

РАННИЕ ПРИЗНАКИ МИОКАРДИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ ПРИ ТЯЖЕЛОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЕ

В эксперименте на белых беспородных крысах изучены нарушения сократимости и метаболизма миокарда в ранние сроки тяжелой изолированной черепно-мозговой травмы. Функциональные резервы сердец травмированных животных оценивали с использованием модели изолированного сердца по E. T. Fallen et al. Через 1 час после черепно-мозговой травмы выявлено уменьшение скорости расслабления миокарда левого желудочка и значительное снижение устойчивости сердца к гипоксии/реперфузии, нагрузке ритмом высокой частоты и изменению электролитного состава перфузионного раствора.

Ключевые слова: черепно-мозговая травма, сердце, функционально-метаболические нарушения.

Данные клинических исследований свидетельствуют о том, что у пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой (ЧМТ), особенно при неблагоприятном течении посттравматического периода, формируются гемодинамические нарушения [1, 2]. Одни авторы связывают их развитие с нарушением вегетативной регуляции функций сердца и сосудов [3, 4] или прогрессирующей гиповолемией [5, 6], другие — с изменением показателей насосной функции сердца и формированием структурных повреждений миокарда при ЧМТ [7–9].

Н. В. Говорова с соавт. [7] пишет о нарушении сократительной функции миокарда по данным неинвазивной биоимпедансометрии у больных с неблагоприятным исходом тяжелой ЧМТ. K. S. Dujardin et al. [8] у пациентов с неблагоприятным исходом травмы находят признаки систолической миокардиальной дисфункции. G. Baroldi et al. [9] у пациентов с ЧМТ выявили наличие структурных изменений в миокарде, которые были более выражены у погибших в поздние сроки посттравматического периода.

Учитывая, что механизмы, ведущие в итоге к развитию миокардиальной дисфункции и возникновению признаков сердечной недостаточности, запускаются задолго до формирования клинических проявлений, важным считаем изучение нарушений сократимости и метаболизма миокарда в ранние сроки посттравматического периода.

Цель исследования — выявление ранних признаков формирующейся миокардиальной дисфункции при тяжелой черепно-мозговой травме.

Материал и методы исследования. Эксперименты на 104 белых беспородных крысах-самцах массой $204 \pm 1,6$ г проводились при строгом соблюдении требований Европейской конвенции по содержанию, кормлению и уходу за подопытными животными, а также выводу их из эксперимента и последующей утилизации. 10 интактных животных составили контрольную группу. На 94 наркотизированных эфиром крысах моделировали тяжелую ЧМТ посредством удара по средней линии теменной области головы животного свободно падающим грузом вычисленной массы [10]. Сократительную

функцию миокарда выживших животных через 1 час после ЧМТ исследовали, используя модель изолированного сердца [11]. Функциональные резервы сердца после ЧМТ оценивали с помощью следующих приемов:

1. Гипоксической пробы, при которой в течение 10 минут перфузия сердца осуществлялась раствором с меньшим напряжением кислорода в перфузате (вместо 600–150 мм рт. ст.) и без глюкозы. Далее проводили 20-минутную реоксигенацию посредством возобновления перфузии сердца исходным раствором, насыщенным карбогеном. Проба позволяла определить устойчивость изолированного сердца к условиям частичной деэнергизации, скорость последующего восстановления сократительной функции, а также чувствительность миокарда к реоксигенационным свободнорадикальным повреждениям.

2. Нагрузки ритмом высокой частоты, при которой частота стимуляции сердца внезапно увеличивалась с 240 до 300, 400 и 500 мин⁻¹. После непродолжительного периода частой стимуляции возвращались на 5 минут на «базовую» частоту 240 мин⁻¹. Во время проведения пробы как следствие нарушения извлечения из кардиомиоцитов Ca²⁺ закономерно возрастал уровень диастолического давления. Это приводило к формированию дефекта диастолы, величину которого мы рассчитывали. Проба позволяла оценить сохранность и мощность механизмов, ответственных за транспорт Ca²⁺ в кардиомиоцитах.

