

ЗАЙЦЕВ РОМАН РОМАНОВИЧ

**МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ СЕРДЦА И ИХ
КОРРЕКЦИЯ ЭТИЛМЕТИЛГИДРОКСИПИРИДИНА
СУКЦИНАТОМ ПРИ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЕ**

14.03.03 – патологическая физиология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва, 2018

Работа выполнена в ФГБОУ ВО «Нижегородская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

Заслуженный врач РФ,
доктор медицинских наук,
профессор

Бояринов Геннадий Андреевич

Официальные оппоненты:

Еникеев Дамир Ахметович - Доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патологической физиологии. ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Уфа

Михин Вадим Петрович - Доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней №2, ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Курск

Ведущая организация:

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится 28 марта 2018 г. В ___ - ___ часов на заседании диссертационного совета Д 212.203.06 при ФГАОУ ВО «Российском университете дружбы народов (РУДН)». По адресу: Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая 8, 117198.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке и на сайте ФГАОУ ВО «Российского университета дружбы народов (РУДН)» По адресу: Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая 8, 117198; <http://dissovet.rudn.ru>.

Автореферат разослан «___» _____ 2018 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета Д 212.203.06
кандидат медицинских наук

В.А. Горячев

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования. Увеличение количества транспортных средств и скоростей, наряду с прочими факторами, определяют продолжающийся рост частоты ЧМТ, которая относится к наиболее распространенным причинам инвалидности и является экономически обременительной для общества (Крылов В.В., 2010; Фирсов С.А., 2015). Современный подход к трактовке изменений, возникающих в организме при ЧМТ, основывается на следующем положении: патологическое воздействие на мозг в момент травмы не заканчивается, а только начинается (Семченко В.В. и др., 2003; Царенко С.В., 2006). Обусловлено это тем, что ЧМТ сопровождается не только структурно-функциональными изменениями в ЦНС, но и комплексом патофизиологических сдвигов, формирующихся практически во всех органах и системах организма, которые определяют в дальнейшем восстановление и вторичное повреждение головного мозга (Русаков В.В., 2013).

Накоплено большое количество данных, свидетельствующих о том, что часто развивающаяся как на догоспитальном этапе, так и в стационаре артериальная гипотензия вызывает существенное уменьшение перфузии и оксигенации мозга в раннем посттравматическом периоде и, вследствие этого, оказывает мощное негативное воздействие на исходы тяжелой ЧМТ (Чурляев Ю.А. и др., 2008; Фирсов С.А., 2015; Cooke R.S. et al., 1995). Это обусловлено тем, что у пациентов с ЧМТ происходит срыв ауторегуляции мозгового кровотока и уровень церебрального перфузионного давления у них становится зависимым от величины системного артериального давления. Основными причинами развивающейся артериальной гипотонии у пострадавших с ЧМТ, по результатам исследования многих авторов, являются нарушения центральной регуляции гемодинамики и гиповолемия (Петриков С.С. и др., 2009; Пурас Ю.В., 2010; Фраерман А.П. и др., 2015; Marin-Caballos A.J., et al., 2005). Однако при анализе причин часто развивающейся артериальной гипотензии наше внимание привлеч тот факт, что формирующиеся при ЧМТ вторичные факторы повреждения головного мозга (гипоксия, избыточное образование активных форм кислорода, эндотоксемия, нарушения водно-электролитного и энергетического обмена) в то же время могут являться значимыми стимулами, активирующими сосудисто-тромбоцитарное звено свертывания крови (Баркаган З.С., Момот А.П., 2008; Крылов В.В., Петриков С.С., 2010; Пурас Ю.В., Талыпов А.Э., 2012), которое осуществляется, главным образом, в системе микроциркуляции (Чубуков Ж.А., 2012). Принимая во внимание тот факт, что повреждения сосудистого эндотелия при критических состояниях носят неспецифический характер (Иванов А.Н. и др., 2014; Трофимов А.О. и др., 2015), логично предположить, что и у больных после травмы головного мозга также может формироваться системное изменение микрорельефа

люминальной поверхности сосудов в МЦР других органов, вызывая их дисфункцию. В частности, возможно, возникающие при этом нарушения микроциркуляции в миокарде могут быть одной из причин повреждения кардиомиоцитов и, вследствие этого, снижения насосной функции сердца и развития артериальной гипотензии у пострадавших с ЧМТ.

При этом из анализа многочисленных работ следует, что более благоприятные результаты лечения нейротравмы достигаются в том случае, если эти вторичные нарушения, приводящие к снижению церебральной перфузии, предотвращаются или своевременно корригируются (Щербук Ю.А. и др., 2011; Fakhry S.M. et al., 2004; Lu J. et al., 2005).

С этой целью наше внимание привлек этилметилгидроксипиридина сукцинат (международное непатентованное название препарата, торговое название – мексикор), обладающий одновременно кардио- и нейропротекторным действием. В работах, посвященных применению этого препарата в неврологии и кардиологии, было показано, что по сравнению с другими сукцинатсодержащими антигипоксантами мексикор за счет высоких пенетрационных свойств эмоксипина значительно быстрее проникает в клетку, а затем в цитоплазме диссоциирует на две составляющие, каждая из которых оказывает самостоятельное позитивное действие на головной мозг и миокард в условиях ишемии и реперфузии. Эмоксипин способствует торможению свободнорадикальных процессов, а янтарная кислота позволяет поддерживать процессы образования макроэргов при гипоксии (Дамулин И.В. и др., 2009); Голиков А.П. и др., 2010; Саушев А.С. и др., 2010; Михин В.П. и др., 2011; Стаценко М.Е. и др., 2013; Дерюгина А.В. и др., 2016).

Приведенные выше данные свидетельствуют, что вопрос об изменении архитектоники МЦР миокарда и КМЦ при локальной травме мозга остается открытым. Не исследована эффективность применения мексикора для коррекции морфофункциональных изменений сердца при ЧМТ и не изучены особенности соотношений механизмов восстановления гемодинамики на фоне его инфузии в посттравматическом периоде.

Цель работы: Изучить морфофункциональные изменения сердца и оценить эффективность применения цитопротектора мексикора для их коррекции при ЧМТ.

Задачи исследования:

1. Определить структурные изменения микроциркуляторного русла миокарда и кардиомиоцитов у крыс, перенесших ЧМТ.
2. Изучить влияние мексикора на патоморфологические изменения в миокарде в посттравматическом периоде.

3. Исследовать функциональные показатели миокарда (УО, МО, СИ, ОСВ), его мощность (МСЛЖ, систолическое артериальное давление) и эластические свойства сосудистой стенки (ОПСС, диастолическое артериальное давление) у больных в динамике развития травматической болезни, обусловленной сочетанной ЧМТ.

4. Оценить корригирующее действие мексикора в комплексе интенсивной терапии больных с сочетанной ЧМТ на показатели сердечно-сосудистой системы и выявить особенности соотношений механизмов восстановления гемодинамики в посттравматическом периоде.

Научная новизна. Впервые при травматической болезни, обусловленной ЧМТ, с использованием комплексного экспериментально-клинического подхода изучены и обобщены морфофункциональные изменения сердца и патогенетически обоснована их коррекция цитопротектором мексикором.

Обнаружено, что у крыс при локальной травме мозга, начиная с 1-х суток и в течение последующих 7 дней в микроциркуляторном русле миокарда определяются выраженные структурные изменения капилляров, артериол и венул, внутри- и внесосудистые нарушения.

Установлено, что формирующиеся повреждения микрорельефа люминальной поверхности микрососудов миокарда у животных в посттравматическом периоде сопровождаются адгезией, агрегацией и тромбообразованием форменных элементов крови, вследствие этого, затрудняется кровоток в коронарных сосудах, что является одной из причин структурных нарушений кардиомиоцитов и их органелл.

Показано, что у крыс, перенесших ЧМТ, применение мексикора в посттравматическом периоде ограничивает патоморфологические изменения в миокарде, способствует более раннему восстановлению биомембран эндотелиоцитов, кардиомиоцитов и их органелл.

Отмечено, что компенсаторно-восстановительные и репаративные процессы в миокарде в посттравматическом периоде у животных контрольной серии определяются на 7-е сутки, а у крыс на фоне внутрибрюшинного введения мексикора уже на 3-и сутки после травмы и степень их выраженности у последних проявляется больше.

