

Г.М. Казанская, А.М. Волков, Е.Э. Кливер, Е.Н. Кливер, А.М. Караськов

Васкулярно-паренхиматозные взаимоотношения в правом предсердии при различных способах гипотермии при операциях на открытом сердце в клинике и эксперименте

ФГБУ «ННИИПК им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздравсоцразвития России, 630055, Новосибирск, ул. Речуновская, 15, crpsc@ngisr.ru

УДК 616
ВАК 14.00.15

Поступила в редакцию
28 апреля 2012 г.

© Г.М. Казанская,
А.М. Волков,
Е.Э. Кливер,
Е.Н. Кливер,
А.М. Караськов, 2012

В биоптатах правого предсердия проведен корреляционный анализ взаимообусловленности изменений ультраструктуры микрососудов и кардиомиоцитов на этапах длительной остановки кровообращения в эксперименте и у кардиохирургических больных, отличающихся возрастом, нозологией заболевания и операционным анестезиологическим пособием. Установлено, что влияние характеристик пропускной способности микрососудов на ультраструктуру органелл кардиомиоцитов зависит от способа обеспечения анестезиологической защиты организма в период открытого сердца и от этапа операции. Выявлено, что при защите с использованием бесперфузионной гипотермии отмечается более высокое, по сравнению с искусственным кровообращением, общее количество корреляционных связей, отражающих взаимозависимость перестройки морфологии коронарных микрососудов и кардиомиоцитов. На каждом этапе операции выделяется механизм выключения капилляров из кровотока, максимально влияющий на ультраструктурные характеристики органелл кардиомиоцитов. В конце охлаждения таковым является выбухание ядра эндотелиальной клетки во внутрисосудистое пространство, в конце тотальной ишемии миокарда – сужение просвета за счет отека эндотелия микрососудов, а на этапе реперфузии их спастическая реакция. Ключевые слова: ультраструктура; коронарные микрососуды; кардиомиоциты; корреляционные связи; тетрада Фалло; ишемическая болезнь сердца; ишемия-реперфузия миокарда.

Организация патологических процессов в любом органе протекает в морфофункциональных тканевых единицах, включающих клетку паренхимы, кровеносный капилляр и перикапиллярные структуры соединительной ткани [1]. Согласно результатам современных прижизненных исследований эндотелия капилляров с помощью сканирующей электронной микроскопии, регуляция микрососудистого кровотока способна осуществляться не только благодаря резистивным сосудам, снабженным слоем гладкомышечных клеток, обладающих сократительной способностью [2, 3], но и на уровне прекапилляров, капилляров и посткапилляров, т. е. в системе собственно обменных микрососудов (МС) [4].

Однако эти представления во взаимосвязи с интраоперационными изменениями ультраструктуры кардиомиоцитов (КМЦ) нашли свое отражение лишь в отдельных работах, выполненных ранее в биоптатах правого предсердия (ПП) при хирургической коррекции врожденного межжелудочкового дефекта [5]. Поэтому цель настоящего

исследования состояла в оценке взаимообусловленности изменений морфологии МС и ультраструктуры органелл КМЦ на этапах остановки кровообращения в эксперименте и у кардиохирургических больных, отличающихся возрастом, нозологией заболевания и операционным анестезиологическим пособием, с акцентом на способность капилляров регулировать свой пропускной потенциал посредством различных механизмов сужения просвета.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Изучение морфологических характеристик пропускной способности МС и оценку ультраструктуры органелл КМЦ с анализом статистически значимых корреляционных связей, выявляемых между ними на этапах операций на открытом сердце, выполняли в биоптатах миокарда ПП, полученных в 4 группах сравнения. Группа 1 – эксперимент с остановкой кровообращения в условиях бесперфузионной гипотермической защиты организма (БПГ), группа 2 – радикальная коррекция тетрады Фалло

(ТФ) в условиях БПГ, группа 3 – радикальная коррекция ТФ в условиях искусственного кровообращения (ИК), группа 4 – хирургическое лечение ИБС в условиях ИК.

В группе 1 материал для электронно-микроскопического исследования забирали у беспородных половозрелых собак ($n = 8$) в ходе экспериментов с длительной остановкой кровообращения в условиях глубокой ($24-22^\circ\text{C}$) БПГ. Биоптаты получали: I – у контрольных животных при забое под эвтаназией и температуре тела в пищеводе $36-37^\circ\text{C}$, II – после общего охлаждения организма до $24-22^\circ\text{C}$, III – в конце 60-мин окклюзии магистральных сосудов сердца, IV – после восстановления сердечных сокращений и согревания животных до $36-37^\circ\text{C}$.

В группе 2 интраоперационный материал миокарда забирали у детей с диагнозом тетрада Фалло, в возрасте $5,0 \pm 0,3$ лет, которым радикальную коррекцию порока выполняли в условиях углубленной (25°C) БПГ ($n = 6$). Биоптаты получали: I – после общего охлаждения организма до $24,1 \pm 0,3^\circ\text{C}$, II – в конце окклюзии магистральных сосудов сердца ($49,6 \pm 3,3$ мин), III – после восстановления сердечной деятельности и согревания больных до $33-34^\circ\text{C}$.