3. Гипокальциевой пробы, во время которой содержание Ca²⁺ в перфузионном растворе на 5 минут уменьшалось с 5 до 1,25 ммоль/л с последующей 10-минутной перфузией исходным раствором. Проба позволяла выявить степень рециркуляции Ca²⁺ в кардиомиоцитах.

4. Гиперкальциевой пробы, когда концентрацию Ca²⁺ в растворе увеличивали до 7,5 ммоль/л. Через 10 минут после начала данного приема выполняли восстановительную перфузию в течение 20 минут. Скорость и степень увеличения диастолического давления в левом желудочке во время проведения пробы позволяли судить о функционировании меха-

Таблица 1
Влияние черепно-мозговой травмы на потребление глюкозы, выделение лактата и аспаратаминотрансферазы изолированными сердцами крыс при проведении гипоксической пробы (M ± m)

Показатель	Серии опытов	Этапы эксперимента		
		стабилизация	гипоксическая проба	реоксигенация
АсАТ, МЕ/мин × кг	Контроль, n = 10	297 ± 27,5	365 ± 34,7	319 ± 28,7
	ЧМТ, n = 13	421 ± 41,6*	479 ± 38,5*	434 ± 29,5*
Глюкоза, нмоль/мин × г	Контроль	198 ± 14,3	—	207 ± 19,1
	ЧМТ	257 ± 19,3*	—	276 ± 21,3*
Лактат, нмоль/мин × г	Контроль	95 ± 6,3	143 ± 12,9	103 ± 9,7
	ЧМТ	121 ± 10,3	189 ± 15,3*	148 ± 16,7*

Примечание. * — $p < 0,05$ по сравнению с контролем.

низмов, осуществляющих удаление Ca^{2+} из саркоплазмы в саркоплазматический ретикулум и внеклеточную среду.

5. Гипернатриевой пробой, при которой на 10 минут в перфузионном растворе увеличивали на 40 % концентрацию Na^+ . Далее следовало 10-минутное восстановление. С помощью гипернатриевой пробы оценивали мощность Na^+/K^+ -насоса сарколеммы.

6. Ацидотической пробы, когда в течение 15 минут уменьшали значения pH перфузионного раствора с последующим 15-минутным периодом восстановительной перфузии. Проба позволяла оценить степень выраженности кардиодепрессии, формирующейся в условиях ацидоза, и, следовательно, резистентность миокарда к изменениям значений pH.

Биохимические исследования коронарного протока изолированных сердец включали определение активности аспаратаминотрансферазы (АсАТ) кинетическим методом, содержания лактата — энзиматическим колориметрическим методом, содержания глюкозы — глюкозооксидазным методом (GOD-PAF). Измерение показателей проводили на автоматическом биохимическом анализаторе «Марс» производства фирмы Medison (Корея). Потребление 1 г сухого миокарда за 1 минуту глюкозы и выделение лактата рассчитывали на 1 мм рт. ст. развиваемого левым желудочком давления. Потерю кардиомиоцитами АсАТ вычисляли на 1 кг сухого миокарда за 1 минуту. Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы Statistica 6.0 с использованием t-критерия Стьюдента и коэффициента корреляции Пирсона.

Результаты и их обсуждение. Изучение скоростных и силовых показателей сократимости левого желудочка изолированных сердец крыс через 1 час после ЧМТ выявило изменение, по сравнению с контролем, лишь скорости расслабления миокарда. Показатель был на 25,5 % ($p < 0,05$) ниже, чем в группе интактных животных. Одновременно отмечалось повышение на 41,8 %, по сравнению с контролем, активности АсАТ в коронарном протоке сердец травмированных животных (табл. 1). О неэкономном расходовании сердцами опытной группы субстратов окисления свидетельствовало увеличение на 29,8 % потребления кардиомиоцитами глюкозы на 1 мм рт. ст. развиваемого давления.