Выявлено, что достоверное улучшение основных показателей гемодинамики при стандартной интенсивной терапии больных с сочетанной ЧМТ отмечается на 7-е сутки, а при дополнительном включении постоянной инфузии мексикора – на 3-и сутки после травмы. Раннее восстановление и поддержание на должном уровне функциональных показателей миокарда в посттравматическом периоде у пострадавших, защищенных мексикором, происходит на фоне урежения сердечного ритма и снижения ОПСС.

На основании данных экспериментального исследования высказано положение, что формирующиеся патоморфологические изменения в миокарде при локальной травме мозга могут быть значимыми в патогенезе развития сердечной недостаточности в посттравматическом периоде, что подтверждается результатами изучения сердечно-сосудистой системы у больных с сочетанной ЧМТ.

Теоретическая и практическая значимость работы

Полученные результаты исследования представляют интерес для патофизиологов, патологоанатомов и анестезиологов-реаниматологов.

Расширены представления о механизме развития сердечной недостаточности и артериальной гипотензии при ЧМТ. Наряду с расстройствами центральной регуляции гемодинамики и гиповолемией, важное значение в формировании сердечной недостаточности и артериальной гипотензии, как показали результаты проведенного исследования, имеют структурные нарушения в микроциркуляторном русле миокарда и органеллах кардиомиоцитов, которые развиваются в раннем посттравматическом периоде.

Обращено внимание, что развивающиеся при локальной травме мозга структурные изменения сердца можно ограничить своевременным введением травмированным животным цитопротектора мексикора, обладающего противогипоксическим и антирадикальным действием.

Показано, что применение цитопротектора мексикора у крыс после ЧМТ активизирует компенсаторно-восстановительные и репаративные процессы в миокарде и, вследствие этого, вызывает раннее затухание в нем патоморфологических изменений, а использование мексикора в комплексе лечения больных с сочетанной ЧМТ сокращает время нормализации основных параметров сердечно-сосудистой системы. В результате происходит раннее и полноценное восстановление структурно-функциональной организации поврежденного сердца, что может способствовать снижению частоты и выраженности развития артериальной гипотензии в посттравматическом периоде.

Результаты настоящего исследования свидетельствуют, что в комплекс интенсивной терапии больных с сочетанной ЧМТ целесообразно дополнительно включать фармакологические средства с антигипоксическим и антиоксидантным действием.

Методология и методы диссертационного исследования

Формирование морфологических изменений микроциркуляции и кардиомиоцитов в миокарде в динамике посттравматического периода и влияние на них цитопротектора мексикора изучались на модели экспериментальной черепно-мозговой травмы с помощью световой и электронной микроскопии. Изменения показателей гемодинамики и эффективность корригирующего

действия мексикора на них у больных с сочетанной ЧМТ исследовали с помощью компьютерного комплекса "Диамант - М".

Автор диссертационного исследования выражает благодарность д.б.н., доценту кафедры биохимии и физиологии Института биологии и биомедицины Нижегородского государственного университета им. Н.И. Лобачевского А.В. Дерюгиной за помощь в организации проведения эксперимента; к.б.н., старшему научному сотруднику отдела электронной микроскопии Центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО «Нижегородская государственная медицинская академия» Минздрава России Е.И. Яковлевой за подготовку и консультативный просмотр препаратов ткани миокарда на электронном микроскопе; д.м.н., профессору кафедры анестезиологии, реаниматологии и трансфузиологии с курсом общей патологии Института ФСБ России (г. Нижний Новгород) В.О. Никольскому за подготовку и консультативный просмотр препаратов ткани миокарда на микровизоре Vizo 103.

Внедрение результатов исследования

Основные положения диссертации внедрены в научно-исследовательскую работу кафедры анестезиологии и реаниматологии ФПКВ, а также используются при подготовке ординаторов и аспирантов ФГБОУ ВО НижГМА Минздрава России; в практическую деятельность врачей анестезиологов-реаниматологов отделения реанимации НРТЦ ГБУЗ НО «НОКБ им. Н.А. Семашко» г. Нижнего Новгорода.

Положения, выносимые на защиту

1. У крыс, перенесших ЧМТ, в раннем посттравматическом периоде развиваются структурные нарушения в микроциркуляторном русле миокарда и кардиомиоцитах.

2. Внутривентрикулярное введение животным мексикора в раннем посттравматическом периоде ограничивает патоморфологические проявления в микроциркуляторном русле миокарда и органеллах кардиомиоцитов.

3. Включение мексикора в комплекс интенсивной терапии больных с сочетанной ЧМТ оказывает благоприятное влияние на функциональные показатели миокарда, эластические свойства сосудистой стенки и особенности соотношений механизмов восстановления гемодинамики в посттравматическом периоде.

Апробация результатов работы

Основные результаты диссертационного исследования доложены и обсуждены на IV Балтийском форуме «Актуальные проблемы анестезиологии и реаниматологии» (Калининград, Светлоярск, 2012), XIII съезде Федерации анестезиологов-реаниматологов. (С.-Петербург, 2012), XIV Всероссийской конф. с международным участием «Жизнеобеспечение при критических состояниях»

(Москва, 2012), VI съезде Федерации анестезиологов-реаниматологов Приволжского Федерального округа «Анестезия и интенсивная терапия в специализированных областях» (Нижний Новгород, 2014), IV межрегиональной научно-практической конференции «Травмы груди и живота мирного времени. Стандарты и протоколы лечения» (Нижний Новгород, 2014), XVI Всероссийской конференции с международным участием «Жизнеобеспечение при критических состояниях» (Москва, 2014), V межрегиональной научно-практической конференции «Нестандартные ситуации в хирургии, анестезиологии, реаниматологии: where is the way?» (Нижний Новгород, 2015), межрегиональной научно-практической конференции «Оказание медицинской помощи при сочетанной травме в результате дорожно-транспортных происшествий» (Нижний Новгород, 2016), межрегиональной научно-практической конференции «Интенсивная терапия и поражения головного мозга» (Б.Болдино, 2016), XX Юбилейном национальном конгрессе с международным участием «Тромбозы, геморрагии и патология сосудистой стенки» (Нижний Новгород, 2016).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 14 работ, из них 8 статей в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России.

Структура диссертации

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, 2 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего отечественные и зарубежные источники; изложена на 164 страницах компьютерного текста, иллюстрирована 51 рисунком и 4 таблицами.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Экспериментальное исследование имело перспективный рандомизированный характер и выполнялось на базе Института биологии и биомедицины НГУ им. Н.И. Лобачевского. Выбор препарата для коррекции нарушений миокарда при ЧМТ осуществлялся методом «конвертов». Эксперименты проводились на 60 белых нелинейных крысах-самках, массой 180–200 г, по 30 крыс в каждой серии. Содержание животных и проводимые с ними манипуляции осуществляли в соответствии с нормативными документами, представленными в руководстве «Guide for care and use of laboratory animals. ILAR publication, 1996, National Academy Press» и требованиями Приказа Минздрава России № 267 от 19.06.2003 «Об утверждении правил лабораторной практики в Российской Федерации». Животных фиксировали на планшете. ЧМТ моделировали путем свободного падения груза с высоты 80 см массой 100 г на теменно-затылочную область

головы (Цымбалюк В.И., Кочин О.О., 2008). В опытной серии крысам, после ЧМТ, в течение 12 дней ежедневно в/б, два раза в день, вводили мексикор (раствор для внутривенного и внутримышечного введения, ООО «ЭкоФармИнвест», г. Москва) в дозе 8,0 мг/кг в сутки, в контрольной – физиологический раствор в том же объеме. Введение препарата осуществляли через 1 час после нанесения животным ЧМТ. Забор крови в обеих сериях производили из подъязычной вены в количестве 2,0 мл на 1-е, 3-и, 7-е и 12-е сутки после альтерации. За двенадцатидневный посттравматический период кровопотеря составила 32–36% от объема циркулирующей крови крысы. Такая технология забора крови имитировала кровопотерю, которая, как правило, возникает у больных с сочетанной ЧМТ. На 1-е, 3-и, 5-е, 7-е и 12-е сутки с момента нанесения ЧМТ на фоне в/б введения тиопентала натрия (100 мг/кг) производили срединную торакотомию и извлекали сердце (по 6 животных из каждой группы в отмеченные временные интервалы). В серии интактный контроль (5 животных) через 15 минут после в/б введения тиопентала натрия (100 мг/кг) производили срединную торакотомию и извлекали сердце. Во всех сериях на исследование забирали стенку левого желудочка на всю толщину с прилегающей папиллярной мышцей.