В группе 3 биопсийный материал миокарда получали у пациентов с ТФ, в возрасте $4,9 \pm 0,5$ лет, на этапах радикальной коррекции порока в условиях ИК в режиме углубленной (25°C) гипотермии ($n = 8$). Биоптаты получали: I – до канюляции полых вен и подключения аппарата ИК при температуре тела $36,4 \pm 0,4^\circ\text{C}$, II – до коррекции порока после общего охлаждения организма до $24,3 \pm 0,5^\circ\text{C}$, III – в конце окклюзии аорты длительностью $61,8 \pm 7,1$ мин, IV – на этапе восстановления сердечных сокращений и перфузионного согревания организма до $37,0 \pm 0,3^\circ\text{C}$.

Группу 4 формировали пациенты с клиническим диагнозом ишемическая болезнь сердца, в возрасте $55,0 \pm 2,02$ лет, которым выполняли операцию аортокоронарного шунтирования (АКШ) в условиях ИК в режиме умеренной ($33-34^\circ\text{C}$) гипотермии ($n = 8$). Биоптаты ПП получали: I – после индукции ИК перед окклюзией аорты при температуре в пищеводе $33,37 \pm 0,34^\circ\text{C}$; II – в конце окклюзии аорты длительностью $81,7 \pm 10,2$ мин; III – после восстановления кровотока в коронарном русле при $36,35 \pm 0,53^\circ\text{C}$.

Подготовку препаратов для ультраструктурного анализа проводили по общепринятым методикам. Ультратонкие срезы получали на ультрамикротоме фирмы «Reichert» (Австрия), контрастировали уранилацетатом и цитратом свинца и анализировали в электронном микроскопе JEM 100CX (JEOL, Япония).

В каждом из полученных биоптатов выбирались тканевые блоки с поперечно и продольно ориентированными мышечными волокнами. В первых по разработанной ранее методологии оценивали интраоперационные изменения пропускной способности МС коронарного русла [6]. В блоках с продольно ориентированными мышеч-

ными волокнами с использованием модифицированной полуколичественной классификационной системы, предложенной Y. Edoute и его коллегами [7], анализировали степень повреждения ультраструктуры КМЦ. Для анализа ультраструктуры митохондрий (МХ) каждый их хорошо видимый профиль оценивали по трехбалльной системе. Баллы присваивали по степени повреждения органеллы. Ноль баллов – МХ без острых повреждений ультраструктуры, 1 балл – органеллам с легким просветлением матрикса, расширением межкristных промежутков и со слабой степенью гомогенизации крист. МХ с большими светлыми промежутками между кристами и внутри них, с частичной или полной редукцией крист присваивали 2 балла. Степень повреждения сократительного аппарата оценивали отдельно в каждой фотографии.

Миофибриллам (МФ), не имевшим острых изменений ультраструктуры, присваивали 0 баллов. МФ с искривленными Z-линиями, обнаружившими сдвиг по латеральному регистру и демонстрирующими признаки релаксации либо мягкие контрактуры, присваивали 1 балл, тогда как МФ с сильными нарушениями организации, к которым относились разрывы, массивные зоны пересокращения, просветление внутримиофибриллярного пространства с разделением миофиламентов, соответствовали 2 баллам. Наконец, МФ с сильными контрактурами, в составе которых было невозможно подсчитать число саркомеров, присваивали 3 балла.

Степень межфибриллярного отека, связанного с повреждениями саркоплазматического ретикула (СПР), также оценивали отдельно в каждой фотографии. Неизменную ультраструктуру СПР оценивали как 0 баллов, а дилатацию его каналов как 1 балл. Для анализа запасов гликогена в каждой электронограмме его присутствие идентифицировали как 0 баллов, а разреженность разной степени и отсутствие как 1 балл. После первичного анализа рассчитывался процент МХ в их общей популяции на срезе миоцитов, соответствующий каждому из выделяемых баллов, а в отношении МФ, СПР и запасов гликогена – процент КМЦ, имеющих ту или иную степень изменений данных органелл. Результаты представляли в виде среднего значения и его ошибки.

Статистическую обработку полученных результатов выполняли с применением параметрических методов анализа. Во всех группах достоверность изменений ультраструктуры МС и КМЦ на этапах кардиохирургических вмешательств определяли с помощью t-критерия Стьюдента. Вычисление коэффициента корреляции осуществляли по формулам, рекомендованным медико-биологической статистикой для оценки взаимосвязи между малочисленными группами при малозначных датах [8].

Критерий достоверности коэффициента корреляции (t_r) оценивали с учетом того, что сама ошибка такового была несущественна для исследования и требовалось определить лишь достоверность установленных

корреляционных связей. Для этого вычислялся показатель z , предложенный Фишером и являющийся функцией коэффициента корреляции. Коэффициент корреляции считали достоверным с вероятностью: * $Pz = 0,95$; ** $Pz = 0,99$; *** $Pz = 0,999$ [8].

РЕЗУЛЬТАТЫ

На доокклюзионном этапе операции в условиях гипотермии разного уровня в трех клинических группах выявляется значительно меньше открытых МС, чем у животных, причем самая низкая доля капилляров, способных к перфузии, регистрируется у детей с ТФ, оперированных в условиях ИК (табл. 1). МС, закрытые функциональными механизмами выключения из кровотока во всех изученных группах, превалируют над числом капилляров, закрытых патологически. Однако статистически значима эта разница в группах, где применялось ИК и в эксперименте. У пациентов, оперированных в условиях ИК, число капилляров, закрытых за счет отека эндотелия, достоверно выше доли МС, закрытых за счет сдвига форменных элементов крови. На том же этапе операции во всех группах в КМЦ преобладают МХ со слабо и умеренно измененной ультраструктурой.

