенеза фибрилляции сердца [10]. Были сформулированы теоретические положения о процессах возникновения и поддержания фибрилляции желудочков сердца, а также ее прекращения с помощью импульсов электрического тока; доказана универсальность метода электроимпульсной терапии при разных видах аритмий сердца. Впервые в мире предложен метод дефибрилляции сердца импульсом биполярной формы, признанный за рубежом как наиболее эффективный и безопасный. На основании этих исследований были сконструированы дефибрилляторы, завоевавшие всеобщее признание. Биполярный импульс в качестве альтернативы монополярному был включен в первые Европейские рекомендации по сердечно-легочной реанимации [1, 9].

При оживлении вначале восстанавливается функция автоматизма, затем возбудимости, что подтверждается миграцией водителя ритма: положительный зубец Р становится то отрицательным, то вновь положительным, нередко регистрируются синусовая аритмия и пароксизмальная желудочковая тахикардия, трансформация синусового ритма в идиовентрикулярный. В течение нескольких часов сохраняется синусовая брадикардия [4]. В раннем периоде после оживления отмечается эктопическая активность: регистрируются одиночные или групповые желудочковые, атриовентрикулярные экстрасистолы и реже – предсердные. Медленнее восстанавливается проводимость: полная атриовентрикулярная блокада, характерная для клинической смерти, сохраняется нередко в течение 2–3 мин от начала реанимационных мероприятий, а атриовентрикулярные блокады различной степени сохраняются только в первые 6 часов с момента оживления [5, 9, 11]. Зубец Т на ЭКГ имеет разнообразную конфигурацию, его вольтаж в 1,3–1,5 раза превышает исходный уровень, свидетельствуя о метаболических нарушениях, характерных для гипоксии и ишемии миокарда, вызванных недостаточностью коронарного кровообращения [4, 9].

Таким образом, для раннего периода оживления характерна электрическая нестабильность сердца, проявляющаяся миграцией водителя ритма, блокадами различной локализации, политопной эктопической активностью, нередко заканчивающейся фибрилляцией желудочков. Эктопическая активность исчезает через 1–1,5 ч, а нарушения проводимости – через 6 ч после оживления [5, 11]. Такая динамика биоэлектрической активности сердца наблюдается лишь при непродолжительных сроках клинической смерти. Восстановить деятельность сердца можно даже после нескольких часов остановки кровообращения, однако вряд ли это целесообразно, поскольку повреждение ЦНС при этом становится необратимым и влечет за собой смерть мозга [9].

Терминальное состояние, вызванное острой кровопотерей, геморрагической гипотензией, асфиксией, утоплением, электротравмой, сопровождается выраженными гемодинамическими расстройствами. Изучая кислородный бюджет организма в восстано-

вительном периоде после острой смертельной кровопотери, установлено, что ткани оживленного организма в течение первых 30 мин поглощают на 35–80 % кислорода больше, чем до клинической смерти, что достигается за счет возрастания минутного объема кровообращения на 32–80 % [9].

В начальном периоде после оживления возможны три варианта изменений коронарного кровотока, имеющих прогностическое значение. Первый вариант – благоприятный, характеризуется восстановлением коронарного кровотока на цифрах, превышающих исходные, поскольку направлен на наиболее полное удовлетворение потребности сердечной мышцы в кислороде и энергетических субстратах. При втором варианте коронарный кровоток восстанавливается на уровне, близком к исходному, т. е. гиперперфузия сердца в раннем периоде оживления отсутствует. Такой кровоток может оказаться функционально недостаточным, чтобы удовлетворить постреанимационные потребности миокарда. Третий вариант, расцениваемый как неблагоприятный, характеризуется понижением коронарного кровотока в раннем периоде оживления [9].

В экспериментах на животных в первые минуты после оживления увеличиваются внутрисистолический показатель, механический коэффициент Блumberгера, индекс сократимости и развиваемого давления левого желудочка сердца, т. е. происходят изменения, характерные для фазного синдрома гипердинами, развитие которого связано с максимальной стимуляцией сердечной деятельности в этот период избытком катехоламинов и глюкокортикоидов [12]. Гипердинами и максимальное напряжение функционирования сердечно-сосудистой системы наиболее выражены у животных, погибающих в ближайшие 2–5 сут после реанимации. Такая напряженная работа обуславливает более раннее появление признаков гиподинамии, способствуя развитию сердечной недостаточности уже к концу первого часа постреанимационного периода. Четырехкратное увеличение диастолического давления в левом желудочке, а также значительное снижение скорости и индекса расслабления через 1,5 ч после оживления свидетельствуют о нарушении процесса расслабления миокарда и формировании контрактур [5].

Постреанимационные нарушения сократительной функции сердца носят фазовый характер. Первые 5–10 мин характеризуются повышенной сократимостью миокарда, через 15–30 мин появляются признаки гиподинамии, а к 1,5 ч формируется фазовый синдром гиподинамии миокарда, достигающий максимального проявления через сутки-двое. При неблагоприятном течении восстановительного периода часть животных гибнет в эти сроки с явлениями мозговой недостаточности, а часть – на 3–5-е сутки на фоне резко выраженной сердечно-сосудистой и дыхательной недостаточности. При благоприятном течении постреанимационного периода постепенно на протяжении 2 недель происходит восстановление сократительной функции миокарда [11, 13].

Постреанимационные нарушения сократительной функции левого желудочка оказываются еще более выраженными при максимальной физической нагрузке – 30-секундной окклюзии восходящей аорты. Максимальный систолический пик наблюдается через 4–5 с после окклюзии аорты, но уровень систолического

давления в левом желудочке даже во время первого пережатия оказывается сниженным. Многократные пережатия аорты через каждые 5 мин до остановки сердца или его фибрилляции позволяют получать кривые, отражающие постепенное снижение максимального уровня сократительной функции левого желудочка и характеризующие процесс развития утомления миокарда («лестницы утомления») [14].