На следующем этапе исследования было обнаружено, что сердца крыс через 1 час после тяжелой ЧМТ хуже переносили условия гипоксии и дефицита субстратов, а наибольшие отличия проявлялись в

период реоксигенации после гипоксической пробы. При этом развиваемое левым желудочком давление в опыте было снижено на 25,2 % ($p < 0,05$), а скорости сокращения и расслабления миокарда левого желудочка соответственно составляли 79,0 ($p < 0,05$) и 65,6 % ($p < 0,001$) от значений в контроле. Учитывая, что степень восстановления функций сердца после гипоксии во многом зависит от состояния митохондрий, наличие повреждений электронно-транспортной цепи которых способствует отставанию скорости ресинтеза АТФ от потребностей сократительного аппарата [12], можно предположить, что устойчивость митохондрий к повреждениям, в том числе вследствие интенсификации ПОЛ, в посттравматическом периоде снижена. Это предположение подтверждалось более значительными нарушениями углеводного обмена во время гипоксической пробы с ростом выделения в коронарный проток сердцами травмированных крыс лактата (табл. 1). Увеличенная продукция молочной кислоты сохранялась и на этапе реоксигенации, что сопровождалось возрастанием на 33,3 % потребления кардиомиоцитами глюкозы.

При выполнении нагрузки ритмом высокой частоты в группе крыс, перенесших ЧМТ, положительный хроноинотропный эффект был меньшим и уровень развиваемого давления оказался ниже контрольных значений при частоте 300, 400 и 500 мин⁻¹ на 20,1 ($p < 0,05$), 12,4 ($p > 0,05$) и 18,0 % ($p < 0,05$) соответственно. Рост диастолического давления приводил к формированию дефекта диастолы уже при частоте 300 мин⁻¹. При повышении частоты до 400 мин⁻¹ скорости сокращения и расслабления миокарда левого желудочка составляли лишь 83,6 % ($p < 0,05$) и 82,4 % ($p < 0,05$) от контрольных величин, а дефект диастолы в 2,8 раза ($p < 0,01$) превышал величину данного показателя в контроле. Данные изменения свидетельствовали о снижении через 1 час после тяжелой ЧМТ мощности механизмов, регулирующих баланс Ca^{2+} в кардиомиоцитах.

Статистически значимых отличий в реакции сердец травмированных крыс на гипокальциевую перфузию, по сравнению с контролем, мы не выявили. Однако восстановление концентрации Ca^{2+} в перфузионном растворе вызвало значительно более выраженный ответ сердец крыс, перенесших ЧМТ. Через 30 секунд перфузии на 36,6 % ($p < 0,02$), по сравнению с контролем, увеличилось развиваемое давление; на 24,0 ($p < 0,05$) и 33,5 % ($p < 0,02$) были выше скорости сокращения и расслабления миокар-

Влияние черепно-мозговой травмы на динамику силовых и скоростных показателей изолированных сердец крыс при проведении гиперкальциевой пробы и последующем восстановлении ($M \pm m$)

