

На правах рукописи

Лаптев Олег Вячеславович

**ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ СОСТОЯНИЯ
КРОВΟΣНАБЖЕНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА И СОСУДОВ
ГЛАЗНОГО ЯБЛОКА В СРАВНИТЕЛЬНОМ АСПЕКТЕ
В ПОСТРЕАНИМАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ**

Автореферат
диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук
14.00.16. патологическая физиология

Екатеринбург-2008

Работа выполнена на кафедре патофизиологии Государственного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Башкирский государственный медицинский университет Росздрава»

Научный руководитель:
Доктор медицинских наук, профессор Еникеев Дамир Ахметович

Официальные оппоненты:
академик РАМН, доктор медицинских наук,
профессор Захаров Юрий Михайлович
доктор медицинских наук, профессор Долгих Владимир Терентьевич

Ведущая организация: Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Российский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»

Защита состоится « 27 » ноября 2008г. в ____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.102.03 при Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования « Уральская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» по адресу: 620219, г. Екатеринбург, ул. Репина, 3.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Государственного образовательного учреждения высшего профессионального образования « Уральская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» по адресу: 620219, г. Екатеринбург, ул. Ключевская, 5а и авторефератом на сайте: www.usma.ru

Автореферат разослан « ____ » _____ 2008 г.

Ученый секретарь Диссертационного совета
Доктор медицинских наук, профессор

В.В. Базарный

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования. В структуре постреанимационной патологии большое значение имеет адекватное восстановление гемоперфузии жизненно важных органов (Гурвич А.М., 1987; Неговский В.А., 1989).

Одними из факторов, вызывающих вторичные нарушения в постреанимационном периоде, являются нарушения микроциркуляции и гидратации мозга (Гурвич А.М., 1987; Kentner R. et al., 2002), в связи с чем, возникает необходимость их ранней диагностики. Несомненный интерес представляют изменения со стороны микроциркуляторного русла мягкой мозговой оболочки, регулирующей адекватное кровоснабжение коры головного мозга и различных оболочек глаза в сравнительном аспекте, так как, пилальные микросуды имеют сходство с микрососудами сетчатой оболочки глаза (Смирнов В.Г., 1983, 1983; Napper G.A., 2001 и др.). При этом по морфологическому строению, а также по биохимическим реакциям и ауторегуляторным механизмам (Сидоренко Е.И., 1988; Bill A. et al., 1990) сосуды сетчатки и хориоидеи имеют свои отличительные особенности. Сопоставляя нарушения в конъюнктивальном микроциркуляторном русле с нарушениями мозгового кровообращения в динамике раннего постреанимационного периода, В.В.Лобов (1983) выявил прямую корреляционную зависимость в реакции конъюнктивальных и церебральных артериол калибром до 25 мкм и венул до 50 мкм. Изучение реакции микрососудов другого калибра не выявило какой-либо взаимосвязи. В работах Л.Т.Идрисовой (1992), Д.А.Еникеева с соавт. (1999, 2004), Е.А.Нургалеевой (1996) было показано, что количественные параллели в изменении диаметра микрососудов сетчатки и мягкой мозговой оболочки отсутствуют, хотя качественные нарушения значительные и однонаправленные. Изучение патологии гемодинамики сетчатки при экстремальных состояниях, таких как травматическая болезнь (Павлова Т.С., 1984), операции на сердце (Степанов В.С. и соавт., 1984; Peter J. et al., 1989), легочно-сердечная реанимация (R. Rochels et al., 1980; Hertle R.W. et al., 1990; Murdoch D.R., 2000 и др.) проводилось в основном с помощью офтальмоскопических методов, которые не позволяют дифференцировать сосуды сетчатой оболочки глаза от сосудов хориоидеи. Учитывая вышесказанное, мы использовали морфологический метод с исследованием количественных изменений диаметра сосудов, а также качественных реакций микроциркуляторного русла. По мнению Vilser V.W. (1987), диаметр микрососудов относится к элементам локальных регуляторных механизмов микроциркуляции, и поэтому их изменение позволяет сделать выводы относительно нарушений регуляторных и возникновения патологических процессов в системе микроциркуляции глазного яблока и головного мозга. Принимая во внимание противоречивость исследований, а также отсутствие работ, посвященных комплексному изучению соотношения изменений микроциркуляции головного мозга, сетчатки, радужки, склеры глазного яблока в сравнительном аспекте при

терминальных состояниях, было принято решение о проведении данного экспериментального исследования.

Цель исследования. Проанализировать и оценить закономерности изменений кровоснабжения головного мозга и глазного яблока в сравнительном аспекте в динамике постреанимационного периода.

Задачи исследования.

1. Исследовать динамику умирания, клинику постреанимационного периода у оживленных собак после острой системной кровопотери.
2. Проанализировать морфофункциональные особенности ретинального и мозгового кровотоков в сравнительном аспекте.
3. Изучить состояние кровоснабжения мягкой мозговой оболочки и радужки глаза в восстановительном периоде.
4. Провести анализ состояния кровоснабжения склеры и головного мозга в постреанимационном периоде.
5. Дать оценку диагностической и прогностической значимости состояния кровоснабжения глазного яблока при нарушениях кровоснабжения головного мозга.