В этих опытах диастолическое давление в левом желудочке между пережатиями не снижается, следовательно, уменьшение силы сокращений при пережатиях аорты не зависит от уменьшения притока крови в полость левого желудочка и степени растяжения миокарда, а является реальным выражением снижения сократительной функции миокарда – результатом утомления сердечной мышцы в постреанимационном периоде [5]. Истинный функциональный резерв миокарда после первого пережатия уменьшается в 2 раза, а после десятого – в 5 раз. Уровень лабильности миокарда, отражающий степень отклонения функционального состояния поврежденного миокарда от нормы, после первого пережатия составлял 53,6 %, а после десятого – 22,1 % [14].

Более объективно тяжесть функционально-метаболических постреанимационных повреждений сердца можно выявить, изолировав его из организма и осуществляя перфузию раствором Кребса – Хензеля в режиме изоволюмических сокращений, когда контролируются основные параметры сердечной деятельности [5]. Перфузия изолированных сердец, взятых во время клинической смерти, выявляет умеренную депрессию его сократительной функции, причем в большей степени нарушаются процессы расслабления [15].

Максимально выраженная депрессия сократительной функции миокарда отмечается в течение первых суток и особенно в промежутке между 1,5 и 6 часами с момента оживления. В эти сроки до минимальных величин снижаются развиваемое давление, скорость сокращения и особенно скорость расслабления. Через 2–3 недели пониженная сократимость сменяется нормализацией изучаемых показателей. Спустя месяц после реанимации наступает почти полная нормализация показателей, характеризующих сократительную функцию миокарда. «Почти полная» потому, что предъявление сердцу повышенной нагрузки в виде перехода на навязываемый электростимулятором высокий ритм сокращения сопровождается ростом диастолического давления и значительным дефектом диастолы, что свидетельствует о недостаточности мембранных ионных насосов, в первую очередь Са-насоса сарколеммы и саркоплазматического ретикула кардиомиоцитов, ответственных за своевременное и достаточно быстрое удаление избытка ионов кальция из саркоплазмы и реализацию диастолического расслабления миокарда [8, 16].

Более отчетливо постреанимационные нарушения сократительной функции миокарда выявляются при навязывании высокой частоты сокращений: на 2–3-кратное увеличение частоты сердечного ритма они отвечают снижением развиваемого давления, максимально выраженным в первые сутки после оживления; развитием дефекта диастолы, что свидетельствует о повреждении Са-насоса сарколеммы и саркоплазматического ретикула, ответственных за быстрое удаление избытка Ca^{2+} из саркоплазмы,

реализацию диастолического расслабления и формирование контрактур [16]. Деструкция мембран кардиомиоцитов коррелирует с выделением из них ферментов АСТ, ЛДГ, МДГ. Максимальная их утечка выявляется через 30 мин после оживления (особенно из сердец животных с неблагоприятным течением постреанимационного периода), затем уменьшается, но сохраняется еще в течение месяца [5].

Клиническая смерть и последующее оживление организма нарушают энергетические процессы в сердечной мышце, что особенно отчетливо выявляется в экспериментах при перфузии изолированных изоvoleмически сокращающихся сердец, взятых в различные сроки после оживления. Сердца, взятые в конце клинической смерти, в 3,5 раза больше потребляют глюкозы на 1 мм рт. ст. развиваемого левым желудочком сердца давления, выделяя при этом лактата на 20 %, а пирувата – на 94 % больше нормативных значений. Сердца, извлеченные из организма через 5 мин после оживления, потребляют несколько меньше глюкозы в сравнении с теми, которые были взяты в конце клинической смерти, но выделяют при этом больше лактата и пирувата [5, 17–18]. Даже при благоприятном течении постреанимационного периода на единицу выполняемой функции сердца затрачивают глюкозы в 2–2,5 раза больше, чем в контроле, а при неблагоприятном – в 3,5–5 раз; увеличивается выделение лактата и особенно пирувата. В обычных условиях пируват, образующийся в результате гликолиза, подвергается окислительному декарбоксилированию с образованием ацетилКо-А, который включается в цикл Кребса, полностью протекающий в митохондриях. Частично пируват при участии ЛДГ и НАДН2 может превращаться в лактат [15].

Характерно, что сердце повреждается не только во время кровопотери и клинической смерти, но и в первый час после оживления. Рециркуляция и реоксигенация усиливают депрессию сократительной функции миокарда, повышают утечку ферментов из кардиомиоцитов и увеличивают расход гликогена на единицу выполняемой функции, особенно при неблагоприятном течении восстановительного периода.

Максимальное угнетение сократительной функции миокарда и максимальное снижение эффективности использования глюкозы, свидетельствующие о повреждении митохондрий и нарушении окислительного фосфорилирования, отмечаются в первые сутки после реанимации [5, 19–20]. К концу недели нарушения сократимости уменьшаются, повышается эффективность использования глюкозы, а через две недели вновь наступает ухудшение сократительной функции и биоэнергетики миокарда, в большей степени выраженное при неблагоприятном течении восстановительного периода. Лишь к концу месяца наступает относительная нормализация работы сердца [5], что свидетельствует о том, что нарушения биоэнергетики сердца являются важнейшим патогенетическим фактором постреанимационной кардиодепрессии.

Эксперименты на изолированных изоvoleмически сокращающихся сердцах выявляют повышенную зависимость сократительной функции сердца в постреанимационном периоде от трехкратного повышения концентрации Ca^{2+} в перфузионном растворе: 3–4-кратное увеличение диастолического давления в желудочке и двукратное снижение скорости расслабления миокарда вследствие разобщения окис-

лительного фосфорилирования и ингибирования Са-АТФаз [5, 21].

Одним из возможных факторов постреанимационной кардиодепрессии может быть изменение адренореактивности сердца, о чем свидетельствует двукратное снижение кажущейся константы диссоциации комплекса «норадреналин-адренорецептор», что указывает на повышенную чувствительность сердца к экзогенным катехоламинам и связано с уменьшением содержания в сердечной мышце норадреналина [22].