Для проведения исследований на светооптическом уровне материал сразу же помещали в 10% забуференный водный раствор нейтрального формалина. Фиксация материала продолжалась 72–96 часов, затем после обезвоживания кусочки ткани миокарда левого желудочка заключали в парафин. Для обзорного просмотра производили окрашивание срезов, приготовленных на санном микротоме МС-2 (Украина), гематоксилин-эозином. Толщина срезов составляла 7 мкм. Просмотр и фотографирование готовых препаратов проводили с помощью микровизора «Vizo 103» (Ломо, С-Петербург). Для морфометрического исследования миокарда на срезе выбирали 10 полей зрения по методу случайных чисел, в которых измеряли число профилей и площадь капилляров (на поперечных срезах), ядер и перинуклеарного отека [S экрана 500 мкм², ув. 63х/0,85]. Для проведения исследований с помощью электронного микроскопа ткань миокарда помещали в 2,5% раствор глутарового альдегида с последующей дофиксацией 1% раствором осмиевой кислоты, дегидратацией в спиртах возрастающей крепости и заключали в смесь эпоксидных смол (аралдит и эпон 812). Ультратонкие срезы готовили на ультрамикротоме фирмы Leica Microsystems (Австрия), просматривали на электронном микроскопе Morgagni 268D (фирмы FEI США), фотографировали с помощью видеокамеры Mega View III и изучали структурные изменения миокарда. Морфометрический обсчет объектов проводили с помощью программы analySIS (Digital Solutions for Imaging and Microscopy “Soft Imaging System”) в 10 случайно выбранных полях зрения у

каждого животного, площадь одного поля зрения составляла 78 мкм². Измеряли длину саркомера, число профилей и площадь МХ. Анализ микроциркуляции в капиллярах проводили на ультратонких срезах. Все капилляры подсчитывались и принимались за 100%. Из этого количества микрососудов определяли процент капилляров в просвете которых выявлялись тонкодисперсный аморфный осмофильный материал и свободно лежащие эритроциты; агрегаты эритроцитов, тромбоцитов и мембранные структуры; сниженное содержание аморфного осмофильного материала и гемокапилляры несодержащие аморфный осмофильный материал и форменные элементы крови.

На базе НРТЦ ОКБ им. Н.А.Семашко г. Нижнего Новгорода проведены открытые, рандомизированные в параллельных группах исследования переносимости, безопасности и эффективности внутривенного введения препарата мексикор у 60 пострадавших (средний возраст 58±6 лет) с сочетанной ЧМТ, госпитализированных в ОРИТ в состоянии травматического шока II–III ст. Больные были разделены на две группы, сравнимые по исходной тяжести состояния (APACHE II – 21,5±4,0 баллов). Пациентам контрольной группы (n = 30) проводили стандартное лечение. Основная группа (n = 30) состояла из больных, которым дополнительно проводили постоянную внутривенную инфузию мексикора в дозе 100 мг/час в течение 10–12 дней нахождения их в отделении реанимации. Функциональные показатели сердечной деятельности и сосудистого тонуса: УО, ЧСС, МОС, СИ, МСЛЖ, ОСВ, систолическое и диастолическое АД, ОПСС исследовали с помощью компьютерного комплекса "Диамант-М" (С-Пб., Россия). Больным проводили динамическое наблюдение и вышеперечисленный комплекс исследований в 1-е (при поступлении), на 3-и, 5-е, 7-е и 10-е сутки проведения интенсивной терапии.

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью программ Microsoft Excel 2010 и Statistika 6.0. Различия средних величин признавались достоверными при уровне статистической значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

У животных контрольной серии через сутки после ЧМТ капилляры выявлялись с широким просветом и выраженным отеком эндотелия, большая часть которых не содержали форменные элементы крови. По сравнению с интактными крысами площадь поперечного сечения капилляра увеличилась на 31% (табл. 1), число профилей капилляров уменьшилось на 38%. В просвете артериол и венул выявлялись сладжированные эритроциты, красные и гиалиновые тромбы, определялся выраженный отек эндотелия. В миокарде встречались небольшие очаги кровоизлияний, зоны пересокращений мышечных волокон, выраженный перичеселлюлярный и перинуклеарный отек. Последний

отмечался у всех ядер в исследуемых полях зрения, площадь его в среднем составляла $20,8 \pm 0,57$ мкм². Относительно интактных животных увеличилась площадь ядра на 34% , а число профилей ядер уменьшилось на 41%.

У животных **опытной серии через 1 сутки после ЧМТ** определялся умеренный отек эндотелия капилляров, в некоторых из них выявлялись свободно лежащие эритроциты. По сравнению с интактными крысами число профилей капилляров уменьшилось на 32%, площадь поперечного сечения капилляра увеличилась на 16%. В артериолах и венулах отмечался умеренный отек эндотелия, в просвете последних определялись свободно лежащие эритроциты и пристеночно расположенные гиалиновоподобные массы. В миокарде встречались единичные небольшие очаги кровоизлияний, зоны пересокращения мышечных волокон. У 73% ядер в исследуемых полях зрения определялся перинуклеарный отек, площадь которого в среднем составляла $15,6 \pm 0,30$ мкм². Относительно интактных животных увеличилась площадь ядра на 13%, а число профилей ядер уменьшилось на 26%.

Через 3-е суток после ЧМТ у животных контрольной серии, по сравнению с предшествующим этапом исследования, площадь поперечного сечения капилляра увеличилась на 9%, а относительно интактных животных на 40%, число профилей капилляров уменьшилось соответственно на 6% и 44%. Эндотелий в ряде капилляров был набухший, местами отёчный, выявлялась вакуализация цитоплазмы.

В некоторых случаях наблюдался выход эритроцитов за пределы сосудистого русла. В просвете 22% капилляров обнаруживались эритроциты, тонкодисперсный осмиофильный материал, а в 39% микрососудов – мембранные структуры, пузыри, тромбы из эритроцитов и тромбоцитов (рис. 1). В 19% капилляров выявлялось уменьшение осмиофильного материала, а 20 % случаев просветы микрососудов не содержали осмиофильный материал, что указывает на отсутствие в них циркуляции (феномен no-reflow). В артериолах и венулах отмечался выраженный отек эндотелия, в просвете встречались агрегаты эритроцитов, пристеночно расположенные гиалиновоподобные массы и гиалиновые тромбы. Имел место выраженный периваскулярный отек. В миокарде усиливалась вакуолизация цитоплазмы, сохранялись очаги кровоизлияний, нарастал перицеллюлярный отек. У всех ядер в исследуемых полях зрения определялся перинуклеарный отек, площадь которого возросла, по сравнению с предшествующим этапом исследования, на 20%. Относительно интактных животных увеличилась площадь ядра на 42%. Число профилей ядер уменьшилось, по сравнению с предшествующим этапом исследования, на 7%. Ядра миоцитов имели инвагинации, в большей мере за счет сокращения МФ; отмечалась фрагментация отдельных ядер, транслокация их в субсарколемальную

зону. В саркоплазме выявлялось выраженное расширение СПР и лизис МФ в зоне отёка. Обнаруживались участки расхождения вставочных дисков. В большинстве КМЦ отмечалось сокращение МФ, длина саркомера уменьшилась на 31%. В ряде КМЦ наблюдали очаговый внутриклеточный отёк, очаговый лизис сарколеммы и выход МХ в межклеточное пространство. Определялась гетерогенность МХ, их набухание, незначительная гиперплазия в отдельных клетках. Относительно интактных животных число профилей МХ в поле зрения уменьшилось на 22%, а площадь их возросла в среднем на 33%. Содержание цитогранул было снижено.

Через трое суток после ЧМТ у животных опытной серии, по сравнению с предшествующим этапом исследования, число профилей капилляров в поле зрения уменьшилось на 5%, а площадь поперечного сечения капилляра увеличилась на 6%. В 38% капилляров определялись свободно лежащие эритроциты и тонкодисперсный осмиофильный материал, в 15% – микроагрегаты эритроцитов. В 41% микрососудов отмечалось уменьшение осмиофильного материала, а в 6% гемокапилляров он не выявлялся. В капиллярах, артериолах и венах отмечался умеренный отек эндотелия и сильно выраженный периваскулярный отек, в просвете определялись микроагрегаты эритроцитов. У 67% ядер сохранялся перинуклеарный отек, площадь которого возросла, по сравнению с предшествующим этапом исследования, на 3%. Относительно интактных животных увеличилась площадь ядра на 19%. Число профилей ядер уменьшилось, по сравнению с предшествующим этапом исследования, на 5%. Большинство ядер содержали эухроматин, в части из них имелось ядрышко.