Показатель	Серии опытов	Сроки наблюдения						
		Исходные значения	Гиперкальциевая проба			Восстановление		
			30 с	7 мин	10 мин	30 с	7 мин	20 мин
Диастолическое давление, мм рт. ст.	Контроль, n=10	2,4 ± 0,18	3,6 ± 0,46 ⁺	16,6 ± 2,67 ⁺	27,5 ± 2,93 ⁺	31,2 ± 3,27 ⁺	24,3 ± 3,22 ⁺	18,5 ± 3,30 ⁺
	ЧМТ, n=9	2,3 ± 0,32	2,8 ± 0,37	36,8 ± 7,38 ⁺⁺	45,4 ± 7,33 ⁺⁺	47,5 ± 6,80 ⁺⁺	43,2 ± 6,57 ⁺⁺	38,0 ± 5,68 ⁺⁺
Систолическое давление, мм рт. ст.	Контроль	51,8 ± 3,8	59,8 ± 5,1	43,5 ± 3,1	43,4 ± 2,9	38,8 ± 2,0 ⁺	41,9 ± 3,0	40,1 ± 2,9 ⁺
	ЧМТ	50,3 ± 3,1	67,0 ± 3,7 ⁺	56,7 ± 4,1 [*]	58,7 ± 3,3 [*]	53,7 ± 4,4 [*]	54,5 ± 3,3 [*]	53,4 ± 3,2 [*]
Развиваемое давление, мм рт. ст.	Контроль	49,9 ± 3,0	56,2 ± 4,2	26,9 ± 2,0 ⁺	15,9 ± 1,5 ⁺	7,5 ± 0,7 ⁺	17,6 ± 1,5 ⁺	21,5 ± 1,8 ⁺
	ЧМТ	48,0 ± 3,3	64,2 ± 4,1 ⁺	19,9 ± 1,6 ⁺⁺	13,3 ± 1,3 ⁺	6,3 ± 0,5 ⁺	11,4 ± 1,0 ⁺⁺	15,4 ± 1,4 ⁺⁺
Скорость сокращения, мм рт. ст./с	Контроль	1081 ± 97	1280 ± 119	586 ± 49 ⁺	328 ± 23 ⁺	188 ± 15 ⁺	332 ± 28 ⁺	419 ± 37 ⁺
	ЧМТ	1054 ± 77	1414 ± 99 ⁺	417 ± 31 ⁺⁺	257 ± 17 ⁺⁺	134 ± 13 ⁺⁺	212 ± 16 ⁺⁺	302 ± 28 ⁺⁺
Скорость расслабления, мм рт. ст./с	Контроль	879 ± 69	921 ± 83	391 ± 36 ⁺	235 ± 22 ⁺	101 ± 9 ⁺	179 ± 16 ⁺	251 ± 20 ⁺
	ЧМТ	709 ± 37 [*]	1080 ± 98 ⁺	279 ± 23 ⁺⁺	160 ± 14 ⁺⁺	67 ± 6 ⁺⁺	122 ± 11 ⁺⁺	179 ± 16 ⁺⁺

Примечание. * — $p < 0,05$ по сравнению с контролем; + — $p < 0,05$ по сравнению с исходными значениями.

да. Иными словами, сердца травмированных крыс отвечали на восстановление концентрации Ca^{2+} как на гиперкальциевую перфузию.

Гиперкальциевая проба в опытной группе вызвала более значительное увеличение уровня диастолического давления (табл. 2). К 10-й минуте перфузии оно на 65,1 % превышало контрольные величины. Это сочеталось с более выраженной депрессией силовых и особенно скоростных показателей. На протяжении всех 20 минут восстановительного периода показатели насосной функции сердец травмированных крыс были ниже контрольных величин. К концу наблюдения уровень диастолического давления в опытной группе оставался выше, чем в контроле, в 2,1 раза, что свидетельствовало о более интенсивном процессе образования контрактур после ЧМТ.

Сердца травмированных животных в период восстановления после гипо- и гиперкальциевой перфузии на 1 мм рт. ст. развиваемого давления затрачивали соответственно на 49,7 ($p < 0,02$) и 35,3 % ($p < 0,05$) больше глюкозы и выделяли на 57,1 ($p < 0,001$) и 64,0 % ($p < 0,001$) больше лактата по сравнению с контролем. Известно, что результатом увеличения внутриклеточной концентрации Ca^{2+} является повышенный захват его митохондриями с последующим нарушением окислительного фосфорилирования. С этим может быть связано снижение эффективности использования сердцем субстратов. По окончании периода восстановления после гиперкальциевой перфузии опытные сердца теряли на 41,4 % больше АсАТ, чем контрольные, что, вероятно, являлось следствием значительной активации ионами кальция фосфолипаз с дальнейшим повреждением сарколеммы. Таким образом, с помощью проб с изменением концентрации Ca^{2+} в перфузионном растворе было обнаружено нарушение гомеостаза электролита в кардиомиоцитах через 1 час после травмы.