Клиническая смерть и оживление снижают резистентность сердца к гипоксии, в частности резистентность кальциевого насоса сарколеммы и саркоплазматического ретикула, ответственного за диастолическое расслабление. С первых минут гипоксической перфузии начинают формироваться контрактуры, многократно повышается диастолическое давление в желудочке, а последующая реоксигенация вызывает еще большие нарушения миокарда: снижается скорость сокращения и особенно расслабления, возрастает в 1,5–2 раза потребление глюкозы на 1 мм рт. ст. развиваемого давления и усиливается утечка ферментов из кардиомиоцитов в коронарный проток [5, 17]. Следовательно, первичная и вторичная постреанимационные гипоксии также служат патогенетическим фактором кардиодепрессии.

После клинической смерти повышается чувствительность сердечной мышцы к изменению pH, что выражается в большей депрессии сократительной функции миокарда и еще более значительных нарушениях процесса расслабления с формированием контрактур. Следовательно, и метаболический ацидоз, характерный для первого часа постреанимационного периода, играет существенную роль в гуморальной депрессии миокарда [23], выступая в качестве одного из патогенетических факторов кардиодепрессии.

Важную патогенетическую роль в постреанимационной недостаточности миокарда играет эндотоксемия. Так, перфузия интактных сердец раствором Кребса – Хензелята, содержащим сыворотку крови оживленных крыс, сопровождается выраженной депрессией сократительной функции миокарда в течение всего периода перфузии: систолическое давление, скорости сокращения и расслабления снижаются более чем в 2 раза, а диастолическое давление постепенно нарастает. Такое повышение диастолического давления в условиях изоvoleмического сокращения изолированного сердца свидетельствует о нарушении процесса расслабления и знаменует собой начало формирования контрактур [24]. Природа эндотоксемии окончательно не установлена, хотя в ряде публикаций утверждается, что ведущую роль в эндотоксемии и гуморальной депрессии миокарда могут играть пептиды средней молекулярной массы, аналогичные, по-видимому, ишемическому и ожоговому токсину, а также фактору депрессии миокарда [3, 23, 25].

Метаболические нарушения. В кардиомиоцитах протекает множество биохимических реакций, объединенных общим понятием «метаболизм», который выполняет 4 специфические функции: снабжение клетки химической энергией; превращение молекул пищевых веществ в строительные блоки, используемые клеткой для построения макромолекул; сборку белков, нуклеиновых кислот, липидов, полисахаридов и прочих клеточных компонентов из этих строительных блоков; синтез и разрушение тех

молекул, которые необходимы для выполнения каких-либо специфических энергозависимых функций данной клетки [5, 18].

Во время умирания и клинической смерти значительно усиливается катаболизм адениннуклеотидов: уменьшается содержание креатинфосфата, АТФ и увеличивается уровень АДФ, АМФ и неорганического фосфата, что уменьшает энергетический потенциал миокарда [5]. Накопление неорганического фосфата увеличивает потенциал фосфорилирования, вследствие чего ускоряется сопряженный с фосфорилированием процесс транспорта электронов в дыхательной цепи, активируется дыхание митохондрий путем увеличения притока НАД·Н₂ в дыхательную цепь [8]. Следствием такой активации является повышенный распад гликогена с целью образования АТФ в гликолитическом фосфорилировании и накопления в сердечной мышце лактата и пирувата в концентрациях, в несколько раз превышающих нормативные значения в силу того, что они не успевают быстро использоваться в цикле Кребса [5, 26].

Через 5 мин после восстановления сердечных сокращений в условиях искусственной вентиляции легких уровни креатинфосфата и АТФ значительно повышаются, достигая почти нормативных значений, однако энергетический потенциал клеток увеличивается незначительно, поскольку одновременно с образованием АТФ происходит его усиленное разрушение: концентрация АДФ и АМФ в сердечной мышце превышает уровень этих метаболитов, характерный для клинической смерти. По времени эти изменения биоэнергетики миокарда соответствуют развитию первой стадии постреанимационного периода – гипердинамической [5, 9].

К концу первых, началу третьих суток после оживления повышенная метаболическая активность в сердце сохраняется, хотя в организме в целом нарастают катаболические процессы. При благоприятном течении восстановительного периода гиперметаболические процессы в сердце, максимально выраженные в течение первой недели после оживления, через 3 недели уменьшаются, а в конце месяца в нем появляется тенденция к нормализации энергетического обмена [5, 9].

Нарушения биоэнергетики сердца, обусловленные гипоксией, возникающей во время умирания и клинической смерти, и последующая рециркуляция и реоксигенация, высокий уровень катехоламинов в крови и некомпенсированный метаболический ацидоз интенсифицируют процессы перекисного окисления липидов в постреанимационном периоде, что приводит к массивному образованию в миокарде токсических перекисных соединений [5]. Стационарный уровень протекания процессов ПОЛ и накопление продуктов липопереокисления сдерживаются достаточно высокой активностью таких антиоксидантных ферментов, как супероксиддисмутаза, каталаза, глутатионпероксидаза и глутатионредуктаза, а также антиокислительной активностью липидов, определяющей запасы антиоксидантов в сердечной мышце [19].

Содержание гидроперекисей липидов и оснований Шиффа в сердце значительно повышается уже к концу клинической смерти, когда полностью прекращаются кровообращение и оксигенация. Возникающая при этом тяжелая гипоксия организма в целом и сердца в частности ингибирует дыхательную цепь

митохондрий, что закономерно приводит к восстановлению НАД в НАД·Н, высвобождению ферритина и Fe²⁺ из мембран и попаданию их в цитозол митохондрий, а также к неполному восстановлению растворенного в липидном матриксе мембран кардиомиоцитов молекулярного кислорода, что сопряжено с образованием активных форм кислорода: супероксидных анион-радикалов, пероксида водорода, гидроксильных радикалов [27].