Цистерны СПР определялись умеренно расширенными. МФ находились преимущественно в состоянии умеренного сокращения, длина саркомера уменьшилась, по сравнению с интактными животными, на 13%. Отмечена гиперплазия МХ, более выраженная по сравнению с контрольной серией. Относительно интактных животных число профилей МХ уменьшилось на 12%, а площадь их возросла в среднем на 11%. В саркоплазме определялись многочисленные ЦТГ.

Сравнительная характеристика морфометрических показателей миокарда в динамике посттравматического периода (M ± m)

Показатель	Интакт- ные жи- вотные	Посттравматический период, сутки									
		1-е		3-и		5-е		7-е		12-е	
		Контр.	Опыт	Контр.	Опыт	Контр.	Опыт	Контр.	Опыт	Контр.	Опыт
Число профилей капилляров в 1 мм ²	3160± 65	1960± 40*	2140± 50*^	1760± 43*	2000± 47*^	2060± 73*	2420± 77*^	2220± 63*	2660± 60*^	2600± 66*	2940± 52^
Площадь поперечного сечения капилляра, мкм ²	20,6± 0,33	26,9± 0,26*	23,9± 0,29*^	28,9± 0,42*	25,1± 0,16*^	26,0± 0,21*	24,1± 0,19*^	24,5± 0,22*	22,4± 0,17*^	22,8± 0,17*	21,6± 0,19*^
Число профилей ядер в 1 мм ²	3480± 85	2060± 43*	2580± 76*^	1820± 47*	2400± 42*^	2024± 50*	2680± 68*^	2400± 72*	3180± 70^	3140± 67*	3320± 68
Площадь ядра, мкм ²	22,7± 0,24	30,5± 0,34*	25,7± 0,19*^	32,3± 0,33*	26,9± 0,23*^	27,0± 0,20*	25,0± 0,17*^	25,1± 0,21*	23,9± 0,21*^	24,5± 0,22*	23,5± 0,21^
Число профилей пери- нуклеарных отеков в 1 мм ²	Нет	2060± 43	1883± 41^	1820± 47	1608± 73^	1558± 44	697± 42^	1040± 52	254± 52^	251± 50	Нет
Площадь перинуклеарного отека, мкм ²	Нет	20,8± 0,57	15,6± 0,30^	24,9± 0,43	16,1± 0,27^	21,0± 0,43	14,1± 0,41^	19,9± 0,30	2,0± 0,17^	2,6± 0,21	Нет
Длина саркомера, мкм	1,76± 0,02			1,22± 0,01*	1,53± 0,01*^			1,47± 0,01*	1,75± 0,01^	1,56± 0,01*	1,74± 0,01^
Число профилей митохондрий в поле зрения	51,8± 1,15			40,6± 1,15*	45,8± 1,04*^			43,3± 1,06*	47,4± 1,07*^	46,3± 1,31*	53,7± 1,26^
Площадь митохондрии, мкм ²	0,36± 0,004			0,48± 0,005*	0,40± 0,002*^			0,50± 0,005*	0,42± 0,004*^	0,44± 0,006*	0,37± 0,004^

Примечание: * – статистическая значимость различий величин исследуемого показателя в динамике посттравматического периода относительно интактных животных. ^ – статистическая значимость различий величин исследуемого показателя между сериями на одинаковых этапах контрольного времени.

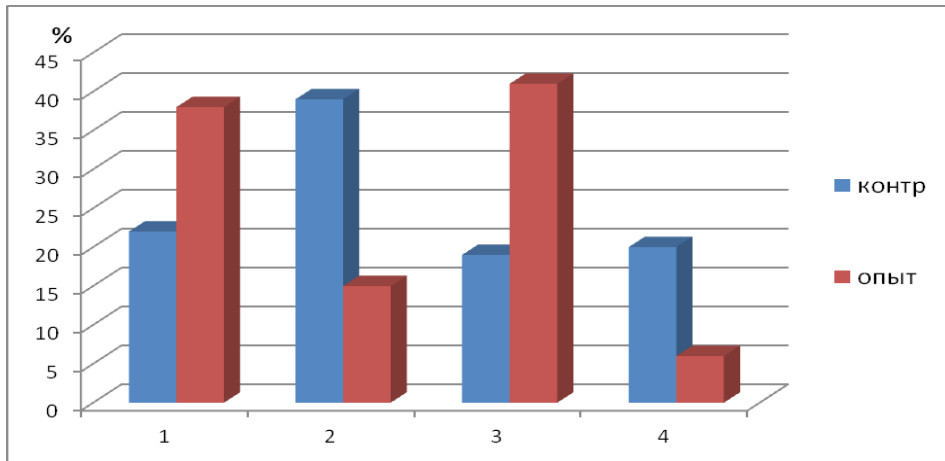


Рис.1. Сравнительная характеристика отдельных элементов, содержащихся в просвете гемокapилляров МЦР миокарда на 3-и сутки посттравматического периода. 1. Число капилляров, в просвете которых выявлялись тонкодисперсный аморфный осмиофильный материал и свободно лежащие эритроциты. 2. Число капилляров, в просвете которых определялись агрегаты форменных элементов крови и мембранные структуры. 3. Число капилляров со сниженным содержанием аморфного осмиофильного материала. 4. Число капилляров, не содержащих осмиофильного аморфного материала и форменных элементов крови.

У животных **контрольной серии через 5 суток после ЧМТ**, по сравнению с предшествующим этапом исследования, число профилей капилляров увеличилось на 9%, а площадь их поперечного сечения уменьшилась на 14%. В капиллярах, артериолах и венулах сохранялись выраженный отек эндотелия, в просвете агрегаты эритроцитов, гиалиновоподобные массы и тромбы, периваскулярный отек. В миокарде определялись очаги кровоизлияний, сильно выраженный перицеллюлярный отек и зоны пересокращений мышечных волокон. У 77% ядер выявлялся перинуклеарный отек, площадь его уменьшилась, по сравнению с предшествующим этапом исследования, на 19%. Площадь ядра также уменьшилась на 23%, а число профилей ядер возросло на 6%.

У животных **опытной серии через 5 суток после ЧМТ**, по сравнению с предшествующим этапом исследования, число профилей капилляров увеличилось на 14%, площадь их поперечного сечения уменьшилась на 5%. В просвете капилляров, артериол и венул определялись свободно лежащие форменные элементы крови, в некоторых из них сохранялся умеренный отек эндотелия и выраженный периваскулярный отек. У 26% ядер определялся перинуклеарный отек, площадь которого уменьшилась, по сравнению с предшествующим этапом исследования, на 13%. Площадь ядра также уменьшилась на 9%, число профилей ядер возросло на 8%.

Через 7 суток после ЧМТ у животных контрольной серии, по сравнению с предшествующим этапом исследования, число профилей капилляров увеличилось на 5%, а площадь их поперечного сечения уменьшилась на 7%. Повреждения

гемокапилляров усилились: на люминальной поверхности эндотелиоцитов, наряду с набуханием, отеком и истончением клеток, появились микровыросты, инвагинация, вакуализация цитоплазмы с фрагментацией, выявлялся выраженный периваскулярный отек. В просвете 46% капилляров определялись агрегация эритроцитов и мембранные структуры, и только 18% гемокапилляров содержали свободно лежащие эритроциты и тонкодисперсный осмиофильный материал (рис. 2). Снижение содержания осмиофильного материала выявлялось в 22% капилляров. Число микрососудов, не содержащих осмиофильного материала и форменных элементов крови, уменьшилось на 6% по отношению к 3-м суткам посттравматического периода и составляло 14%. В артериолах и венах выявлялся умеренный отек эндотелия, в просвете большинства их отсутствовали форменные элементы крови или отмечались агрегаты эритроцитов и определялся сильно выраженный периваскулярный отек. В КМЦ сохранялись выраженный перицеллюлярный и перинуклеарный отек. Последний встречался у 51% ядер, площадь его уменьшилась, по сравнению с предшествующим этапом исследования, на 5%. Площадь ядра также уменьшилась на 8%, а число их профилей возросло на 11%. В некоторых КМЦ наблюдались вакуолизация саркоплазмы и микроочаги субсарколемального отёка. МФ находились в состоянии умеренного сокращения, длина саркомера увеличилась, по сравнению с 3-ми сутками посттравматического периода, на 15%. Отмечалось расширение СПР и небольшая гиперплазия МХ. Число профилей МХ увеличилось, по сравнению с 3-ми сутками посттравматического периода, на 6%, а площадь их возросла на 6%. Содержание ЦТГ было снижено.