Научная новизна работы. В настоящей работе впервые изучено состояние кровоснабжения глазного яблока и головного мозга в постреанимационном периоде (35 недель) после клинической смерти, вызванной острой кровопотерей. Исследована динамика микроциркуляторных нарушений в мягкой мозговой оболочке, сетчатой оболочке, радужке и склере в сравнительном аспекте. Впервые показано, что для диагностических целей наиболее приемлема сетчатая оболочка глазного яблока, как наиболее точно отражающая сосудистые нарушения головного мозга.

Научно-практическая значимость. Работа носит фундаментальный характер и позволяет на основании полученных результатов дополнить патогенез структурно-функциональных нарушений кровоснабжения головного мозга и глазного яблока в постреанимационном периоде. Это позволяет разработать диагностические и прогностические критерии оценки тяжести постреанимационных осложнений, а также методы коррекции в зависимости от тяжести поражения. Установленный в эксперименте факт информативности изучения сосудистых реакций оболочек глаза ставит перед клиникой задачу внедрения исследования кровоснабжения сетчатки, радужки и склеры и дальнейшего поиска путей их применения в диагностических целях.

Положения, выносимые на защиту.

1. Смертельная кровопотеря, является тяжелым состоянием, приводящим к нарушению гемодинамики и развитию микроциркуляторных расстройств во всех изучаемых областях. Данные калибromетрии не подтверждают однонаправленность изменений диаметра микрососудов мягкой мозговой оболочки и оболочек глазного яблока. Качественные нарушения, особенно касающиеся веноулярного отдела микроциркуляторного русла, в основ-

ном совпадали, что делает возможным исследование микрососудов глазного яблока для диагностических целей.

2. Исследование для диагностики микрососудов сетчатки более предпочтительно, так как звенья микроциркуляторного русла доступны для изучения путем офтальмоскопии. Микрососуды радужной оболочки плохо выявляются из-за наличия пигмента и малого калибра микрососудов. Склера по сравнению с другими оболочками бедна микрососудами.

Апробация работы. Материалы исследований были представлены на 59, 60, 61, 62 научно-практических конференциях студентов и молодых ученых Башгосмедуниверситета (1994-1997 гг., г. Уфа), на Санкт-Петербургской межгородской конференции молодых ученых по патофизиологии (1999, 2000 гг., г. Санкт-Петербург), на втором Российском конгрессе по патофизиологии (2000 г., г. Москва), на VI Конгрессе международной ассоциации морфологов (2002 г., г. Уфа), на Всероссийской научной конференции с международным участием «Критические и терминальные состояния, пострениционная болезнь» (2007 г., г. Москва), на втором Российском конгрессе по патофизиологии (2000 г., г. Москва). Результаты диссертационной работы внедрены в учебный процесс кафедр патофизиологии, анестезиологии и реаниматологии с курсом ИПО, офтальмологии с курсом оториноларингологии ИПО, нормальной физиологии ГОУ ВПО «Башгосмедуниверситет Росздрава».

Публикации. По теме диссертации опубликовано 15 печатных научных работ, в том числе 2 статьи в журналах, рецензируемых ВАК.

Структура и объем работы. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов собственных данных, обсуждения полученных результатов и заключений, выводов, списка литературы, содержащего 244 отечественных и иностранных источников. Материалы диссертации изложены на 140 страницах компьютерного текста и иллюстрированы 43 рисунками и 13 таблицами.

Работа выполнена по плану НИР ГОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет Росздрава».

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Основу настоящей работы составили хронические (5 недель) патофизиологические эксперименты на 64 беспородных половозрелых собаках обоего пола массой от 8 до 20 кг.

В качестве обезболивающего средства перед началом эксперимента внутримышечно вводился кетамин из расчета 8-13 мг/кг массы тела. Подготовка животных, фиксация, препаровка сосудов выполнялась по всем правилам физиологического эксперимента. Болевая часть опытов проводилась под местной анестезией 0,25% раствором новокаина. Клиническая смерть вызывалась острой тотальной кровопотерей - свободным кровопусканием из левой бедренной артерии. Объем кровопотери рассчитывался в миллилитрах по отноше-

нию к массе тела. Продолжительность клинической смерти варьировала от 3 до 4 минут 40 секунд в зависимости от длительности агонального периода.

Началом клинической смерти считали момент последнего агонального вдоха. Контрольная группа собак подвергалась наркозу без моделирования клинической смерти.