Усиление процессов свободнорадикального окисления и избыточное накопление продуктов ПОЛ в миокарде во время клинической смерти связано с ингибированием ферментной системы антиоксидантной защиты, ключевым компонентом которой является супероксиддисмутаза. Активность этого фермента, обезвреживающего супероксидные анион-радикалы путем их дисмутации и превращения в менее реакционноспособные молекулы перекиси водорода и триплетного кислорода, снижается более чем в 2 раза, а каталазы, разрушающей перекись водорода, – в 4,5 раза. Аналогично снижается активность глутатионпероксидазы, разрушающей перекисную группировку липидов без образования свободнорадикальных продуктов и тем самым исключающей возможность окислительного повреждения клеточных компонентов при распаде перекиси, и глутатионредуктазы, регулирующей уровень антиоксидантов [5]. Усилению процессов ПОЛ способствует двукратное снижение антиокислительной активности липидов, отражающей запасы антиоксидантов в миокарде, которые, взаимодействуя с образовавшимися радикалами, замедляют или обрывают цепной свободнорадикальный процесс [27].

Накопление в миокарде продуктов ПОЛ в известной степени обусловлено изменением структурного фактора, или так называемого «структурного» антиоксиданта, характеризующегося строго определенным размещением в мембране составляющих ее элементов, предохраняющих липидный компонент мембраны от радикальной атаки. Этому также способствует и возникающая при гипоксии деэнергизация митохондрий, сопровождающаяся выбросом в цитоплазму Ca²⁺, активацией этими ионами фосфолипазы A₂, разрушающей фосфолипидную основу мембран, что закономерно сопровождается снижением содержания в миокарде как общих фосфолипидов, так и их фракций: кардиолипина, фосфатидилэтаноламина, фосфатидилсерина и фосфатидилхолина, а также увеличением уровня лизофосфатидилхолина [5].

По времени это совпадает с началом снижения сократительной функции миокарда и формированием синдрома низкого сердечного выброса и может быть связано с повреждением ферментных систем транспорта Ca²⁺ и митохондрий продуктами ПОЛ. Ферментные системы транспорта Ca²⁺ в мембранных структурах сердца, как известно, обладают исключительно высокой чувствительностью к продуктам липопероксидации: незначительное накопление продуктов свободнорадикального окисления в саркоплазматическом ретикулуле и сарколемме сердца приводит к выраженному ингибированию Ca²⁺-транспортирующей способности, обусловленному разобщением гидролиза АТФ с транспортом Ca²⁺ [16, 28].

Для постреанимационного периода характерно чередование периодов значительного усиления (90 мин, 3–6 ч, 1–3 и 14 сут) и снижения (2, 21 и 30 сут) интен-

сивности процессов липопереокисления и соответствующих изменений в содержании продуктов ПОЛ, общих фосфолипидов и их фракций. Полной нормализации свободнорадикальных процессов не наступает даже через месяц после оживления [5]. Через 6 ч на фоне катаболических процессов отмечается резкое усиление метаболической активности в сердечной мышце. Гиперметаболическая фаза достигает своего максимума к концу первой недели, а затем эти процессы постепенно снижаются, и к концу месяца появляется тенденция к нормализации энергетического обмена в нем.

В неповрежденной сердечной мышце, как известно, имеются ядерные, митохондриальные, цитоплазматические аутоантигены, изолированные от аппарата иммуногенеза клеточными мембранами. В условиях патологии антигенные свойства могут приобретать измененные под влиянием протеолитических ферментов белки различных ультраструктурных образований кардиомиоцитов. Формирование иммунных повреждений сердца начинается с деструкции мембран кардиомиоцитов, повышения их проницаемости и дистопии антигенов [29]. Ключевая роль в повреждении фосфолипидной основы мембран принадлежит токсичным перекисным соединениям, образующимся в больших количествах во время гипоксии, ишемии и последующей реоксигенации [30].

Эти же самые процессы, наблюдаемые при умирании, клинической смерти и оживлении организма, могут также вызвать деструкцию мембран кардиомиоцитов и индуцировать в конечном итоге иммунные повреждения сердечной мышцы. Уже через трое суток отмечается умеренная сенсibilизация спленоцитов, а через неделю выявляются в достаточном количестве антитела к антигенам сердца. На протяжении второй и третьей недели напряженность клеточного иммунитета усиливается, титр противосердечных антител остается высоким. Морфологически выявляются лимфоидная инфильтрация и свежие очаги некроза на фоне старых склерозирующихся изменений, свидетельствуя об иммунной природе повреждений. К концу месяца наступает частичная гипосенсibilизация, однако титр противосердечных антител остается высоким [5, 31].

Можно констатировать, что активация процессов ПОЛ в сердечной мышце во время клинической смерти и еще большее их усиление в раннем постреанимационном периоде закономерно сопровождаются накоплением значительного количества токсических перекисных соединений, способных вызывать повреждение клеточных мембран и дистопию сердечных аутоантигенов, лабильзацию лизосом и высвобождение лизосомальных ферментов, способных изменять антигенные свойства белков различных ультраструктур кардиомиоцитов. Деструкция клеточных мембран способствует контакту сердечных антигенов с иммунокомпетентными клетками и образованию противосердечных антител. Последние в условиях нарушенной проницаемости клеточных мембран проникают в кардиомиоциты. Они образуют комплексы «антиген-антитело» и еще больше усугубляют иммунные повреждения миокарда, находящиеся в прямой зависимости от степени активации процессов ПОЛ в сердечной мышце [2, 31], и также служат патогенетическим фактором сердечной недостаточности в более позднем периоде.