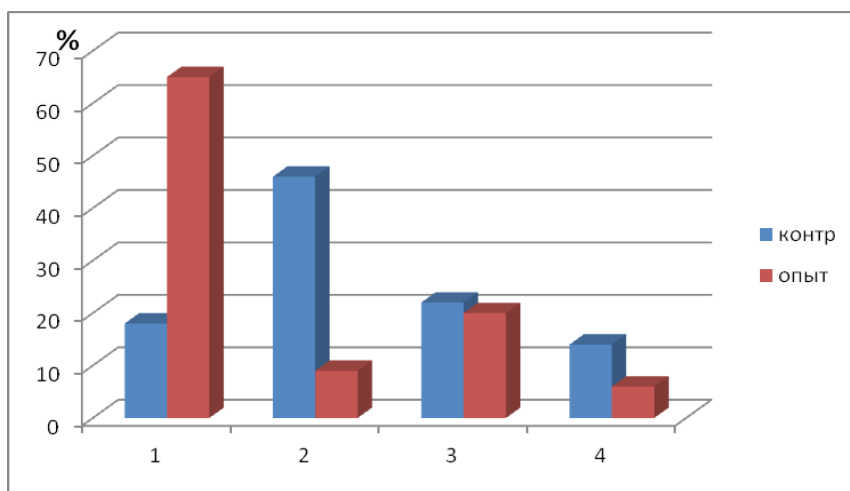


Рис. 2. Сравнительная характеристика отдельных элементов, содержащихся в просвете гемокапилляров МЦР миокарда на 7-е сутки посттравматического периода. 1. Число капилляров, в просвете которых выявлялись тонкодисперсный аморфный осмиофильный материал и свободно лежащие эритроциты. 2. Число капилляров, в просвете которых определялись агрегаты форменных элементов крови и мембранные структуры. 3. Число капилляров с сниженным содержанием аморфного осмиофильного материала. 4. Число капилляров, не содержащих аморфный осмиофильный материал и форменные элементы крови.

Через 7 суток после ЧМТ у животных опытной серии отмечалась положительная динамика восстановления МЦР миокарда. По сравнению с предшествующим этапом исследования число профилей капилляров увеличилось на 7%, а площадь их поперечного сечения уменьшилась на 8%. Большая часть микрососудов (65%) содержали тонкодисперсный осмиофильный материал и свободно лежащие эритроциты и только в 9% капилляров выявлялись агрегаты эритроцитов и тромбоцитов. По сравнению с 3-ми сутками посттравматического периода в 2 раза уменьшилось число капилляров, содержащих осмиофильный материал, а число микрососудов, не содержащих осмиофильного материала и форменных элементов крови, не изменилось. В артериолах и венулах отмечался умеренный отек эндотелия, в просвете располагались свободно лежащие эритроциты. В КМЦ выявлялись умеренный перицеллюлярный и перинуклеарный отек, последний определялся у 8% ядер. По сравнению с предшествующим этапом исследования уменьшились площадь перинуклеарного отека на 80%, площадь ядра на 5%, а число профилей ядер возросло на 14%. Ядра большинства КМЦ содержали эухроматин, имели хорошо выраженное ядрышко. КМЦ преобладали без признаков сокращения МФ, длина саркомера увеличилась, по сравнению с 3-ми сутками посттравматического периода, на 12%. В некоторых клетках обнаружено расширение СПР. Наблюдалась гиперплазия МХ, последние имели плотный матрикс и сохранные кристы. Число профилей МХ увеличилось, по сравнению с 3-ми сутками посттравматического периода, на 4%, а площадь их возросла в среднем на 6%. Выявлялись многочисленные ЦТГ.

Через 12 суток после ЧМТ у крыс контрольной серии определялся умеренный отек эндотелия капилляров. По сравнению с предшествующим этапом исследования площадь их поперечного сечения уменьшилась на 8%, а число профилей капилляров увеличилось на 12%. В 85% гемокапилляров отмечалось восстановление кровотока, в 15% определялись агрегаты эритроцитов и тромбоцитов (рис.3). В просвете большинства артериол и венул выявлялись свободно лежащие форменные элементы крови, отмечался слабо выраженный отек эндотелия и умеренно выраженный периваскулярный отек. В КМЦ определялся умеренный перицеллюлярный и перинуклеарный отек, последний выявлялся у 8% ядер. По сравнению с предшествующим этапом исследования площадь его уменьшилась на 83%, уменьшилась и площадь ядра на 3%, а число профилей ядер возросло на 21%. Ядра содержали глыбки гетерохроматина, большая часть их была без ядрышек. В большей части КМЦ МФ определялись без признаков сокращения, длина саркомера увеличилась, по сравнению с предшествующим этапом исследования, на 5%. В отдельных клетках оставались расширенными цистерны СПР. Отмечались умеренная гиперплазия и выраженный полиморфизм МХ. Число профилей МХ увеличилось, по сравнению с

предшествующим этапом исследования, на 5%, а площадь их уменьшилась на 17%. Выявлялись отдельные липидные гранулы, первичные и вторичные лизосомы.

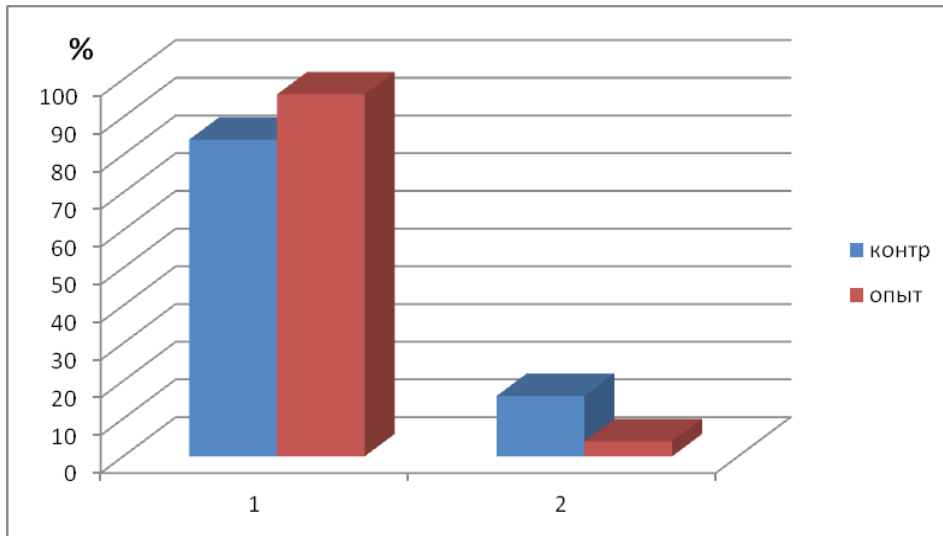


Рис.3. Сравнительная характеристика отдельных элементов, содержащихся в просвете гемокапилляров МЦР миокарда на 12-е сутки посттравматического периода. 1. Число капилляров, в просвете которых выявлялись тонкодисперсный аморфный осмиофильный материал и свободно лежащие эритроциты. 2. Число капилляров, в просвете которых определялись агрегаты форменных элементов крови.

Через 12 суток после ЧМТ у животных опытной серии, по сравнению с предшествующим этапом исследования, увеличилось число профилей капилляров на 9%, а площадь их поперечного сечения уменьшилась на 5%. В 96% капилляров отмечалось восстановление кровотока, в 4% гемокапилляров выявлялись агрегаты эритроцитов и тромбоцитов. В артериолах и венах эндотелий был без признаков отека, в их просвете определялись свободно лежащие эритроциты. КМЦ располагались параллельными рядами без признаков перицеллюлярного отека, была четко выражена поперечная исчерченность и не выявлялся перинуклеарный отек. По сравнению с предшествующим этапом исследования число профилей ядер возросло на 4%, а их площадь уменьшилась на 1%, ядра содержали эухроматин, в некоторых определялись хорошо выраженные ядрышки. МФ выявлялись без признаков сокращения, длина саркомера не отличалась от таковой у интактных животных. Обращала на себя внимание выраженная гиперплазия МХ по сравнению с контрольными крысами. Они имели плотный матрикс и сохранённые кристы. Число профилей МХ в поле зрения увеличилось, по сравнению с предшествующим этапом исследования, на 12%, а площадь их уменьшилась на 14%.