При этом в группах, где применялось ИК и в эксперименте, число неизменных МХ и с резкими изменениями ультраструктуры достоверно не различаются, тогда как у пациентов с ТФ, оперированных в условиях БПГ, количество МХ, ультраструктурные изменения которых соответствуют двум баллам, выше, чем число неизменных МХ. Доля КМЦ, содержащих гликоген и имеющих нормальную структуру СПР во всех группах, достоверно превышает процент миоцитов, где количество гранул гликогена снижено, а каналы СПР дилатированы. Кроме того, во всех наблюдениях преобладают КМЦ с неизменной и слабо измененной ультраструктурой МФ. Однако у больных ТФ, оперированных в условиях ИК, количество КМЦ с неизменными МФ достоверно ниже, чем количество клеток со слабо измененным сократительным аппаратом.

Результаты корреляционного анализа свидетельствуют, что на доокклюзионном этапе операции в условиях гипотермии разного уровня на ультраструктуру КМЦ прежде всего влияет доля МС, закрытых совокупностью патологических механизмов обструкции внутрисосудистого пространства. У собак выявляется отрицательная связь с количеством слабо и умеренно измененных МХ КМЦ ($r = -0,72 \pm 0,28^*$), у больных ИБС – с числом неизмененных МХ ($r = -0,88 \pm 0,24^*$), а у детей с ТФ-БПГ – с числом миоцитов, обладающих неизменными запасами гликогена ($r = -0,95 \pm 0,18^{**}$). Доля капилляров, закрытых за счет отека эндотелиальной клетки (ЭК), достоверно влияет на ультраструктуру КМЦ в группах 1 и 4. В первой выявляется отрицательная связь с количеством МХ КМЦ со слабо и умеренно измененной ультраструктурой и, напротив, положительная с числом резко

измененных МХ ($r = -0,86 \pm 0,21^{**}$ и $r = 0,88 \pm 0,19^{**}$). В четвертой регистрируется отрицательная связь с долей неизмененных МХ ($r = -0,94 \pm 0,17^{**}$). Влияние доли МС, закрытых агрегатами эритроцитов, выявляется в группах 1 и 2. В обеих обнаруживается отрицательная связь с количеством КМЦ с неизменными запасами гликогена ($r = -0,75 \pm 0,27^*$ и $r = -0,91 \pm 0,24^*$ соответственно). В группе 1 дополнительно выявляется положительная связь с количеством КМЦ, имеющих резко измененную ультраструктуру МФ ($r = 0,97 \pm 0,10^{***}$). В группах 1 и 3 на структуру КМЦ влияет доля капилляров, закрытых околядерным пространством ЭК. У собак выявляется отрицательная связь с числом слабо и умеренно измененных МХ КМЦ ($r = -0,71 \pm 0,29^*$) и положительная связь с числом резко измененных МХ ($r = 0,77 \pm 0,26^*$). У детей с ТФ выявляется положительная связь с долей слабо и умеренно измененных МХ ($r = 0,95 \pm 0,18^{**}$) и отрицательная связь с числом резко измененных МХ КМЦ ($r = -0,96 \pm 0,16^{**}$). У больных ИБС выявляется положительная связь между количеством спавшихся МС и долей неизмененных МХ КМЦ ($r = 0,88 \pm 0,24^*$).

Независимо от операционной динамики морфологических характеристик пропускной способности МС и изменений показателей ультраструктуры органелл КМЦ (табл. 1–4) данные корреляционного анализа свидетельствуют, что в конце окклюзии аорты количество открытых капилляров статистически значимо влияет на ультраструктуру КМЦ только у больных группы 2. В этой группе регистрируется положительная связь с количеством слабо и умеренно измененных МХ КМЦ ($r = 0,96 \pm 0,14^{***}$), связь с числом резко измененных МХ, напротив, отрицательная ($r = -0,96 \pm 0,14^{***}$). Дополнительно в группе 2 доля открытых МС положительно коррелирует с числом КМЦ, имеющих неизменные МФ ($r = 0,81 \pm 0,29^*$), тогда как с числом КМЦ с умеренно и резко измененными МФ, напротив, отрицательно ($r = -0,79 \pm 0,31^*$ и $-0,90 \pm 0,22^{**}$).

Доля МС, закрытых совокупностью функциональных механизмов выключения из кровотока, статистически значимо влияет на ультраструктуру сократительного миокарда только в группе 3, где выявляется положительная корреляция с количеством КМЦ, имеющих неизменную ультраструктуру СПР ($r = 0,79 \pm 0,22^{**}$). Доля МС, закрытых патологически, оказывает значимое влияние на ультраструктуру миоцитов у больных групп 2 и 4. У детей выявляется отрицательная корреляционная связь с числом МХ КМЦ, имеющих слабо и умеренно измененную ультраструктуру ($r = -0,83 \pm 0,28^*$), и, напротив, положительная связь с количеством МХ, имеющих резко измененную морфологию ($r = 0,83 \pm 0,28^*$). Также в группе 2 выявляется отрицательная связь с количеством КМЦ, имеющих неизменную ультраструктуру СПР ($r = -0,86 \pm 0,26^*$) и слабо измененную структуру МФ ($r = -0,84 \pm 0,27^*$). Положительная связь регистрируется с количеством КМЦ, имеющих умеренно измененные МФ ($r = 0,82 \pm 0,29^*$). У больных ИБС выявляется отрицательная связь между