Оживление собак из состояния клинической смерти проводилось по методике В.А. Неговского (1943). До восстановления и стабилизации самостоятельного дыхания проводилась ИВЛ. Во время умирания, клинической смерти, оживления и в различные сроки постреанимационного периода (15 мин., 30 мин., 60 мин., 1, 2, 3, 5, 7, 10, 14, 21, 28, 35 сутки) проводился нейромониторинг с регистрацией фоновой электроэнцефалографии, реоэнцефалографии, одновременно регистрировались показатели электрокардиографии. Для оценки состояния вегетативного статуса применялась вариационная пульсометрия. Дыхание регистрировалось пневмографом. Для исследования состояния животных в постреанимационном периоде использовалась балльная оценка восстановления неврологического статуса по модифицированным таблицам (А.М. Гурвич и соавт., 1979).

Было проведено морфологическое исследование капилляров оболочек глазного яблока и мягкой мозговой оболочки собак на 1, 3, 7, 14, 21, 23 и 35 сутки после оживления.

Для исследования микроциркуляции тотальные препараты мягкой мозговой оболочки импрегнировали азотнокислым серебром по методу В.В. Куприянова. Тотальные препараты глазного яблока исследовали при окрашивании гематоксилин-эозином и по Ван-Гизону, определяя диаметр микрососудов и морфологическую картину сетчатки, радужки, склеры. Морфометрию сосудов проводили с помощью винтового окуляр-микрометра "Carl Zeiss Jena", 15^x на микроскопе "Биолам" при увеличении объективов x 6,3; x 12,5; x 25; x 50.

Полученные данные обрабатывались вариационно-статистическим методом с использованием t-критерия Стьюдента. Проводился корреляционный анализ с использованием пакета программ Excel.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Из состояния клинической смерти была выведена 51 собака (79,7%), одиннадцать собак погибло во время оживления от фибрилляции сердца (17,2%), 2 (3,1%) – от ДВС-синдрома. В постреанимационном периоде (на 1-4 сутки) погибло еще 4 собаки (6,3%) (рис.1).

В первые дни (1-3 суток) наблюдалось постепенное динамическое восстановление основных жизненных функций (стабилизация сердечной деятельности, дыхания, восстановление деятельности центральной нервной системы, зрения, слуха, обоняния, глотания, координации движений и др.) (таб.1).

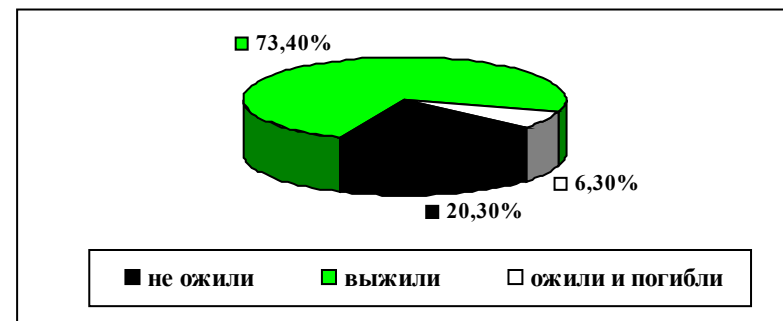


Рис.1. Исходы реанимации собак

Таблица 1

Основные показатели умирания и оживления у собак

Показатели	Данные
Общее количество собак	64 (100%)
Выведено из состояния клинической смерти	51 (79,7%)
Не ожили:	13 (20,3%)
а) фибрилляция сердца	11 (17,2%)
б) ДВС-синдром	2 (3,1%)
И. Ожили и погибли:	4 (6,3%)
в 1-2 сутки	2 (3,2%)
на 3-4 сутки	2 (3,1%)
II. Выжили	47 (73,4%)
Степень кровопотери (мл/кг)	57,28±1,52
Длительность умирания	8'28"± 0'24"
Длительность клинической смерти	3'25"± 0'5"
Время восстановления:	
сердечной деятельности	0'37"± 0'04"
самостоятельного дыхания	3'15"±0'27"
роговичных рефлексов	13'24"±0'24"
биоэлектрической активности мозга	13'51"±0'55"
Клиническая характеристика постреанимационного периода:	
обычный	39 (75,7%)
2) средней тяжести	4 (8,1%)
3) тяжелый	8 (16,2%)

Состояние животных в первые сутки отличалось апатичностью к окружающей обстановке, снижением тонуса, вялостью, слабостью, резко снижен-

ной двигательной активностью, агрессивностью, развитием защитно-фобических реакций и другими неврологическими нарушениями, что отражалось в балльной оценке (рис.2). После 3-7 суток от начала реанимации состояние постепенно улучшалось, уменьшался и исчезал неврологический дефицит, хотя полного восстановления не происходило и к 35-м суткам после оживления. У собак с обычным течением постреанимационного периода на 15-й минуте после оживления отмечалась фаза первичной гиперперфузии головного мозга по данным РЭГ. При этом наблюдалось и усиление периферического кровенаполнения.