Анализ результатов морфологического исследования МЦР миокарда и КМЦ у крыс контрольной серии показал, что при локальной травме мозга, начиная с 1-х суток и в течение 7 дней посттравматического периода определяются

выраженные изменения, как самих микрососудов (капилляров, артериол и венул), так и внутри- и внесосудистые нарушения. В КМЦ определяются снижение содержания цитогранул, очаговый внутриклеточный отёк, выраженное расширение СПР, уменьшение длины саркомера, пересокращение МФ и их лизис в зоне отёка, участки расхождения вставочных дисков, лизис сарколеммы и выход МХ в межклеточное пространство. Уменьшается число профилей МХ и ядер, увеличивается их площадь. В первые трое суток после ЧМТ выявляется перинуклеарный отек ядер, развивается инвагинация и фрагментация ядер, транслокация их в субсарколемальную зону. Выявленные морфологические нарушения в миокарде крыс, перенесших ЧМТ, свидетельствует, что в процессе развития травматической болезни локальное повреждение мозга сопровождается перестройкой архитектоники МЦР в сердце, что вызывает повреждение органелл КМЦ, а это может явиться важной причиной формирования расстройств сердечно-сосудистой системы в посттравматическом периоде.

Сравнительный анализ выявленных структурных нарушений и отклонений величин морфометрических показателей на всех этапах посттравматического периода свидетельствует о менее выраженных морфологических изменениях в МЦР миокарда и органеллах КМЦ у животных, защищенных цитопротектором мексикором, что подтверждают статистически значимые их отличия от таковых в контрольной серии (табл. 1). Компенсаторно-восстановительные и репаративные процессы в миокарде у животных контрольной серии выявляются на 7-е сутки, а у крыс на фоне в/б введения мексикора уже на 3-и сутки после травмы и степень их выраженности у последних проявляется больше. Итак, сравнительный анализ динамики изменений архитектоники МЦР миокарда и КМЦ показал, что мексикор, обладая энергосинтезирующим и антирадикальным эффектами, оказывает протекторное действие на сердце при ЧМТ: способствует более быстрому и полному восстановлению структурно-функциональной целостности биомембран эндотелиоцитов микрососудов миокарда, МХ, МФ, ядра, канальцев СПР и, вследствие этого, поддерживает на более высоком уровне, чем у контрольных животных, микроциркуляцию в сердечной мышце и функциональную активность КМЦ в посттравматическом периоде. Оценка с помощью действия данного фармакологического средства в комплексе интенсивной терапии больных с сочетанной ЧМТ на показатели сердечно-сосудистой системы и выявить особенности соотношений механизмов нормализации гемодинамики в посттравматическом периоде.

Таблица 2

Динамика показателей сердечной деятельности и сосудистого тонуса в посттравматическом периоде у больных в сравниваемых группах ($M \pm m$)

Показатель	Нормативные Величины	Группа	Этапы исследования, сутки				
			1-е	3-и	5-е	7-е	10-е
ЦВД	80–120 мм вод. ст.	1-я	76±4,0	98±3,8*	103±4,4*	115±4,5*	113±4,0*
		2-я	75±4,0	100±4,3*	105±4,6*	115±4,1*	115±4,1*
УО	60–80 мл	1-я	52,6±2,9	52,1±2,2	59,0±2,4	60,3±2,6*	57,7±2,8
		2-я	53±3,2	67,7±4,4*▲	70,1±4,2*▲	69,8±3,2*▲	69,7±3,0*▲
ЧСС	70–80 уд/мин	1-я	102,8±4,1	112,2±3,8	103,2±3,8	103,5±3,0	100,6±3,9
		2-я	106,3±3,9	92,1±2,9*▲	95,9±3,0*	87,6±2,3*▲	87,9±3,2*▲
МОС	5–6 л/мин	1-я	5,4±0,3	5,8±0,2	6,0±0,2	6,2±0,2*	5,8±0,2
		2-я	5,5±0,3	6,4±0,3*▲	6,9±0,2*▲	6,1±0,2	6,0±0,3
СИ	3 л/мин/ м ²	1-я	2,8±0,1	3,1±0,2	3,2±0,1*	3,3±0,1*	3,1±0,1*
		2-я	2,9±0,1	3,4±0,2*	3,6±0,2*	3,2±0,1*	3,2±0,1*
МСЛЖ	2,0–4,5 Вт	1-я	1,66±0,21	1,61±0,20	2,03±0,40	2,13±0,28*	1,88±0,24
		2-я	1,71±0,17	3,12±0,51*▲	3,60±0,36*▲	3,56±0,33*▲	3,51±0,38*▲
ОСВ	150–390 мл/с	1-я	130,3±13,5	130,2±12,5	176,4±10,6*	179,7±7,3*	177,4±4,2*
		2-я	130,8±13,7	257,6±10,2*▲	264,8±10,0*▲	262,7±8,8*▲	261,5±8,2*▲
САД	100–139 мм рт. ст.	1-я	101±1,0	109±0,5*	114±0,5*	117±0,5*	114±0,5*
		2-я	102±1,0	119±0,6*▲	128±0,6*▲	125±0,4*▲	124±0,7*▲
ДАД	60–89 мм рт. ст.	1-я	50±1,0	58±1,0*	63±1,0*	66±0,8*	64±1,0*
		2-я	52±1,0	69±1,0*▲	77±1,0*▲	73±1,0*▲	73±1,0*▲
ОПСС	892–1348 дин*см ⁻⁵ *с	1-я	1416±47,3	1536±22,2*	1346±32,0	1295±28,2*	1203±32,5*
		2-я	1414±45,4	1299±39,5*▲	1211±34,9*▲	1186±30,5*▲	1166±26,3*▲

Примечание: * – достоверность динамики оцениваемых показателей в процессе лечения относительно периода поступления больных, ▲ – достоверность различий показателей между группами.

При анализе функциональных показателей миокарда и сосудов у пострадавших с сочетанной ЧМТ при поступлении в ОРИТ в обеих группах определялись одинаковые изменения сердечно-сосудистой системы. Относительно должных величин наблюдали снижение ЦВД, УО, МОС, СИ, МСЛЖ, ОСВ, САД и ДАД, тахикардию и повышение ОПСС (табл. 2), что свидетельствует о формировании у больных гиподинамического типа кровообращения (умеренной недостаточности кровообращения) в 1-е сутки после травмы.

Через 3-е суток проведения инфузионно-трансфузионной терапии величина ЦВД достоверно увеличилась в обеих группах, определяясь одинаковой и

поддерживалась на должном уровне, как на данном этапе контрольного времени, так и в течение всего периода лечения больных, что косвенно свидетельствует о достаточных объемах вводимых кровезаменителей и препаратов крови.

На 3-и сутки после травмы у пациентов контрольной группы, относительно периода их поступления, УО, МСЛЖ, ОСВ не изменились, возросла ЧСС на 11% и, вследствие этого, наметилась тенденция увеличения МОС и СИ на 10,8%, статистически значимо возросли ОПСС, систолическое и диастолическое АД. Повышение МОС и СИ у больных этой группы достигалось за счет возрастания ЧСС, знаменуя тем самым уменьшение венозного притока, обусловленного сокращением времени диастолы сердца. **У пациентов на фоне инфузии мексикора на 3-и сутки после травмы,** по сравнению с предшествующим этапом исследования, определяли статистически значимое увеличение УО, МОС, СИ, МСЛЖ, ОСВ, систолического и диастолического АД, при достоверном урежении ЧСС на 15% и снижении ОПСС на 8%. Величины вышеперечисленных показателей статистически значимо отличались от таковых в контрольной группе, за исключением СИ, значения которого определялись одинаковыми.

На 5-е сутки травматической болезни у больных контрольной группы, относительно периода их поступления, наметилась тенденция возрастания УО, МОС и МСЛЖ и снижения ОПСС. ЧСС определялась одинаковой. Статистически значимо увеличились СИ, ОСВ, систолическое и диастолическое АД. **У пациентов, защищенных мексикором, на 5-е сутки после травмы,** по сравнению с периодом их поступления, определяли по-прежнему статистически значимое увеличение УО, МОС, СИ, МСЛЖ, ОСВ, систолического и диастолического АД при достоверном урежении ЧСС и снижении ОПСС. Величины указанных показателей статистически значимо отличались от таковых в контрольной группе за исключением ЧСС и СИ, значения которых определялись одинаковыми.

На 7-е и 10-е сутки проведения интенсивной терапии у пациентов обеих групп величины МОС и СИ были одинаковы. При этом следует заметить, что у пострадавших на фоне инфузии мексикора на данных этапах контрольного времени достоверно выше определялись значения УО, МСЛЖ, ОСВ, систолического и диастолического АД и меньше ЧСС и ОПСС, чем в контрольной группе.