Увеличение концентрации Na^+ в перфузионном растворе вызвало в группе травмированных крыс на 31,5 ($p < 0,02$) и 23,4 % ($p < 0,05$) больше, чем в контроле, снижение развиваемого давления на 3-й и

7-й минутах пробы. Более выраженными оказались изменения скоростных показателей: скорость расслабления миокарда левого желудочка на всех этапах эксперимента была ниже контроля. На этапе восстановления наиболее существенные изменения произошли в динамике развиваемого давления: на 3-й минуте восстановительного периода оно составляло 72,0 % от контроля ($p < 0,05$), на 10-й — 64,4 % ($p < 0,02$). Перфузат, прошедший через коронарное русло опытных крыс, на протяжении всего эксперимента содержал повышенную концентрацию лактата. Восстановление сократимости сопровождалось большим, чем в контроле, на 34,5 % ($p < 0,05$) потреблением глюкозы и увеличенной на 39,0 % ($p < 0,05$) потерей в перфузат АсАТ.

Проведение ацидотической пробы выявило, что динамика показателей сократимости миокарда травмированных животных отличалась от контроля на начальном этапе пробы и в конце периода восстановления. Развиваемое давление к 15-й минуте восстановления на 22,6 % ($p < 0,05$) отставало от контроля, а скорости сокращения и расслабления миокарда левого желудочка были соответственно меньше на 26,3 ($p < 0,05$) и 26,6 % ($p < 0,05$). Более значительно при ацидотической перфузии страдал метаболизм сердец опытных крыс. Проявлялось это увеличением на 31,1 ($p < 0,02$) и 54,4 % ($p < 0,02$) по отношению к контролю потребления миокардом глюкозы на этапе проведения пробы и после восстановления увеличением выделения кардиомиоцитами на 43,4 ($p < 0,05$) и 50,9 % ($p < 0,05$) лактата и большей потерей ферментов.

Заключение. Результаты исследования свидетельствуют о существенном уменьшении функциональных резервов сердец крыс, перенесших тяжелую черепно-мозговую травму. Депрессия сократительной функции миокарда во время выполнения проб и периода восстановления сочеталась с увеличением потребления миокардом глюкозы на 1 мм рт. ст. развиваемого давления и ростом выделения кардиомиоцитами в коронарный проток аспаратаминотрансферазы и лактата, что может являть-

ся косвенным доказательством формирования митохондриальной дисфункции и деструкции мембран кардиомиоцитов.

Таким образом, ранними признаками миокардиальной дисфункции, обнаруженными у экспериментальных животных уже к первому часу посттравматического периода, являются уменьшение скорости расслабления миокарда левого желудочка и значительное снижение устойчивости сердца к гипоксии/реперфузии, нагрузке ритмом высокой частоты и изменению электролитного состава перфузионного раствора.

Библиографический список

1. Cardiopulmonary haemodynamic changes after severe head injury / T. Tamaki [et al.] // Br. J. Neurosurg. — 2004. — Vol. 18, № 2. — P. 158–163.
2. Ventricular dysfunction associated with brain trauma is cause for exclusion of young heart donors / M. Godino [et al.] // Transplant Proc. — 2010. — Vol. 42, № 5. — P. 1507–1509.
3. Бубнова, И. Д. Характер изменений центральной регуляции кровообращения при тяжелой черепно-мозговой травме на фоне антиоксидантной защиты / И. Д. Бубнова // Новости анестезиологии и реаниматологии. — 2005. — № 3. — С. 40–43.
4. Садчиков, Д. В. Нарушение компонентов церебрального гомеостаза у больных в остром периоде тяжелой черепно-мозговой травмы / Д. В. Садчиков, В. Н. Колесов, А. Г. Лежнев // Анестезиология и реаниматология. — 2003. — № 2. — С. 49–51.
5. Крылов, В. В. Черепно-мозговая травма / В. В. Крылов, В. В. Лебедев // Врач. — 2000. — № 11. — С. 13–18.
6. Царенко, С. В. Нейрореаниматология. Интенсивная терапия черепно-мозговой травмы / С. В. Царенко. - М. : Медицина, 2005. — 352 с.