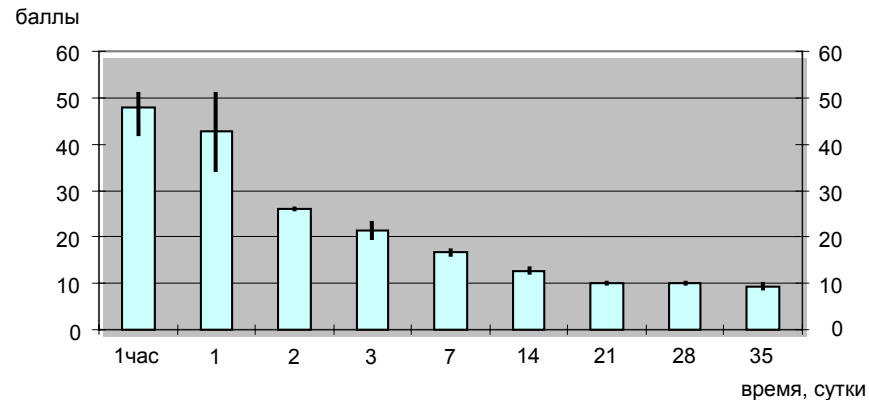


Рис. 2. Балльная оценка неврологического статуса по Гурвичу А.М в постреанимационном периоде у животных, перенесших клиническую смерть ($M \pm m$)

Существенное увеличение объема протекающей через мозг крови в данный период сопровождалась выраженными сдвигами сердечной гемодинамики. Расчетные показатели МОК у реанимированных собак с нормальным течением постреанимационного периода (рис.3) показали достоверное увеличение значений ($p < 0,001$) на 15-й и 30-й минутах после оживления соответственно.

Синхронность возникновения церебральной гиперперфузии и гипердинамии общего кровообращения организма позволяет сделать заключение о связи этих явлений. В то же время это свидетельствует о срыве ауторегуляции мозгового кровообращения, поддерживающей постоянство кровоснабжения головного мозга в широком диапазоне изменений артериального давления. По нашим данным к концу первого часа постреанимационного периода формировался гипоперфузионный синдром, обусловленный угнетением функции сердца, нарушением сократительной функции миокарда в результате повреждения структур миокарда, что подтверждается и другими исследователями. В последующем развивался дефицит ОЦК.

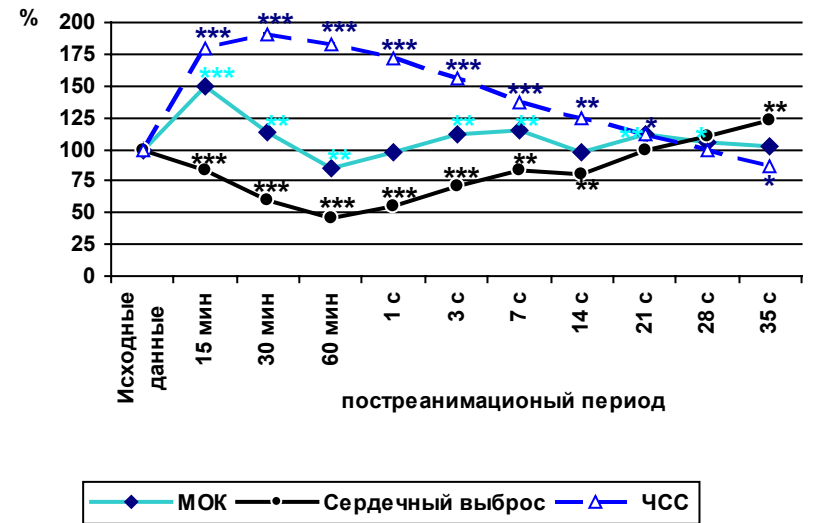


Рис. 3. Показатели гемодинамики собак с обычным течением постреанимационного периода

Одним из факторов, ведущих к ослаблению мозгового кровотока в постреанимационном периоде, является нарушение гемодинамического контроля на рецепторном уровне, включающем взаимодействие между катехоламинами, опиоидными пептидами и, возможно, простагландинами. Увеличивается проницаемость микрососудов и отек периваскулярной глии, повышается тромбогенность и снижается тромборезистентность сосудов, нарушаются функциональные свойства эндотелия сосудов (Петрищев Н.Н., Власов Т.Д., 2000).

В дальнейшем, у животных с обычным течением постреанимационного периода наблюдалось увеличение периферического кровенаполнения выше исходных величин вплоть до 5-х суток, затем его снижение на 7-е сутки, с ростом в дальнейшем и стабилизацией к концу сроков наблюдения. Уровень мозгового кровенаполнения также до 5-х суток превышал исходный, затем приблизился к норме с последующим ростом к 7-м, 10-м суткам и стабилизацией к концу периода наблюдения. В данной группе животных МОК достоверно превышал исходные значения на 3-и и 7-е сутки, а к 14-м суткам произошло некоторое уменьшение данного показателя.

В дальнейшем минутный объем крови вновь возрос на 21-е ($p < 0,01$) и 28-е сутки ($p < 0,05$), а к 35-м суткам данный показатель стабилизировался на уровне, превышающем исходный. Частота сокращений сердца на протяжении всего периода наблюдений превышала исходные значения, причем до конца второй недели превышение было достоверным, а в последующие периоды

наблюдалась лишь тенденция. Начиная с 3-х суток, плавно происходило увеличение ударного объема, и к 21-м суткам были достигнуты исходные показатели.