Структурные изменения. Во время клинической смерти при гистологическом исследовании миокарда выявляются неравномерное кровенаполнение и дистония микрососудов, набухание эндотелия, базальной мембраны и периваскулярный отек [5, 32–33]. В кардиомиоцитах обнаруживаются мелкоочаговые дистрофические изменения в виде единичных фокусов глыбчатого распада, субсегментарных и сегментарных контрактур I степени. Очаговые повреждения сердца локализуются преимущественно под эпикардом и эндокардом. При электронной микроскопии выявляются умеренно набухшие митохондрии с частично гомогенизированными кристами, единичные митохондрии с расплывчатой наружной мембраной и частичной гомогенизацией крист, содержащие аморфные округлой формы электронноплотные включения (фосфаты кальция). Миофибриллы имеют различную длину, в участках релаксации миофибрилл I-диски разрыхлены [28].

Если клиническая смерть (или реанимация) осложняется фибрилляцией желудочков, то структурные нарушения в миокарде нарастают. Уже через минуту от ее начала выявляются митохондрии с разрывом наружной мембраны, вследствие чего они теряют шарообразную или эллипсоидную форму [5]. При увеличении продолжительности фибрилляции появляются очень крупные митохондрии, в наружных мембранах которых выявляются многочисленные локальные повреждения [11].

Через 5–15 мин после реанимации отмечаются паретическое расширение сосудов всех калибров и выраженное их полнокровие, нарастание периваскулярного и межоточного отека, более отчетливое набухание эндотелия и сосудистой стенки. В отдельных капиллярах выявляются сладжи, стазы и микротромбы [5, 32].

Сарколемма становится умеренно волнистой с локальным разрыхлением и гомогенизацией, уменьшается количество компактных митохондрий с четкими мембранами и кристами, преобладают митохондрии с частично гомогенизированными кристами и частично размытыми внешней и внутренней мембранами. Встречаются митохондрии с полностью гомогенизированными кристами. Релаксация отдельных саркомеров сопровождается разрыхлением и размытостью I-дисков. Анизотропные диски местами содержат истонченные фибриллы. Выявляется распространенная мелкоочаговая фукусиофилия [27].

Через 1,5 ч усиливаются процессы внутриклеточной репаративной регенерации: в саркоплазме, особенно около ядра и в миофибриллярной зоне, значительно возрастает количество рибосом, располагающихся диффузно в виде скоплений, связанных с канальцами саркоплазматического ретикулума. В нервных волокнах сердца наряду с дистрофическими изменениями, возникающими во время клинической смерти, обнаруживаются признаки репаративной регенерации ультраструктур [5, 11].

В течение последующих 3–6 ч расстройства микроциркуляции нарастают: отчетливо визуализируются аморфные сладжи и стазы в венах и тромбы в капиллярах, что сопровождается усилением дистрофических процессов в эндотелии, внутренней мембране, мышечном слое и адвентиции, повышением порозности микрососудов и развитием периваскулярных кровоизлияний. К концу первых суток

соотношение между сосудистыми нарушениями и изменениями самих кардиомиоцитов свидетельствует о тяжелых повреждениях сердца. Выявляется большое число сосудов с тромбами, некрозами сосудистых стенок и массивными периваскулярными и очаговыми кровоизлияниями. Поврежденные кардиомиоциты сливаются в крупные очаги, состоящие из контрактур III степени, глыбчатого распада и миоцитолитов, и фуксинфильные очаги. Распространенность «фуксиноррагической» дистрофии кардиомиоцитов зависит от тяжести сосудистых нарушений. Постоянно выявляются фуксиноррагические волокна в субэпикардальной и субэндокардальной зонах, но основная часть измененных кардиомиоцитов располагается в толще стенки левого желудочка, межжелудочковой перегородке и верхушке сердца. Крупные очаги фуксиноррагии сочетаются с выраженным межмышечным отеком [28].

Через 7 суток после реанимации отмечается усиление репаративных процессов на фоне сохраняющихся повреждений, по соотношению которых можно выделить два варианта патоморфологических изменений сердца. Для первого варианта характерно уменьшение тяжести сосудистых нарушений и объема деструктивных изменений кардиомиоцитов: снижение проницаемости сосудов, уменьшение периваскулярного отека, появление признаков регенерации эндотелия. Дистрофические изменения кардиомиоцитов проявляются ослаблением и исчезновением поперечной исчерченности, очаговой гомогенизацией, эозинофилией и фрагментацией волокон, уменьшением контрактурных изменений кардиомиоцитов. На фоне нормализации микроциркуляции и уменьшения деструктивных изменений кардиомиоцитов выявляются лимфогистиоцитарная инфильтрация и новообразованные волокнистые структуры. Лимфогистиоцитарные инфильтраты обнаруживаются в виде очагов в строме в зоне поврежденных кардиомиоцитов и вокруг сосудов, а формирующийся склероз носит очаговый характер [5].

Для второго варианта характерны лимфоидная инфильтрация стенок отдельных сосудов и околососудистых пространств как начальное проявление васкулита, значительный объем деструктивных изме-

нений кардиомиоцитов типа контрактур и глыбчатого распада, особенно в субэндокардальных зонах. Поврежденные кардиомиоциты окружены скоплением лимфоцитов. Артериолы и капилляры пустые, отек в строме и вокруг сосудов выражен слабо или умеренно [28].