Таблица 1

Интраоперационная динамика морфологических характеристик пропускной способности коронарных микрососудов в эксперименте и на этапах кардиохирургических операций

Этапы операции	Группы	Микрососуды, доля от общего числа на срезе, %		Механизмы выключения микрососудов из кровотока, доля от общего числа на срезе, %	
		открытые	закрытые	функциональные	патологические
До окклюзии	1	73,36±3,82	26,64±3,82	18,73±2,69	7,91±2,07
	2	41,44±3,46	58,56±3,46	38,74±6,94	19,82±6,32
	3	10,76±2,99	89,24±2,99	72,64±5,02	16,60±2,77
	4	53,81±2,84	46,91±2,84	35,62±2,64	10,57±1,88
Конец окклюзии	1	56,49±4,67*	43,51±4,67*	26,98±3,63	16,53±3,06*
	2	41,09±6,06	58,91±6,06	43,92±7,04	14,99±3,38
	3	22,19±4,58	77,81±4,58	51,24±5,67*	26,57±2,98*
	4	43,48±5,42	56,52±5,42	26,78±4,99	29,74±6,28*
Реперфузия	1	76,17±3,00#	23,83±3,00#	13,94±2,31#	9,89±1,28
	2	60,22±8,87	39,78±8,87	30,27±7,04	9,51±2,96
	3	31,85±6,51*	68,15±6,51*	34,25±6,53*	33,90±5,16
	4	40,71±5,41	59,29±5,41	15,66±4,18*	43,63±4,58*

В табл. 1–4 $p < 0,05$ – различия достоверны при сравнении с:

** – доокклюзионным этапом операции, # – этапом окклюзии*

Таблица 2

Динамика функциональных и патологических способов выключения коронарных микрососудов из кровотока в эксперименте и на этапах кардиохирургических операций

Этапы операции	Группы	Механизмы выключения микрососудов из кровотока, доля от общего числа на срезе, %			
		выбухание ядра ЭК в просвет	спавшийся просвет	отек ЭК и «пузыри» в просвете	сладж форменных элементов крови
До окклюзии	1	9,98±1,87	8,75±1,72	3,61±1,39	4,30±1,63
	2	22,96±4,01	15,78±3,07	8,32±2,92	11,50±8,10
	3	33,60±2,30	39,04±5,41	14,92±2,27	1,68±1,03
	4	19,90±2,47	15,72±1,70	8,26±1,35	2,31±1,06
Конец окклюзии	1	14,25±1,68	12,73±2,37	12,62±3,19*	3,91±1,29
	2	21,29±2,82	22,62±4,41	12,05±3,17	2,95±1,69
	3	28,90±2,89	22,34±3,66*	21,03±3,18	5,54±2,81
	4	16,51±3,60	10,27±1,92	17,66±5,49	12,08±3,36*
Реперфузия	1	9,13±1,60#	4,81±1,06#	5,58±1,46	4,31±0,88
	2	16,80±4,01	13,47±3,58	4,32±1,67	5,19±2,41
	3	19,65±3,87*	14,60±3,79*	17,02±2,82	16,88±3,54*#
	4	10,11±2,43*	5,55±2,28*	20,23±6,71	23,40±6,85*

числом МС, закрытых патологически, и числом КМЦ с нормальными запасами гликогена ($r = -0,79 \pm 0,22^{**}$).

Доля МС, закрытых ядром ЭК, влияет на ультраструктуру КМЦ исключительно в группе 2, где выявляется положительная связь с числом КМЦ, имеющих неизменный СПР ($r = 0,81 \pm 0,29^*$). Число спавшихся МС влияет на ультраструктуру КМЦ только в эксперименте, где установлена положительная корреляционная связь с количеством КМЦ, имеющих неизменную ультраструктуру СПР ($r = 0,70 \pm 0,29^*$). Из патологических механизмов сужения просвета доля МС, закрытых отечными ЭК и их пузырьвидными фрагментами, значимо влияет на ультраструктуру КМЦ исключительно у больных ТФ, оперированных в условиях БПГ. Выявляется отрицательная связь с количеством МХ со слабо и умеренно измененной структурой ($r = -0,86 \pm 0,26^*$) и положительная ($r = 0,86 \pm 0,26^*$) с числом резко измененных МХ. Также выявляется отрицательная связь с количеством КМЦ с неизменным СПР ($r = -0,86 \pm 0,26^*$) и со слабо изме-

ненными МФ ($r = -0,87 \pm 0,25^*$) и положительная с числом КМЦ с умеренно измененной ультраструктурой МФ ($r = 0,85 \pm 0,26^*$). Доля МС, закрытых агрегатами эритроцитов, влияет на ультраструктуру КМЦ только у детей, оперированных под ИК: выявляется отрицательная связь с числом КМЦ, имеющих СПР ранга «0» ($r = -0,90 \pm 0,22^{**}$).