У собак со среднетяжелым течением постреанимационного периода фаза первичной гиперперфузии головного мозга носила затяжной характер, достигая максимума лишь к 30-й минуте ($p < 0,05$), что, по данным А.Я. Евтушенко с соавт. (1985,1989), прямо коррелирует с тяжестью перенесенного терминального состояния, а по данным А.М. Гурвича (1986) является фактором риска возникновения неврологических нарушений. Периферический кровоток в динамике первого часа не достигал исходных величин. Неблагоприятный эффект избыточной централизации кровообращения связан с резким усилением кровоснабжения головного мозга на фоне тяжелой гипоксии. Значительное возрастание объемной перфузии в таких условиях сопровождается увеличением кровенаполнения сосудов и внутрисосудистого давления, приводящим к нарушению транскапиллярного обмена и развитию отека головного мозга (Мchedlishvili Г.И.,1982). Отмечалось депонирование крови в венулярном отделе и ухудшение кровотока.

Показатели МОК на 15-й и 30-й минутах после оживления у собак со среднетяжелым течением (рис.4) были достоверно выше по сравнению с исходными данными, а также по сравнению с показателями собак с обычным течением.

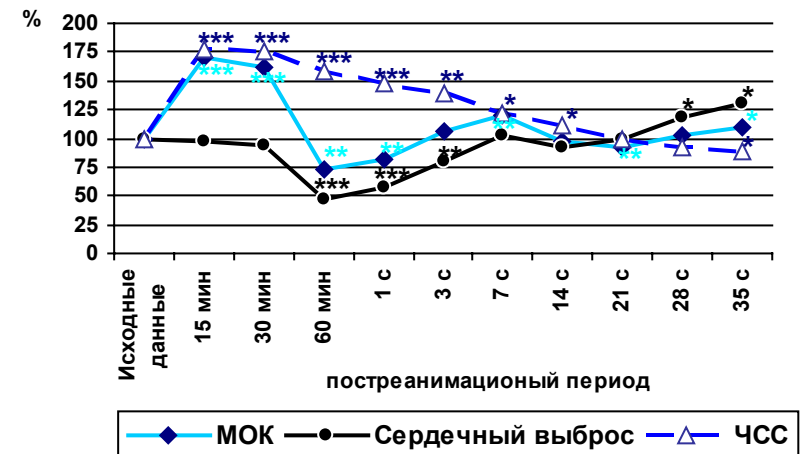


Рис. 4. Показатели гемодинамики собак со среднетяжелым течением постреанимационного периода

Выраженная гиперперфузия тканей в первые минуты оживления являлась отражением чрезмерной централизации кровообращения и неблагоприятно сказывалась на итогах оживления, что и проявлялось к концу первого часа. МОК достоверно снизился ($p < 0,01$), причем в большей степени, чем у собак с обычным течением постреанимационного периода. Это произошло как из-за снижения сердечного выброса ($p < 0,001$), составлявшего менее 50% по сравнению с исходными данными, так и из-за снижения ЧСС.

В головном мозге фаза вторичной гиперперфузии имела более выраженный характер, чем у собак с обычным течением постреанимационного периода, сопровождалась более резким ростом кровенаполнения, достигая максимума своего развития к 10-м, 14-м суткам ($p < 0,05$).

У животных данной группы отмечался нестабильный уровень МОК на протяжении всего постреанимационного периода. После достоверно низких значений на 1-е сутки ($p < 0,001$) произошло увеличение данного показателя на 3-и и 7-и сутки в основном за счет повышения ЧСС на фоне сниженного сердечного выброса. В последующие периоды наблюдения МОК оставался ниже исходных значений вплоть до 28-х суток. Сердечный выброс достигал исходных величин лишь на 21-е сутки после оживления. ЧСС достоверно превышала исходные значения на 1, 3, 7, 14-е сутки после оживления, а на 21-е и 28-е сутки отмечалась тенденция к повышению.

У собак с тяжелым течением постреанимационного периода наблюдалось отсутствие фазы первичной гиперемии. В течение 1 часа отмечалась фаза гипоперфузии ($p < 0,01$), проявляющаяся в отсутствии восстановления мозгового кровотока до исходного уровня. Это рассматривается как один из главных факторов, обуславливающих развитие энцефалопатии в дальнейшем (Гурвич А.М. с соавт., 1986). МОК (рис.5) у реанимированных собак с тяжелым течением после достоверного увеличения значений по сравнению с исходным уровнем на 15-й минуте ($p < 0,05$), прогрессивно падал к 30-й минуте, и в еще большей степени, к 60-й минуте ($p < 0,01$). Данное падение происходило на фоне прогрессивного снижения сердечного выброса, хотя частота сокращений сердца была достоверно выше исходных значений. Кроме того, установлено, что при наличии столь длительной фазы начальной гипоперфузии мозговой кровотока не нормализовался и в дальнейшем.