7. Неинвазивная биоимпедансная технология для оценки гемодинамики у больных с тяжелой черепно-мозговой травмой / Н. В. Говорова [и др.] // Фундаментальные и прикладные аспекты базисной и клинической патофизиологии. — Омск : ОмГМА, 2005. — С. 69–74.

8. Myocardial dysfunction associated with brain death: clinical, echocardiographic, and pathologic features / K. S. Dujardin [et al.] // J. Heart Lung Transplant. — 2001. — Vol. 20, № 3. — P. 350–357.

9. Type and extent of myocardial injury related to brain damage and its significance in heart transplantation: a morphometric study / G. Baroldi [et al.] // J. Heart Lung Transplant. — 1997. — Vol. 16, № 10. — P. 994–1000.

10. Инсулиндепонирующая функция эритроцитов периферической крови у крыс, перенесших тяжелую черепно-мозговую травму / Ю. В. Редькин [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 1985. — № 1. — С. 17–19.

11. Fallen, E. T. Apparatus for study of ventricular function and metabolism in the isolated rat / E. T. Fallen, W. G. Elliott, R. Gorlin // J. Appl. Physiol. — 1967. — Vol. 22, № 4. — P. 836–839.

12. Капелько, В. И. Эволюция концепций и метаболическая основа ишемической дисфункции миокарда / В. И. Капелько // Кардиология. — 2005. — № 9. — С. 55–61.

РУСАКОВ Владимир Валентинович, доктор медицинских наук, профессор кафедры патофизиологии с курсом клинической патофизиологии.
Адрес для переписки: vvrusakov@mail.ru

Статья поступила в редакцию 04.04.2013 г.
© В. В. Русаков

Книжная полка

Доскин, В. А. Дифференциальная диагностика детских болезней : для педиатров и др. детских врачей / В. А. Доскин, З. С. Макарова. — М. : МИА, 2011. — 600 с. — ISBN 978-5-8948-1863-4.

Дифференциальная диагностика, которой посвящена книга, — это важнейший этап распознавания болезни. Она, как известно, основывается на идентификации различий между проявлениями заболеваний ребенка и абстрактной картины каждого из заболеваний, при котором возможны те же или похожие симптомы. Книга была задумана более 20 лет назад, и понадобилась большая и кропотливая работа для завершения издания. Авторы намеренно сделали акцент лишь на отечественной литературе и адаптированных переводных изданиях, поскольку в зарубежной практике обычно используются другой диагностический арсенал, другие критерии и принципы диагностики. Данное издание носит характер справочника, в котором авторы представили оригинальную классификацию диагностических таблиц. В связи с тем что в настоящее время под наблюдением педиатра находятся дети от рождения до 18 лет, в справочник внесены сведения о дифференциальной диагностике некоторых заболеваний, характерных для взрослых, но встречающихся и в подростковом возрасте. Для педиатров и других детских врачей.

Чазов, Е. И. Неотложная кардиология : справ. пособие/ Е. И. Чазов, С. Н. Терещенко, С. П. Голицын. — М. : Эксмо, 2011. — 224 с. — ISBN 978-5-699-45446-4.

Вопросы оказания неотложной кардиологической помощи, когда счет идет на минуты, а от квалифицированных действий врача напрямую зависит жизнь пациента, актуальны сегодня как никогда. Поэтому книга «Неотложная кардиология», написанная корифеем отечественной кардиологической науки академиком Евгением Ивановичем Чазовым, призвана стать настольной книгой каждого практикующего доктора. В этой работе колоссальный опыт автора передается через призму современных научных достижений. Книга является для врачей одновременно отличным справочником и руководством к действию.