Таким образом, клиническая смерть, вызванная острой кровопотерей, и последующее оживление вызывают структурные повреждения сердца как в ближайшем, так и в отдаленном восстановительных периодах. В первые трое суток отмечается сочетание сосудистых нарушений, дистрофических и деструктивных изменений кардиомиоцитов, причем ведущую роль играют расстройства микроциркуляции в виде сладжа, стаза, микротромбоза, повышения сосудистой проницаемости, периваскулярного отека и кровоизлияний. Деструкция кардиомиоцитов, выражающаяся контрактурами различной степени, глыбчатым распадом миофибрилл, миоцитолитом, является основой постреанимационной сердечной недостаточности [5, 28].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Комплексная оценка повреждений сердца в восстановительном периоде после клинической смерти, вызванной острой кровопотерей, позволяет утверждать, что функциональные, метаболические и структурные изменения сердца характеризуются определенной фазностью. Сердце повреждается не столько во время кровопотери и клинической смерти, сколько в первый час после оживления за счет воздействия на него целого ряда патогенных факторов: значительного усиления адренергических влияний на сердце, чрезмерной активации процессов ПОЛ с развитием признаков мембранодеструкции, длительного ингибирования мембранных ионных насосов, отсроченной волны структурно-функциональных изменений митохондрий, иммунных нарушений и развития гиперчувствительности замедленного типа на сердечные антигены, – отсутствующих или слабо выраженных при умирании и появляющихся или нарастающих только с началом рециркуляции и оксигенации организма [5, 9, 34].

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Востриков В. А., Разумов К. В. Эффективность электрической кардиоверсии пароксизмальной фибрилляции предсердий при использовании биполярного квазисинусоидального импульса у больных ишемической болезнью сердца // *Общая реаниматология*. 2014. Т. 10, № 2. С. 41–49. DOI 10.15360/1813-9779-2014-2-41-49.
2. Востриков В. А., Кузовлев А. Н. Общедоступная дефибрилляция при внезапной остановке сердца: краткий обзор // *Общая реаниматология*. 2018. Т. 14, № 1. С. 58–67. DOI 10.15360/1813-9779-2018-1-58-67.
3. Arrigo M., Ruschitzka F., Flammer A. J. Acute Heart Failure // *Therapeutische Umschau. Revue therapeutique*. 2018. Vol. 75, No. 3. P. 155–160.
4. Dolgikh V. T., Korpacheva O. V., Rusakov V. V. et al. Pathogenesis and Pharmacocorection of Early Postresuscitation Cardiac Arrhythmia // *Resuscitation*. 1992. Vol. 23, No. 3. P. 179–191. DOI 10.1016/0300-9572(92)90001-S.
5. Долгих В. Т. Повреждение и защита сердца при острой смертельной кровопотере. Омск : ОГМА, 2002. 203 с.

REFERENCES

1. Vostrikov V. A., Razumov K. V. Efficiency of Electrical Cardioversion of Paroxysmal Fibrillation in the Use of Bipolar Quasisinusoidal Impulse in Patients with Coronary Heart Disease // *Obshchaya Reanimatologiya*. 2014. Vol. 10, No. 2. P. 41–49. DOI 10.15360/1813-9779-2014-2-41-49. (In Russian).
2. Vostrikov V. A., Kuzovlev A. N. Public-Access Defibrillation in Sudden Cardiac Arrest (Short Review) // *Obshchaya Reanimatologiya*. 2018. Vol. 14, No. 1. P. 58–67. DOI 10.15360/1813-9779-2018-1-58-67. (In Russian).
3. Arrigo M., Ruschitzka F., Flammer A. J. Acute Heart Failure // *Therapeutische Umschau. Revue therapeutique*. 2018. Vol. 75, No. 3. P. 155–160.
4. Dolgikh V. T., Korpacheva O. V., Rusakov V. V. et al. Pathogenesis and Pharmacocorection of Early Postresuscitation Cardiac Arrhythmia // *Resuscitation*. 1992. Vol. 23, No. 3. P. 179–191. DOI 10.1016/0300-9572(92)90001-S.
5. Dolgikh V. T. Povrezhdenie i zashchita serdtsa pri ostroi smertelnoi krvopotere. Omsk: OGMA. 2002. 203 p. (In Russian).