В период восстановления коронарного кровотока доля открытых, а также закрытых функционально и патологически МС не обнаруживает статистически значимого влияния на ультраструктуру КМЦ ни в одной из исследованных групп. Из функциональных механизмов сужения сосудистого просвета доля МС, закрытых ядром ЭК, выступающим во внутрисосудистое пространство, влияет на ультраструктуру КМЦ исключительно у больных ИБС. У них выявляется положительная корреляционная связь с количеством МХ КМЦ, имеющих слабо либо умеренно измененную ультраструктуру ($r = 0,74 \pm 0,30^*$), и, напротив, отрицательная связь с количеством МХ, имеющих резко измененную ультраструктуру ($r = -0,73 \pm 0,31^*$).

Таблица 3

Интраоперационная динамика изменений ультраструктуры митохондрий и гликогена кардиомиоцитов правого предсердия в эксперименте и на этапах кардиохирургических операций

Этапы операции	Группы	Митохондрии (% МХ), баллы			Гликоген (% КМЦ), баллы	
		0	1	2	0	1
До окклюзии	1	2,56±0,79	92,15±2,72	5,29±2,29	90,10±4,38	9,90±4,38
	2	0,42±0,08	89,05±1,84	10,54±1,84	74,31±8,84	25,69±8,84
	3	1,44±0,29	94,36±1,11	4,20±1,25	88,89±5,45	11,11±5,45
	4	8,44±1,75	81,79±1,64	9,77±2,38	86,43±7,26	13,57±7,26
Конец окклюзии	1	0,14±0,07*	77,70±1,31*	22,16±1,33*	93,75±2,49	6,25±2,49
	2	0,15±0,05	88,10±4,59	11,75±4,61	93,75±3,36	6,25±3,36
	3	0,07±0,02*	87,92±3,72	12,01±3,73	40,28±8,24*	59,72±8,24*
	4	3,42±1,23*	63,00±10,00	33,58±10,55*	64,29±5,67*	35,71±5,67*
Реперфузия	1	0,11±0,04*	93,89±0,96#	6,00±0,97#	95,53±1,47	4,47±1,47
	2	0,58±0,17	88,73±3,42	10,69±3,46	83,33±5,80	16,67±5,80
	3	0,08±0,04*	63,52±9,46*#	36,40±9,47*#	85,42±5,97#	14,58±5,97#
	4	0,41±0,19*#	69,09±4,85*	30,50±4,77*	96,43±2,48#	3,57±2,48#

Таблица 4

Интраоперационная динамика изменений миофибрилл и саркоплазматического ретикулума кардиомиоцитов правого предсердия в эксперименте и на этапах кардиохирургических операций

Этапы операции	Группы	Миофибриллы (% КМЦ), баллы				Саркоплазматический ретикулум (% КМЦ), баллы	
		0	1	2	3	0	1
До окклюзии	1	45,83±8,22	53,13±7,90	1,04±1,04	–	71,10±6,00	28,90±6,00
	2	38,89±8,98	51,39±8,24	9,72±2,78	–	75,70±7,86	24,30±7,86
	3	31,94±7,66	60,42±8,03	7,64±2,50	–	88,89±8,24	11,11±8,24
	4	49,33±8,81	44,94±7,59	5,73±3,69	–	74,48±7,77	25,52±7,77
Конец окклюзии	1	9,73±2,88*	70,72±1,63*	19,55±4,19*	–	45,83±9,84*	54,17±9,84*
	2	13,89±1,76*	72,92±3,18*	13,19±4,49	–	34,03±6,49*	65,97±6,49*
	3	9,72±3,51*	77,08±2,58	12,50±4,03	0,70±0,70	78,47±7,94	21,53±7,94
	4	5,36±2,68*	46,43±5,10	43,45±6,09*	4,76±1,91	53,57±15,47	46,43±15,47
Реперфузия	1	10,12±1,54*	73,81±4,95*	16,07±5,63*	–	74,70±5,68#	25,30±5,68#
	2	27,78±5,34#	52,08±5,57#	17,36±6,13	2,78±2,06	84,72±3,98#	15,28±3,98#
	3	3,47±1,28*	44,44±6,60#	29,17±4,81*#	22,92±7,96*#	31,25±7,81*#	68,75±7,81*#
	4	19,12±3,82*#	59,94±4,37	17,96±3,82*#	2,98±1,75	54,76±9,89	45,24±9,89

Доля МС со спавшимся просветом значимо влияет на ультраструктуру КМЦ у собак и у больных ТФ, оперированных в условиях БПГ. У собак выявляется положительная корреляционная связь с количеством КМЦ, имеющих неизмененные запасы гликогена ($r = 0,83 \pm 0,25^*$) и слабо измененные МФ ($r = 0,73 \pm 0,31^*$), и, напротив, отрицательная связь с количеством КМЦ, имеющих умеренно измененную ультраструктуру МФ ($r = -0,74 \pm 0,30^*$). У больных ТФ выявляется отрицательная связь с числом КМЦ, имеющих слабо измененные МФ ($r = -0,84 \pm 0,27^*$), и положительная связь с количеством миоцитов с необратимо измененными МФ ($r = 0,82 \pm 0,29^*$). Доля МС, закрытых отечными ЭК и их пузырьвидными фрагментами, значимо влияет на ультраструктуру КМЦ исключительно у больных ТФ, оперированных в условиях ИК. У них выявляется отрицательная корреляционная связь с числом МХ КМЦ, имеющих слабо либо умеренно измененную ультраструктуру ($r = -0,83 \pm 0,28^*$), и положительная связь с числом резко измененных МХ ($r = 0,83 \pm 0,28^*$). Доля МС, закрытых агрегатами форменных элементов крови, значимо влияет на ультраструктуру КМЦ только

у больных ИБС, где выявляется отрицательная связь с числом КМЦ, имеющих МФ ранга «1» ($r = -0,86 \pm 0,23^{**}$).