В динамике постреанимационного периода уровень мозгового кровенаполнения достигал исходного лишь на 3-и сутки, а в дальнейшем наблюдалось чередование периодов гипо- и гиперперфузии с отсутствием нормализации мозгового кровотока к концу сроков наблюдения.

У животных данной группы уровень МОК оставался достоверно низким на 1-е сутки ($p < 0,01$), а в последующие сутки наблюдалась тенденция к снижению. Показатели сердечного индекса оставались достоверно низкими вплоть до 21-х суток включительно и приблизились к исходным данным лишь на 35-е сутки. Частота сокращений сердца во все сроки была выше исходных значений. Данные изменения были достоверными до 21-х суток после оживления.

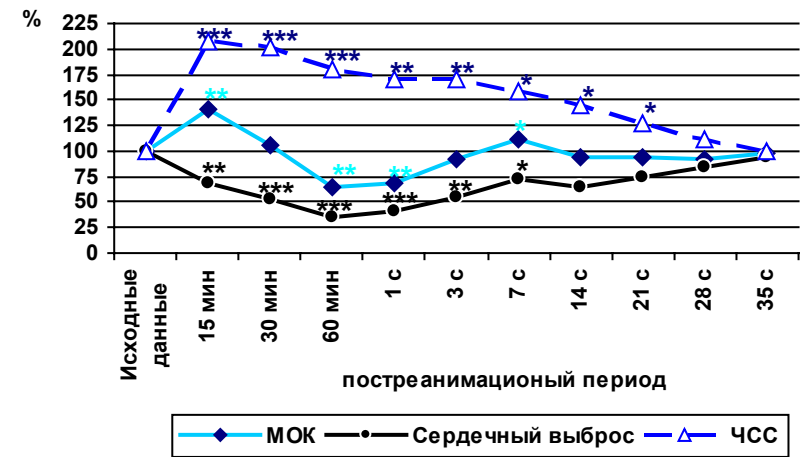


Рис. 5 Показатели гемодинамики собак с тяжелым течением постреанимационного периода

По данным вариационной пульсометрии (рис.6) наблюдалась симпатикотония до 30-й минуты оживления включительно во всех 3-х группах. Однако, если при обычном течении симпатикотония нарастает без резких скачков и не вызывает перенапряжения адаптивно-приспособительных процессов, то при среднетяжелом - более выражена и приводит к истощению адаптивных возможностей организма. При тяжелом течении усиление тонуса симпатической нервной системы в условиях сниженных компенсаторных возможностей привело к быстрому истощению механизмов компенсации, что повлияло на тяжесть постреанимационного периода.

Следовательно, гемодинамические сдвиги, вызванные острой смертельной кровопотерей, направлены на поддержание уровня мозгового кровотока путем централизации кровообращения. Однако данный механизм играет отрицательную роль у собак со среднетяжелым течением послереанимационного периода. При тяжелом течении постреанимационного периода выявлено нарушение фазного течения этого процесса. Дестабилизация мозгового кровообращения связана со срывом механизмов, обеспечивающих оптимальный уровень кровотока в головном мозге. Проведенными исследованиями установлено, что при оживлении организма после смертельной кровопотери регионарное кровообращение мозга и системная гемодинамика претерпевают существенные изменения. Компенсаторные системы церебральной циркуляции испытывают крайнее напряжение, что сопровождается изменением ан-

гиоархитектоники мягкой мозговой оболочки, играющей важную роль в кровоснабжении головного мозга.

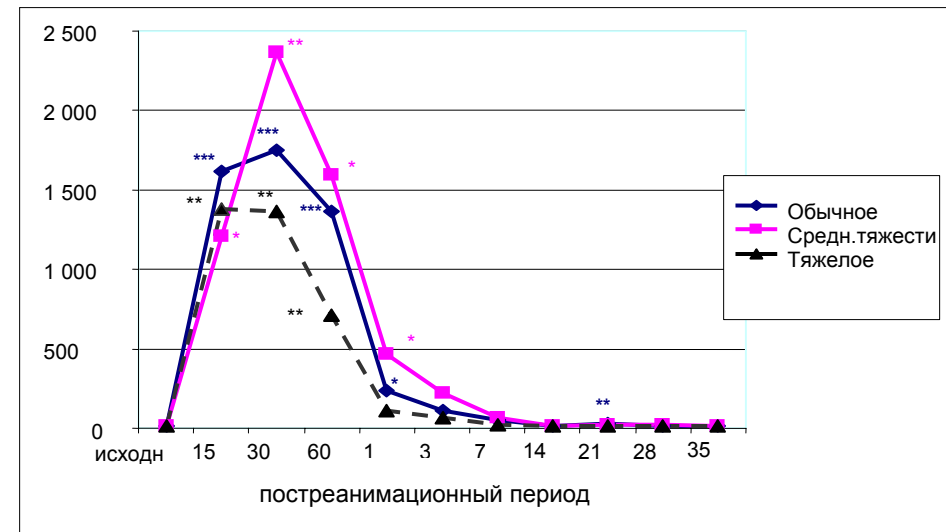


Рис. 6. Показатели индекса напряжения регуляторных систем у собак

Нами обнаружены фазные изменения мозгового кровообращения на протяжении всего восстановительного периода после оживления (таб.2). При исследовании сосудов мягкой мозговой оболочки была выявлена тенденция микрососудов к вазодилатации, особенно это касалось реакции приносящего звена микроциркуляторного русла – артериол.