6. Chugh S. S. Heart Failure and Atrial Fibrillation: Can We Break This Nexus? // *International Journal of Cardiology*. 2018. Vol. 252. P. 142–143. DOI 10.1016/j.ijcard.2017.11.043.
7. Cikes M., Claggett B., Shah A. M. et al. Atrial Fibrillation in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: The Topcat Trial // *JACC: Heart Failure*. 2018. Vol. 6, No. 8. P. 689–697.
8. Maihi N., Hawkins N. M., Andrade J. G. et al. Catheter Ablation of Atrial Fibrillation in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction // *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2018. Vol. 29, No. 7. P. 1049–1058. DOI 10.1111/jce.13497.
9. Неговский В. А., Гурвич А. М., Золотокрылина Е. С. Постреанимационная болезнь. М.: Медицина, 1987. 480 с.
10. Гурвич Н. Л. Основные принципы дефибрилляции сердца. М.: Медицина, 1975. 232 с.
11. Лановенко И. И. Системная гемодинамика организма, оживляемого после клинической смерти. Киев, 1977. 176 с.
12. Banerjee P. Complicated Acute Heart Failure Subsets // *Current Heart Failure Reports*. 2018. Vol. 15, No. 4. P. 199–200.
13. Долгих В. Т. Повреждение и защита сердца при острой смертельной кровопотере // *Бюллетень СО РАМН*. 2001. № 1. С. 73–81.
14. Долгих В. Т. Функциональные резервы сердца в раннем постреанимационном периоде // *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 1981. № 2. С. 93.
15. Bloom M. W., Butler J., Greenberg B. et al. Heart Failure with Reduced Ejection Fraction // *Nature Reviews. Disease Primers*. 2017. No. 3. P. 17058.
16. Долгих В. Т., Полуэктов Л. В., Мержинский В. Е., Педос И. В. О возможных механизмах постреанимационной депрессии сократительной функции миокарда // *Бюллетень СО АМН СССР*. 1983. № 4. С. 10–17.
17. Долгих В. Т., Шикунова Л. Г., Кorpacheva O. B. Гипоксия как ведущий патогенетический фактор постреанимационной депрессии // *Общая реаниматология*. 2006. Т. 2, № 3. С. 23–27.
18. Ikegami R., Shimizu I., Yoshida Y. et al. Metabolomic Analysis in Heart Failure // *Circulation Journal*. 2018. No. 82 (1). P. 10–16. DOI 10.1253/circj.CJ-17-1184.
19. Sabbah H. N. Pathophysiology of Acute Heart Failure Syndrome: a Knowledge Gap // *Heart Failure Reviews*. 2017. Vol. 22, No. 6. P. 621–639. DOI 10.1007/s10741-017-9651-2.
20. Zhou B., Tian R. Mitochondrial Dysfunction in Pathophysiology of Heart Failure // *Journal of Clinical Investigation*. 2018. Vol. 128, No. 9. P. 3716–3726. DOI 10.1172/JCI12084.
21. Gladden J. D., Chaanine A. H., Redfield M. M. Heart Failure with Preserved Ejection Fraction // *Annual Review of Medicine*. 2018. Vol. 69. P. 65–79. DOI 10.1146/annurev-med-041316-090654.
22. Долгих В. Т. Использование индекса для предупреждения для предупреждения постреанимационных повреждений сердца и мозга // *Вопросы мед. химии*. 1990. № 1. С. 75–78.
23. Долгих В. Т., Ларин А. И., Пилипчук И. А. Метаболические нарушения при критических состояниях // *Политравма*. 2007. № 3. С. 73–78.
24. Белобородова Н. В. Метаболизм микробиоты при критических состояниях: обзор и постулаты // *Общая реаниматология*. 2019. Т. 15, № 6. С. 62–79. DOI 10.15360/1813-9779-2019-6-62-79.
25. Яковлев А. Ю., Бояринов Г. А., Рябиков Д. В. и др. Предупреждение нарушений барьерной функции кишечника при острой массивной кровопотере: экспериментальное исследование // *Общая реаниматология*. 2019. Т. 15, № 4. С. 76–87. DOI 10.15360/1813-9779-2019-4-76-87.
26. Kumar V., Santhosh C. T. R., Kartha C. C. Mitochondrial Membrane Transporters and Metabolic Switch in Heart Failure // *Heart Failure Reviews*. 2019. Vol. 24, No. 2. P. 255–267. DOI 10.1007/s10741-018-9756-2.
27. Долгих В. Т., Кочетов А. М., Долгих С. В. Структурные основы постреанимационной сердечной недостаточности // *Общая реаниматология*. 2005. Т. 1, № 2. С. 20–25.
28. Tromp J., Khan M. A. F., Van Valdhuisen D. J. et al. Biomarker Profiles of Acute Heart Failure Patients with a Mid-Range Ejection Fraction // *JACC: Heart Failure*. 2017. Vol. 5, No. 7. P. 507–517. DOI 10.1016/j.jchf.2017.04.007.
29. Zhang Y., Langer H. F., Bauersachs J. Immune Mechanisms in Heart Failure // *European Journal of Heart Failure*. 2017. Vol. 19, No. 11. P. 1379–1389. DOI 10.1002/tjhf.942.
6. Chugh S. S. Heart Failure and Atrial Fibrillation: Can We Break This Nexus? // *International Journal of Cardiology*. 2018. Vol. 252. P. 142–143. DOI 10.1016/j.ijcard.2017.11.043.
7. Cikes M., Claggett B., Shah A. M. et al. Atrial Fibrillation in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: The Topcat Trial // *JACC: Heart Failure*. 2018. Vol. 6, No. 8. P. 689–697.
8. Maihi N., Hawkins N. M., Andrade J. G. et al. Catheter Ablation of Atrial Fibrillation in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction // *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2018. Vol. 29, No. 7. P. 1049–1058. DOI 10.1111/jce.13497.
9. Negovskii V. A., Gurvich A. M., Zolotokrylina E. S. Postreanimatsionnaya bolezni. Moscow: Meditsina, 1987. 480 p. (In Russian).
10. Gurvich N. L. Osnovnye printsipy defibrillatsii serdtsa. Moscow: Meditsina, 1975. 232 p. (In Russian).
11. Lanovenko I. I. Sistemnaya gemodinamika organizma, ozhivliaemogo posle klinicheskoi smerti. Kiev, 1977. 176 p. (In Russian).
12. Banerjee P. Complicated Acute Heart Failure Subsets // *Current Heart Failure Reports*. 2018. Vol. 15, No. 4. P. 199–200.
13. Dolgikh V. T. Povrezhdenie i zashchita serdtsa pri ostroi smertelnoi krvopotere // *Biulleten SO RAMN*. 2001. No. 1. P. 73–81. (In Russian).
14. Dolgikh V. T. Funktsionalnye rezervy serdtsa v rannem postreanimatsionnom periode // *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimentalnaya terapiya*. 1981. No. 2. P. 93. (In Russian).
15. Bloom M. W., Butler J., Greenberg B. et al. Heart Failure with Reduced Ejection Fraction // *Nature Reviews. Disease Primers*. 2017. No. 3. P. 17058.
16. Dolgikh V. T., Poluektov L. V., Merzhinskii V. E., Pedos I. V. O vozmozhnykh mekhanizmkh postreanimatsionnoi depressii sokratitelnoi funktsii miokarda // *Biulleten SO AMN SSSR*. 1983. No. 4. P. 10–17. (In Russian).
17. Dolgikh V. T., Shikunova L. G., Korpacheva O. V. Hypoxia as the Leading Pathogenetic Factor of Postresuscitative Cardiodepression // *General Reanimatology*. 2006. Vol. 2, No. 3. P. 23–27. (In Russian).
18. Ikegami R., Shimizu I., Yoshida Y. et al. Metabolomic Analysis in Heart Failure // *Circulation Journal*. 2018. No. 82 (1). P. 10–16. DOI 10.1253/circj.CJ-17-1184.
19. Sabbah H. N. Pathophysiology of Acute Heart Failure Syndrome: a Knowledge Gap // *Heart Failure Reviews*. 2017. Vol. 22, No. 6. P. 621–639. DOI 10.1007/s10741-017-9651-2.
20. Zhou B., Tian R. Mitochondrial Dysfunction in Pathophysiology of Heart Failure // *Journal of Clinical Investigation*. 2018. Vol. 128, No. 9. P. 3716–3726. DOI 10.1172/JCI12084.
21. Gladden J. D., Chaanine A. H., Redfield M. M. Heart Failure with Preserved Ejection Fraction // *Annual Review of Medicine*. 2018. Vol. 69. P. 65–79. DOI 10.1146/annurev-med-041316-090654.
22. Dolgikh V. T. Ispolzovanie indeksa dlia preduprezhdeniia dlia preduprezhdeniia postreanimatsionnykh povrezhdenii serdtsa i mozga // *Voprosy meditsinskoi khimii*. 1990. No. 1. P. 75–78. (In Russian).
23. Dolgikh V. T., Larin A. I., Pilipchuk I. A. Metabolicheskie narusheniia pri kriticheskikh sostoiianiakh // *Politavma*. 2007. No. 3. P. 73–78. (In Russian).
24. Beloborodova N.V. Metabolism of Microbiota in Critical Illness (Review and Postulates) // *General Reanimatology*. 2019. Vol. 15, No. 6. P. 62–79. DOI 10.15360/1813-9779-2019-6-62-79. (In Russian).
25. Yakovlev A. Y., Boyarinov G. A., Ryabikov D. V., Ryabikova M. A., Protasov D. M., Mukhina I. V. Prevention of Gut Barrier Dysfunction During Acute Massive Blood Loss (Experimental Study) // *General Reanimatology*. 2019. Vol. 14, No. 4. P. 76–87. DOI 10.15360/1813-9779-2019-4-76-87. (In Russian).
26. Kumar V., Santhosh C. T. R., Kartha C. C. Mitochondrial Membrane Transporters and Metabolic Switch in Heart Failure // *Heart Failure Reviews*. 2019. Vol. 24, No. 2. P. 255–267. DOI 10.1007/s10741-018-9756-2.
27. Dolgikh V. T., Kochetov A. M., Dolgikh S. V. Structural Bases of Postresuscitative Heart Failure // *General Reanimatology*. 2005. Vol. 1, No. 2. P. 20–25. (In Russian).
28. Tromp J., Khan M. A. F., Van Valdhuisen D. J. et al. Biomarker Profiles of Acute Heart Failure Patients with a Mid-Rance Ejection Fraction // *JACC: Heart Failure*. 2017. Vol. 5, No. 7. P. 507–517. DOI 10.1016/j.jchf.2017.04.007.
29. Zhang Y., Langer H. F., Bauersachs J. Immune Mechanisms in Heart Failure // *European Journal of Heart Failure*. 2017. Vol. 19, No. 11. P. 1379–1389. DOI 10.1002/tjhf.942.