Корреляционный анализ, проведенный до индукции гипотермии у собак и пациентов с ТФ, оперированных в условиях ИК, позволил установить у детей положительную зависимость количества МФ с неизменной морфологией сократительного аппарата от числа МС со спавшимся просветом ($r = 0,86 \pm 0,26^*$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные результаты, представленные в обобщенном виде, свидетельствуют, что на основных этапах кардиохирургических вмешательств в исследованных группах морфологические характеристики пропускной способности МС по-разному влияют на ультраструктуру оргanelл КМЦ. В группах, где защиту основного этапа операции проводили с БПГ, общее количество выявляемых корреляционных связей значительно превышает такое в группах, где применяли ИК (рис. 1). Причиной этого, во-первых, может служить главное отличие ИК от естест-

венного кровообращения, которое заключается в отсутствии двусторонней связи между организмом и аппаратом, а значит, невозможности данного метода протекции полностью заменить функцию биологического дыхания в организме в связи с разрывом цепи приспособительных реакций, регулирующих доставку кислорода к органам и тканям в зависимости от их потребности [9]. Во-вторых, известно, что развитие системной воспалительной реакции во время проведения ИК опасно повреждениями микрогемодинамики, способными приводить к серьезным осложнениям, в патогенезе которых наиболее ранними и важными звеньями являются нарушения структуры и функции эндотелия микрососудов [10].

Из двух групп сравнения, где длительную остановку сердечной деятельности проводили с помощью БПГ, у экспериментальных животных самое высокое количество корреляционных связей, отражающих влияние морфофункционального состояния сосудистого русла на ультраструктуру КМЦ, регистрируется на этапе охлаждения, а у больных ТФ – в конце окклюзии магистральных сосудов сердца (рис. 2). Так как независимо от применения аnestезиологического пособия состояние гипотермии всегда приводит к явлениям холодового стресса [11], механизм различной реактивности элементов паренхимы и стромы сердечной мышцы у собак и детей, скорее всего, связан с отсутствием у первых хронической артериальной гипоксемии. Наличие таковой у больных ТФ обеспечивает «прекондиционирование» миокарда, являющееся своеобразной подготовкой сердца к стрессорным воздействиям [12] и, по-видимому, позволяющее отсрочить активацию взаимозависимых структурных преобразований МС и КМЦ до более позднего и более травматического окклюзионного этапа операции.

До индукции гипотермии минимизация корреляционных связей, формируемых между ультраструктурой органелл КМЦ и морфологическими характеристиками пропускной способности МС, предположительно объясняется тем, что взаимообусловленное структурное реагирование элементов паренхимы и стромы миокарда развивается лишь при наложении таких стимулов, которые рассматриваются для организма как патологический стресс, далеко уходящий от его нормальной физиологии. К таковым, в частности, относятся охлаждение, ИК, а также длительная тотальная ишемия миокарда и последующая реперфузия [13, 14].

На наиболее травматичных этапах операции общее для проанализированных групп количество корреляционных связей, формируемых четырьмя морфологическими механизмами сужения просвета с характеристиками ультраструктуры КМЦ, существенно не различается. Тем не менее в конце охлаждения наиболее выраженное влияние на тонкую структуру органелл сердечных миоцитов оказывает количество МС, закрытых ядром ЭК, что подтверждает протекторный эффект гипотермии. Последний заключается в поддержании подвижности клеток эндо-

телиа, значимой для осуществления регуляторного механизма, связанного с изменением конфигурации околоядерной зоны ЭК [15], что позволяет опровергнуть мнение о низкой сохранности температурочувствительных элементов цитоскелета в ходе процедуры охлаждения [16]. Ощутимое влияние на ультраструктуру КМЦ на доокклюзионном этапе в условиях гипотермии также оказывает число МС, закрытых за счет отека ЭК и агрегации эритроцитов (рис. 3), что неудивительно, если принять во внимание широко обсуждаемое в литературе влияние охлаждения на структуру и функцию биологических мембран [17].

В конце тотальной ишемии миокарда самое высокое число корреляционных связей формируется между ультраструктурными характеристиками КМЦ и долей открытых МС, а также закрытых за счет отека эндотелиальной выстилки (рис. 3). Влияние на ультраструктуру КМЦ количества открытых капилляров в период фармакоконтролируемой аноксии миокарда выглядит закономерным, так как отражает уровень заполнения кардиоплегическим раствором сосудов коронарного русла и степень его проведения в мельчайшие МС, принадлежащие обменному звену МЦР. Что касается отека эндотелия, то на ультраструктурном уровне набухание цитоплазмы ЭК считается наиболее ранним признаком ишемического изменения клеток, которое не может не влиять на структурную целостность КМЦ, так как препятствует попаданию в капилляры кардиоплегического раствора, за счет чего ухудшается качество кардиопротекции во время остановки сердечных сокращений.