Подобная реакция артериол в ранние сроки оживления может быть объяснена тяжелой гипоксией смешанного типа, срывом компенсаторных реакций, дисбалансом ауторегуляторных механизмов сосудов головного мозга. Наряду с увеличением диаметра артериол наблюдалось увеличение диаметра в сосудах оттока – посткапиллярных венах. Подавляющее большинство артериоло-венулярных анастомозов находилось в открытом состоянии, отмечались признаки повышенной проницаемости сосудов, внутрисосудистые изменения проявлялись в виде крупных агрегатов и сладжей. В раннем постреанимационном периоде часто выявлялись изменения просвета капилляров, связанные с набуханием эндотелиальных клеток, периваскулярным отеком, разрывом стенок микрососудов. Причиной нарушений является накопление вторичных лизосом и остаточных телец в перицитах, эндотелиоцитах, периваскулярной глии, облитерация микрососудов, реактивный глиоз (Мухина И.В. и соавт., 2004). В более поздние сроки подобная реакция микрососудов объясняется нарушением

нейроэндокринной регуляции и вторичной волной изменений метаболизма (Genailo A.N., 1991; Lewis D.H., 1991).

Таблица 2

Калиброметрия микрососудов пияльной оболочки собак в динамике постренимационного периода ($M \pm m$, в мкм)

Сосуды	Конт- роль	Постреанимационный период									
		Сутки									
		1	2	3	5	7	14	21	28	35	
Арте- риолы (n)	20	32	40	44	37	39	25	35	48	34	
наруж. диаметр	44,78 ±4,22	60,32 ± 2,9 ***	79,52 + 9,22 ***	50,71 ± 2,18	50,89 ± 5,03	54,22 ± 3,13 *	53,70 ± 2,21 *	54,03 ± 5,63 *	50,09 ± 6,03	46,70 ± 7,22	
внутр. диаметр	36,24 ±3,34	39,35 ± 2,13	70,32 ± 2,73 ***	31,07 ± 1,13	37,49 ± 3,12	40,14 ± 1,12	48,12 ± 2,73 *	45,38 ± 5,66	37,49 ± 3,12	36,42 ± 3,37	
толщина стенки	6,35 ±1,12	12,30 ± 0,49 ***	9,45± 1,1 4**	9,20± 1,22	9,20± 1,22	10,45 ± 1,14 **	11,68 ± 0,98 ***	10,77 ± 0,98 **	10,01 ± 1,9	10,24 ± 1,6 *	
Венулы (n)	28	35	36	28	39	35	28	35	38	23	
наруж. диаметр	56,98 ±3,04	58,75 ± 2,41	66,08 ± 5,45	74,94 ± 3,58 ***	80,66 ± 6,22 ***	98,34 ± 5,31 ***	66,08 ± 3,45	88,23 ± 34,00 ***	70,66 ± 6,22 *	69,93 ± 6,48	
внутр. диаметр	62,21 ±4,40	57,73 ± 2,04	59,73 ± 2,04	49,34 ± 2,76 **	77,06 ± 5,22 ***	96,93 ± 3,34 ***	63,94 ± 2,66	86,15 ± 4,02 ***	67,19 ± 3,18	66,99 ± 6,05	
толщина стенки	1,93 ±0,5	2,44± 0,22	2,99± 0,44	1,99± 0,88	2,25± 0,22	2,54± 0,45	2,25± 0,22	2,99± 0,44	2,02± 0,56	1,92± 0,77	
Капил- ляры (n)	25	25	21	28	35	25	30	23	19	40	
диаметр	7,22 ±0,34	6,52± 0,24	6,93± 0,46	7,48± 0,20	8,02± 0,99	7,39± 0,19	9,34± 0,46 ***	10,03 ± 0,28 ***	8,22± 0,33 *	8,05± 0,17 *	

*- $p < 0,05$ **, - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$ – достоверность различий по отношению к контролю.

С точки зрения возможной диагностики расстройств микроциркуляции головного мозга представляли для нас интерес изменения со стороны микроциркуляторного русла сетчатки, радужки и склеры в сравнительном аспекте с сосудами мягкой мозговой оболочки они играют основную роль в регулировании адекватного кровоснабжения коры головного мозга.

В наших исследованиях было обнаружено, что артериолы сетчатки отвечали достоверно вазоконстрикцией (рис.7) на 1-е ($p<0,01$), 7-е ($p<0,05$), 10-е ($p<0,01$), 14-е сутки ($p<0,01$), а в остальные сроки наблюдалась тенденция к спазму.