Сравнительный анализ показателей сердечной деятельности и сосудистого тонуса свидетельствует, что при поступлении у пострадавших с сочетанной ЧМТ в обеих группах определяется в одинаковой степени выраженная сердечная недостаточность. Анализ динамики изменений ЧСС, МСЛЖ, УО, ОСВ, систолического и диастолического АД, ОПСС в процессе проведения

инфузионно-трансфузионной терапии убедительно показал, что у больных на фоне инфузии мексикора, по сравнению с пациентами контрольной группы (5–7-е сутки), в более ранние сроки (на 3-и сутки) восстанавливаются функциональные показатели сердечно - сосудистой деятельности. Раннее восстановление и поддержание на должном уровне МОС у больных, защищенных мексикором, происходит за счет повышения УО на фоне урежения сердечного ритма и уменьшения величины ОПСС. Уменьшение ЧСС способствует увеличению продолжительности диастолы, а это, в свою очередь, обуславливает повышение венозного притока и восстановление энергетики миокарда, что и приводит к увеличению МСЛЖ и ОСВ. Более поздняя нормализация МОС у больных контрольной группы достигается за счет возрастания ЧСС на фоне увеличения ОПСС. Выявленные быстрый регресс и особенность соотношений механизмов восстановления гемодинамики в посттравматическом периоде свидетельствуют о клинической эффективности мексикора в комплексном лечении больных с сочетанной ЧМТ. При этом, очевидно, важную роль играли и нейропротекторные свойства мексикора, в основе которых лежит его способность ингибировать избыточное накопление возбуждающих аминокислот, оказывающих нейротоксическое действие, активность свободнорадикального окисления липидов и белков, повышать энергетический потенциал нейронов, блокада противовоспалительных цитокинов, усиление антиоксидантной защиты, стабилизировать мембраны, препятствовать развитию апоптоза, воздействуя на этапы биохимического каскада черепно-мозговой травмы, уменьшать зону морфологических и функциональных повреждений нейрональных структур. Следует заметить, что у пациентов с ЧМТ происходит срыв ауторегуляции мозгового кровотока и уровень церебрального перфузионного давления у них становится зависимым от уровня САД. Поэтому ранняя и стабильная оптимизация гемодинамики в посттравматическом периоде у больных, защищенных мексикором, благоприятно влияет на восстановление перфузии мозга.

Анализ результатов клинических исследований также позволяет заключить, что у больных с сочетанной ЧМТ мексикор не вызывал каких-либо нежелательных явлений со стороны общеклинического статуса больных.

Таким образом, результаты проведенного экспериментально-клинического исследования показали, что в посттравматическом периоде, обусловленном ЧМТ, формирующиеся повреждения архитектоники МЦР миокарда и КМЦ являются причиной значительных нарушений функций сердца и, вследствие этого, развития сердечной недостаточности и артериальной гипотензии. Расстройства сердечно-сосудистой системы развиваются уже в первые сутки после травмы и могут являться важными внечерепными факторами вторичного повреждения мозга.

Мексикор, обладая энергосинтезирующим и антирадикальным эффектами, уже в раннем посттравматическом периоде оказывает корригирующее действие на морфофункциональные изменения в сердце, что в значительной степени должно предотвратить и вторичные повреждения мозга. Поэтому обнадеживающим представляется рекомендовать включить мексикор в комплексную интенсивную терапию травматической болезни, обусловленной ЧМТ.

ВЫВОДЫ

1. У крыс, перенесших ЧМТ, в первые трое суток посттравматического периода в миокарде развиваются выраженные патоморфологические изменения. Уменьшается число профилей капилляров на 44% и увеличивается площадь их поперечного сечения на 40%, развиваются изменения стенки микрососудов, которые проявляются в нарушении ее проницаемости, перицеллюлярном отеке, формировании выростов эндотелия в просвет сосуда, набухании, отеке, истончении, инвагинации и вакуализации цитоплазмы эндотелиальных клеток. Нарушения за пределами сосудистой стенки выявляются в формировании диапедезных кровоизлияний и развитии выраженного периваскулярного отека.

2. Внутрисосудистые изменения микроциркуляции проявляются в 39% микрососудов образованием, микроагрегатов и сладжей клеток крови, в обнаружении в их просвете мембранных структур и пузырей, красных и гиалиновых тромбов в 19% капилляров – в снижении содержания тонкодисперсного аморфного осмиофильного материала, а в 20 % гемокапилляров отсутствием в них циркуляции (феномен no-reflow).

3. Формирующиеся патоморфологические нарушения микроциркуляции в миокарде при локальной травме мозга сопровождаются повреждением кардиомиоцитов. Определяются очаговый внутриклеточный отёк, выраженное расширение саркоплазматического ретикулума, уменьшение длины саркомера на 31%, пересокращение миофибрилл и их лизис в зоне отека, участки расхождения вставочных дисков, лизис сарколеммы и выход митохондрий в межклеточное пространство. Уменьшается число профилей ядер на 48% и увеличивается их площадь на 42%, в 1-е и 3-и сутки после ЧМТ выявляется перинуклеарный отек всех ядер и площадь его составляет $24,9 \pm 0,43$ мкм², развиваются инвагинация и фрагментация ядер, транслокация их в субсарколеммальную зону. Уменьшается число профилей митохондрий на 22% и увеличивается их площадь на 33%.

4. Внутривентрикулярное введение мексикора крысам, перенесшим ЧМТ, ограничивает повреждения архитектоники микроциркуляторного русла в миокарде и нарушения в кардиомиоцитах, способствует более быстрому и полному восстановлению структурной целостности эндотелиоцитов,

митохондрий, миофибрилл, ядра и саркоплазматического ретикулула сердечных клеток.

5. Включение мексикора в комплекс интенсивной терапии больных с сочетанной ЧМТ сокращает время нормализации функциональных показателей миокарда (УО, МО, СИ, ОСВ), его мощности (МСЛЖ, САД), эластических свойств сосудистой стенки (ОПСС, ДАД) и оказывает благоприятное влияние на особенности соотношений этих механизмов в процессе восстановления гемодинамики в посттравматическом периоде.

6. Раннее восстановление и поддержание на должном уровне функциональных показателей сердечно-сосудистой деятельности после ЧМТ у больных, получавших мексикор, происходит на фоне урежения частоты сердечных сокращений и снижения ОПСС.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Выявленные патоморфологические изменения в миокарде, развивающиеся при ЧМТ, необходимо учитывать с целью оптимизации использования фармакологических средств для патогенетической терапии сердечной недостаточности, определяющей патофизиологическую важность снижения церебрального перфузионного давления как вторичного фактора в патогенезе повреждения головного мозга.

2. Патогенетически обоснован метод фармакологической коррекции функциональных нарушений сердца при ЧМТ, который заключается в раннем внутривенном введении мексикора в дозе 100 мг/ч в течение 10–12 дней нахождения больных в отделении реанимации.

3. Материалы экспериментально-клинического исследования обосновывают целесообразность включения цитопротектора мексикора в стандарты лечения тяжелой ЧМТ.

Перспективы дальнейшей разработки темы

В представленном исследовании установлен характер патологических изменений в микроциркуляторном русле миокарда и кардиомиоцитах при черепно-мозговой травме, что может послужить основой для дальнейшей научной работы, направленной на изучение механизмов патогенеза сердечной недостаточности, часто формирующейся в раннем посттравматическом периоде. С целью наиболее полной оценки воздействия ЧМТ на организм также возможно изучение патологических изменений в других органах – легких, почках, печени в посттравматическом периоде с проведением морфометаболических исследований на животных. Особенно следует оценить роль эндотелиоцитов сосудисто-

тромбоцитарного звена гемостаза в механизме развития острой дыхательной, почечной и печеночной недостаточности, являющихся частыми осложнениями травматической болезни.

Полученные данные можно использовать для дальнейшего совершенствования фармакологической коррекции гипоксических и оксидативных повреждений сердца и других органов при ЧМТ.