Однако изменения трансмембранных градиентов ионов на фоне анестезиологической защиты операций, видимо, находятся на стадии обратимых ишемических сдвигов и являются не следствием неконтролируемых ионных потоков, а связаны с функциональными нарушениями их активного переноса [18]. На этапе реперфузии приоритет приобретает зависимость тонкой структуры КМЦ от количества капилляров со спавшимся просветом, т. е. не вступивших в процесс постокклюзионной нормализации трансэндотелиального переноса макромолекул между элементами паренхимы и стромы миокарда. В период восстановления коронарного кровотока спавшиеся капилляры могут формироваться, во-первых, вследствие сдвига форменных элементов крови в сосудах более высокого уровня, а, во-вторых, в результате обтурации просветов прекапилляров и мелких артериол слущенными ЭК и их фрагментами [19]. Капилляры, обтурированные отечным эндотелием и пузырьвидными структурами в период реперфузии миокарда, оказывают меньшее влияние на ультраструктуру КМЦ, сравнимое с влиянием МС, закрытых ядром ЭК, выступающим во внутрисосудистое пространство (рис. 3).

Независимо от операционной динамики морфологические характеристики пропускной способности МС наибольшее влияние оказывают на ультраструктуру МХ

Рис. 1.
Количество корреляционных связей, характеризующих влияние морфологических показателей пропускной способности коронарных МС на ультраструктуру КМЦ.

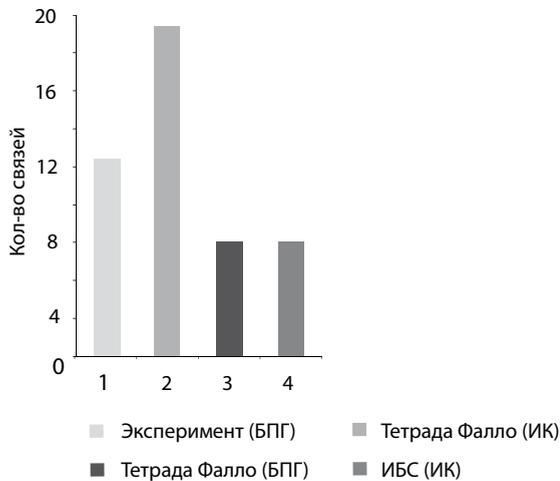


Рис. 2.
Количество корреляционных связей между морфологическими показателями пропускной способности коронарных МС и ультраструктурой некоторых органелл КМЦ на этапах операции на открытом сердце.

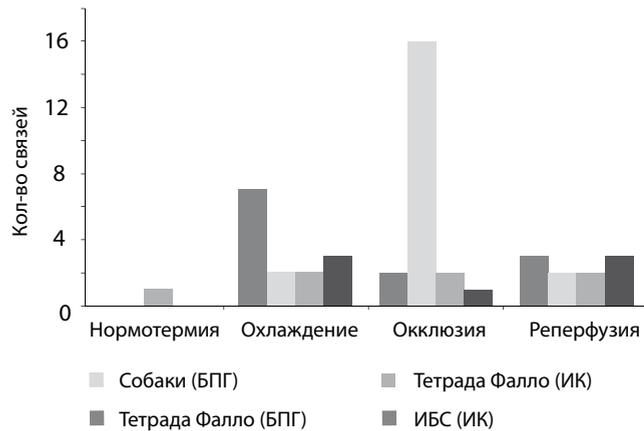
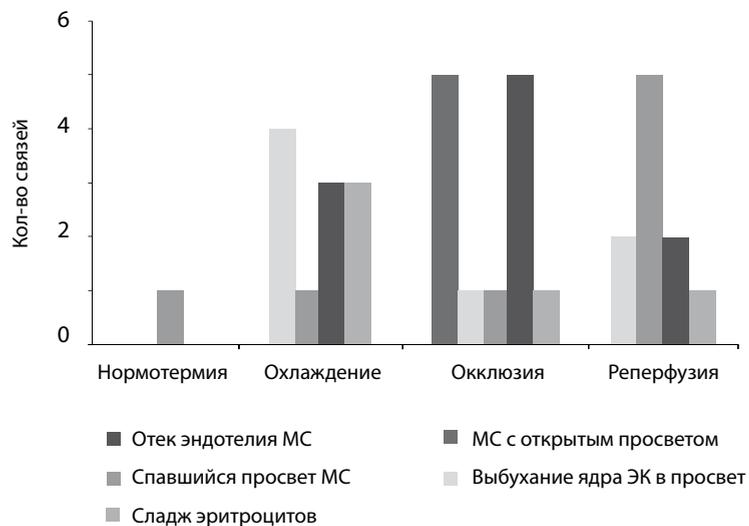


Рис. 3.
Динамика корреляционных связей между ультраструктурными характеристиками органелл КМЦ и механизмами изменения пропускной способности коронарных МС на этапах операции на открытом сердце.