30. Oberhuber D., Frank M., Flammer A. J. Heart Failure // Praxis. 2017. Vol. 106, No. 21. P. 1145–1154. DOI 10.1024/1661-8157/a002791.
31. De Berge M., Thorp E. B., Shah S. J. et al. Macrophages in Heart Failure with Reduced Versus Preserved Ejection Fraction // Trends in Molecular Medicine. 2019. Vol. 25, No. 4. P. 328–340. DOI 10.1016/j.molmed.2019.01.002.
32. Мороз В. В., Рыжков А. И. Острая кровопотеря: регионарный кровоток и микроциркуляция (обзор, часть 1) // Общая реаниматология. 2016. Т. 12, № 2. С. 66–89. DOI 10.15360/1813-9779-2016-2-26-66-89.
33. Мороз В. В., Рыжков А. И. Острая кровопотеря: регионарный кровоток и микроциркуляция (обзор, ч. 11) // Общая реаниматология. 2016. Т. 12, № 5. С. 65–94. DOI 10.15360/1813-9779-2016-5-65-94.
34. Špinarová L. Acute Heart Failure // Kardiologicka Revue. 2016. Vol. 18, No. 4. P. 246–252.
30. Oberhuber D., Frank M., Flammer A. J. Heart Failure // Praxis. 2017. Vol. 106, No. 21. P. 1145–1154. DOI 10.1024/1661-8157/a002791.
31. De Berge M., Thorp E. B., Shah S. J. et al. Macrophages in Heart Failure with Reduced Versus Preserved Ejection Fraction // Trends in Molecular Medicine. 2019. Vol. 25, No. 4. P. 328–340. DOI 10.1016/j.molmed.2019.01.002.
32. Moroz V. V., Ryzhkov I. A. Acute Blood Loss: Regional Blood Flow and Microcirculation (Review, Part I) // General Reanimatology. 2016. Vol. 12, No. 2. P. 66–89. DOI 10.15360/1813-9779-2016-2-26-66-89. (In Russian).
33. Moroz V. V., Ryzhkov I. A. Acute Blood Loss: Regional Blood Flow and Microcirculation (Review, Part II) // General Reanimatology. 2016. Vol. 12, No. 5. P. 65–94. DOI 10.15360/1813-9779-2016-5-65-94. (In Russian).
34. Špinarová L. Acute Heart Failure // Kardiologicka Revue. 2016. Vol. 18, No. 4. P. 246–252.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Долгих Владимир Терентьевич – доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, главный научный сотрудник лаборатории клинической патофизиологии критических состояний, ученый секретарь, Научно-исследовательский институт общей реаниматологии им. В. А. Неговского, Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии, Москва, Россия.

ORCID: 0000-0001-9034-4912.

E-mail: prof_dolgikh@mail.ru

ABOUT THE AUTHOR

Vladimir N. Dolgikh – Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Honoured Science Worker of the Russian Federation, Chief Researcher, Laboratory of Clinical Pathophysiology of Critical States, Scientific Secretary, V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology, Moscow, Russia.

ORCID: 0000-0001-9034-4912.

E-mail: prof_dolgikh@mail.ru