Резюме

кандидатской диссертации Р.Р. Зайцева «Морфофункциональные изменения сердца и их коррекция этилметилгидроксипиридина сукцинатом при черепно-мозговой травме»

В представленном диссертационном исследовании изучено влияние этилметилгидроксипиридина сукцината (мексикора) на структурные изменения микроциркуляторного русла (МЦР) миокарда и кардиомиоцитов у крыс и функциональные показатели сердечно - сосудистой системы у больных в динамике развития травматической болезни, обусловленной сочетанной черепно-мозговой травмой (ЧМТ). ЧМТ моделировали у крыс путем свободного падения груза с высоты 80 см массой 100 г на теменно-затылочную область головы. Через 1 час после нанесения травмы в опытной серии крысам (n = 30) в течение 12 дней внутривенно два раза в день вводили мексикор в дозе 8,0 мг/кг в сутки, в контрольной (n = 30) – физиологический раствор в том же объеме. Обследовано 60 пострадавших с сочетанной ЧМТ. Пациентам контрольной группы (n = 30) проводили стандартное лечение. Основная группа (n = 30) состояла из больных, которым дополнительно проводили внутривенную инфузию мексикора в дозе 100 мг/час в течение 10-12 дней. Результаты проведенного экспериментально-клинического исследования показали, что в посттравматическом периоде, обусловленном ЧМТ, формирующиеся повреждения архитектоники МЦР миокарда и кардиомиоцитов являются причиной нарушений функций сердца и, вследствие этого, развития сердечной недостаточности и артериальной гипотензии. Применение мексикора в раннем посттравматическом периоде оказывает корригирующее действие на морфофункциональные изменения в сердце.

Summary

Zaitsev R.R. Cardiac morphofunctional changes and their correction by ethylmethylhydroxypyridine succinate in traumatic brain injury.

The present thesis studies the effect of ethylmethylhydroxypyridine succinate (Mexicor) on structural changes of microcirculatory bloodstream (MCB) of rat myocardium and cardiomyocytes, and the functional indices of cardiovascular system in patients with the course of traumatic disease due to concomitant traumatic brain injury (TBI). TBI was induced in rats by free fall of a 100-gram load from the 80-cm height on the parieto-occipital region of the head. An hour after the injury, the experimental rats (n=30) were administered Mexicor (8.0 mg/kg per day) intraperitoneally, twice a day, within 12 days. The control rats (n=30) were given saline solution (the same dosage). 60 injured patients with concomitant TBI were examined. The control patients (n=30) received standard medical therapy. The treatment group (n=30) involved the patients who had supplementary intravenous Mexicor infusions (100 mg/h) for 10-12 days. The experimental clinical study data showed the injuries of cardiomyocyte and myocardial MCB architectonics in a posttraumatic period due to TBI to cause cardiac malfunction and, as a result, heart failure and arterial hypotension. Mexicor administered in an early posttraumatic period has a corrective effect on cardiac morphofunctional changes.

ПУБЛИКАЦИИ ПО ТЕМЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Бояринова Л.В., Военнов О.В., **Зайцев Р.Р.**, Соловьева О.Д., Матюшкова Е.А. Коррекция маркеров тканевой гипоксии мексикором у больных с сочетанной черепно-мозговой травмой // Российский нейрохирургический журнал. 2012. Т. 4. С. 11–12.
2. Бояринова Л.В., Военнов О.В., **Зайцев Р.Р.**, Соловьева О.Д. Метаболическая коррекция дислипидемии и свободно-радикального окисления у больных с сочетанной черепно-мозговой травмой // Матер. 13-го съезда Федерации анестезиологов-реаниматологов. С.-Петербург. 2012. С. 7–8.
3. **Зайцев Р.Р.**, Галанина Т.А., Военнов О.В., Матюшкова Е.А. Динамика тяжести состояния пациентов с тяжёлой черепно-мозговой и сочетанной травмой при включении в комплекс интенсивной терапии инфузий мексикора // Жизнеобеспечение при критических состояниях: тез. докл. 14-й Всероссийской конф. с междунар. участием. Москва. 2012. С. 66–67.
4. Бояринова Л.В., Бояринов Г.А., Военнов О.В., **Зайцев Р.Р.**, Матюшкова Е.А., Соловьева О.Д. Лабораторный контроль эффективности антигипоксической терапии мексикором у больных с сочетанной черепно-мозговой травмой // Медицинский алфавит. Современная лаборатория. 11/2013. №2. С.45–48.

5. Бояринов Г.А., Бояринова Л.В., Мошнина Е.В., **Зайцев Р.Р.**, Соловьева О.Д. Противогипоксическая и антиоксидантная терапия у пострадавших с сочетанной черепно-мозговой травмой // Жизнеобеспечение при критических состояниях: тезисы докладов 16-й Всероссийской конф. с междунар. участием. Москва. 2014. С.19. ISBN 978-5-9905214-3-8.

6. Бояринов Г.А., Бояринова Л.В., Мошнина Е.В., **Зайцев Р.Р.**, Военнов О.В., Соловьева О.Д., Матюшкова Е.А. Фармакологическая коррекция гипоксии у больных с сочетанной торакоабдоминальной травмой // Медиаль. 2014. №1 (11). С. 23–26.

7. Бояринов Г.А., Дерюгина А.В., Бояринова Л.В., Соловьева О.Д., **Зайцев Р.Р.**, Мошнина Е.В., Военнов О.В., Шумилова А.В. Экспериментальное обоснование и результаты применения мексикора для коррекции нарушений про- и антиоксидантной систем у больных с сочетанной торакоабдоминальной травмой // Медиаль. 2015. №2 (16). С. 31–35.

8. Бояринов Г.А., Бояринова Л.В., Дерюгина А.В., **Зайцев Р.Р.**, Соловьева О.Д., Яковлева Е.И. Фармакологическая коррекция изменений сосудистотромбоцитарного гемостаза при черепно-мозговой травме // Медицинский альманах. 2016. №4 (41). С. 139–144.

9. Бояринов Г.А., Дерюгина А.В., **Зайцев Р.Р.**, Бояринова Л.В., Яковлева Е.И., Соловьева О.Д., Никольский В.О., Галкина М.В., Мартусевич А.А. Морфологические изменения в кровеносных микрососудах миокарда при экспериментальной черепно-мозговой травме // Общая реаниматология. 2016. №2 (12). С. 20–29.

10. Бояринов Г.А., Дерюгина А.В., Яковлева Е.И., **Зайцев Р.Р.**, Шумилова А.В., Бугрова М.Л., Бояринова Л.В., Филиппенко Е.С., Соловьева О.Д. Фармакологическая коррекция микроциркуляции у крыс, перенесших черепно-мозговую травму // Цитология. 2016. №8 (58). С. 610–617.

11. **Зайцев Р.Р.**, Бояринова Л.В., Дерюгина А.В., Яковлева Е.И., Никольский В.О., Галкина М.В., Шумилова А.В., Филиппенко Е.С., Бояринов Г.А. Влияние цитопротектора мексикора на патоморфологические изменения в миокарде при экспериментальной черепно-мозговой травме // Современные технологии в медицине. 2016. № 4 (8). С. 271–279.

12. Бояринова Л.В., Бояринов Г.А., Соловьева О.Д., Военнов О.В., Дерюгина А.В., **Зайцев Р.Р.**, Мошнина Е.В. Окислительный стресс и дислипидемия в патогенезе сочетанной черепно-мозговой травмы // Медицинский альманах. 2016. №5 (45). С. 127–130.

13. Бояринов Г.А., Бояринова Л.В., Дерюгина А.В., Соловьева О.Д., **Зайцев Р.Р.**, Военнов О.В., Мошнина Е.В., Шумилова А.В. Роль вторичных факторов

повреждения мозга в активации сосудисто-тромбоцитарного гемостаза при черепно-мозговой травме // Общая реаниматология. 2016. №5 (12). С. 42–51.

14. Бояринов Г.А., Дерюгина А.В., **Зайцев Р.Р.**, Яковлева Е.И., Никольский В.О., Бояринова Л.В., Галкина М.В. Морфологические изменения миокарда при черепно-мозговой травме // Судебно-медицинская экспертиза. 2017. № 1 (60). С. 4–7.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АТФ – аденозинтрифосфат,
ДАД – диастолическое артериальное давление,
ИРГТ – интегральная реография тела,
КМЦ – кардиомиоцит,
МФ – миофибрилла,
МХ – митохондрия,
МОС – минутный объем сердца,
МСЛЖ – мощность сокращения левого желудочка,
НРТЦ – Нижегородский региональный травматологический центр,
NO – оксид азота,
ОПСС – общее периферическое сосудистое сопротивление,
ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии,
ОСВ – объемная скорость выброса,
САД – систолическое артериальное давление,
СИ – сердечный индекс,
СПР – саркоплазматический ретикулум,
УО – ударный объем,
ЧМТ – черепно-мозговая травма,
ЦВД – центральное венозное давление,
ЦНС – центральная нервная система,
ЦТГ – цитогранулы,
ЧСС – частота сердечных сокращений.