и МФ миоцитов. С показателями морфологического статуса первых в четырех группах по совокупности всех этапов операции формируется 44,45% корреляционных связей, а с показателями вторых – 31,11% связей. В значительно меньшей степени морфология МЦР влияет на структуру СПР миоцитов (13,33% связей) и содержание в них гликогена (11,11% связей). Возможно, взаимодействие двух компартментов микрорайона миокарда, паренхиматозного и стромального, более важно для регуляции процессов сокращения и энергообеспечения КМЦ, нуждающихся в непрерывной поставке пластических материалов и выводе метаболитов, чем для поддержания запасов гликогена и морфологии элементов СПР. Структурные преобразования СПР, по-видимому, больше зависят от активности ферментов, участвующих в расщеплении цитогранул в условиях ишемии на фоне гипотермии, а также от степени накопления кальция внутри клетки за счет его выброса из депо СПР, что в конечном итоге способно привести к ишемической смерти клеток [20].

ВЫВОДЫ

1. Влияние характеристик пропускной способности МС на ультраструктуру органелл КМЦ зависит от способа обеспечения анестезиологической защиты организма в период открытого сердца и от этапа операции. Защита с помощью БПГ обеспечивает значительно более высокое по сравнению с ИК общее количество корреляционных связей, отражающих взаимозависимость перестройки морфологии сосудов МЦР миокарда и ультраструктуры миоцитов. В сердце животных эта зависимость наиболее ярко проявляется в конце охлаждения, а у больных ТФ, оперированных в тех же условиях, – в конце окклюзии магистральных сосудов сердца.

2. На основных этапах операции выделяется механизм сужения просвета МС, максимально влияющий на ультраструктурные характеристики органелл КМЦ. На глубине охлаждения это выключение МС из кровотока ядром ЭК, выступающим во внутрисосудистое пространство, в конце длительной тотальной ишемии миокарда – сужение просвета за счет отека эндотелиальной выстилки МС, а на этапе реперфузии сердца – спастическая реакция капилляров.

Галина Михайловна Казанская – кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории патоморфологии и электронной микроскопии ФГБУ «ННИИПК им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздравсоцразвития России (Новосибирск).

Александр Михайлович Волков – доктор медицинских наук, заведующий лабораторией патоморфологии и электронной микроскопии ФГБУ «ННИИПК им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздравсоцразвития России (Новосибирск).

Евгений Эдуардович Кливер – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории патоморфологии и электронной

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Шевченко Ю.Л., Шустов С.Б., Свистов А.С. и др. // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 1995. № 3. С. 32–35.
2. Мишнев О.Д., Карпова В.В., Мельченко Д.С., Терская М.С. // Арх. пат. 1998. № 3. С. 18–22.
3. Власов Т.Д. Системные изменения функционального состояния сосудов микроциркуляторного русла при ишемии и постишемической реперфузии: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 2000.
4. Mac Donald I.C., Aharinejad S., Schmidt E.E., Groom A.C. // Microvasc. Res. 1995. V. 49. P. 64–77.
5. Волков А.М. Ультраструктура микрососудов миокарда при коррекции врожденного порока сердца в условиях бесперфузионной и перфузионной гипотермии: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Новосибирск, 2003.
6. Волков А.М., Казанская Г.М., Ломиворотов В.Н., Шунькин А.В. Способ ультраструктурной оценки перфузионной способности капилляров миокарда: патент РФ N 2108744, 20.04.1998.
7. Edoute Y., Sanan D. et al. // Circ. Res. 1983. V. 53. P. 663–678.
8. Плюхинский Н.А. Биометрия. Новосибирск, 1961.
9. Mavroudis C., Backer C. Pediatric Cardiac Surgery. 1994.
10. Караськов А.М., Струнин О.В., Горбатов Ю.Н., Шунькин А.В. Особенности иммуновоспалительной реакции у детей первого года жизни после кардиохирургических вмешательств. Новосибирск, 2007.
11. Gallimore K.S., Maurer W.G. // JECT. 1987. V. 19, № 3. P. 290–296.
12. Illes R.W., Swoyer K.D. // Ann. Thorac. Surg. 1998. V. 65. P. 748–753.
13. Биленко М.В. Ишемические и реперфузионные повреждения органов (молекулярные механизмы, пути предупреждения и лечения). М., 1989.
14. Дзюман А.Н. Морфофункциональное состояние ушка правого предсердия у детей с кардиохирургической патологией после проведения модифицированной ультрафильтрации: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Томск, 2002.
15. Bos J.D. Skin immune system: Cutaneous Immunology and Clinical Immunodermatology. Informa Health Care. Bolero, 2004.
16. Breton S. // J. Am. Soc. Nephrol. 1998. V. 9, № 2. P. 155–166.
17. Караськов А.М. Экстракорпоральная гипотермия в кардиохирургии. Новосибирск, 2001.
18. Попович М.И. Токсическое и аутоиммунное повреждение миокарда. Кишинев, 1988.
19. Boos C.J., Lip G.Y., Blann A.D. // J. Am. Coll. Cardiol. 2006. V. 48, № 8. P. 1538–1547.
20. Алиханов С.А. // Сердечно-сосудистая хирургия. 2009. № 1. С. 3–11.

микроскопии ФГБУ «ННИИПК им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздравсоцразвития России (Новосибирск).

Елена Николаевна Кливер – кандидат медицинских наук, старший кардиолог центра кардиохирургии аорты и коронарных артерий ФГБУ «ННИИПК им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздравсоцразвития России (Новосибирск).

Александр Михайлович Караськов – доктор медицинских наук, профессор, академик РАМН, Заслуженный деятель науки РФ, директор ФГБУ «ННИИПК им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздравсоцразвития России (Новосибирск).