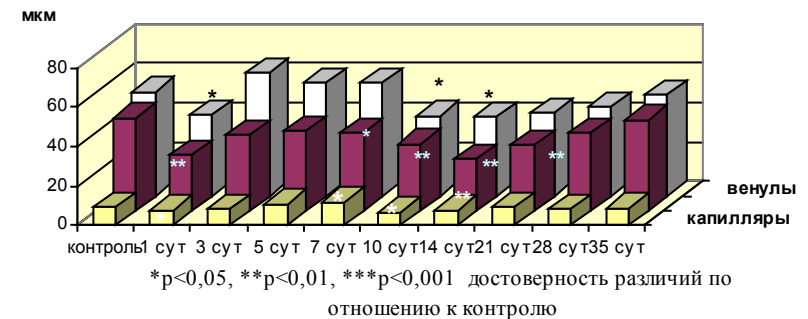


Рис. 7. Калиброметрия сосудов сетчатки глаз собак в динамике постреанимационного периода

Диаметр венул был так же меньше контрольных величин на протяжении всего периода наблюдений, лишь к 35-м суткам наметилась тенденция к вазодилатации. Подобная реакция артериол на перенесенную гипоксию является нехарактерной, так как, по мнению многих авторов, микрососуды отвечают дилатацией в постшемическом периоде, для которого характерны действие кислых продуктов метаболизма, повышенный уровень двуокси углерода (Imai N. et al., 1997; Siu A.W. et al., 2002). Расширение сосудов определяется так же в том числе повышенной базальной продукцией оксида азота при гипоксии (Пасечник И.Н. и соавт., 2002; Martin A.R., 2000; Miyamoto N. et al., 2002; Beauchamp M.H. et al., 2004). Ottino P. et al. (2004) высказали предположение о выработке простагландина E_1 в области глиальных клеток, покрывающих артериолы, что вносит свой вклад в ангиогенный ответ, направленный на улучшение кровотока в ишемизированной сетчатке.

В наших исследованиях в постреанимационном периоде микрососуды сетчатки отвечали спастическими реакциями. Возможно, это происходило из-за прогрессирования постгипоксических изменений, при которых синтез NO снижается, а также снижается чувствительность к нему (Меньшикова Е.Б. и

соавт., 2000; Nagaoka T., 2002).

В нарушении кровоснабжения сетчатки важная роль принадлежит свободным радикалам и перекисям, которые оказывают повреждающее действие на эндотелиальные клетки (Болдырев А.А., 1995; Зайчик А.Ш. и соавт., 2000; Зозуля Ю.А. и соавт., 2000; Кармен Н.Б., 2001; Wu J. et al., 2006).

При гистологическом изучении микропрепаратов отмечались неравномерность на протяжении сосудов, утолщение сосудистой стенки, как за счет явлений отека сосудистой стенки, так и за счет явлений деструкции. Изменения веноулярного звена выражались в виде неравномерности контуров сосудов, часто встречались застойные явления, наличие внутрисосудистых конгломератов форменных элементов крови, микротромбоз. Наряду с застоем крови в микрососудах в ряде препаратов встречались и запустевшие сосуды. Часть капилляров находилась в спазмированном состоянии, одновременно выявлялись участки расширения просвета по типу микроаневризм. На 21-е сутки после ишемии и реперфузии выявлялось чередование участков микрососудистой сети с прерывистым кровотоком и участков сети с колбообразными расширениями.

Относительная нормализация микроциркуляции отмечалась к 28-35-м суткам постреанимационного периода. Хотя изменения диаметров сосудов сетчатки и мягкой мозговой оболочки в динамике постреанимационного периода не совпадали, качественные реакции микрососудов сетчатки и пиальной оболочки были практически идентичны. Часто встречались явления сладжа и микротромбоза сосудов, возможно, в результате изменения реологических свойств крови в микроциркуляторном русле (Струков А.И. и соавт., 1990), а также изменения, касающиеся структурной организации стенки сосудов (утолщенность стенок, неровность контуров, отечность эндотелиоцитов). Часто встречалась извилистость сосудов микроциркуляторного русла, наиболее выраженная в сетчатке глаз в поздние сроки после оживления. Это можно рассматривать как проявление компенсаторной реакции сосудистого русла, заключающееся в увеличении протяженности микроциркуляторного русла и его емкости (Куприянов В.В. и соавт., 1975).

При проведении исследования сосудистых изменений радужной оболочки, выявлена корреляция сосудистых изменений радужной оболочки и глазного дна. Было обнаружено, что артериолы радужки отвечали достоверно вазоконстрикцией (рис.8) на 3-и ($p < 0,05$), 10-е ($p < 0,05$), 14-е сутки ($p < 0,01$), а в остальные сроки отмечалась тенденция к спазму. Диаметр венул был выше контрольных величин на протяжении всего периода наблюдений, достоверность различий по сравнению с исходными данными выявлялась до 10-х суток включительно.

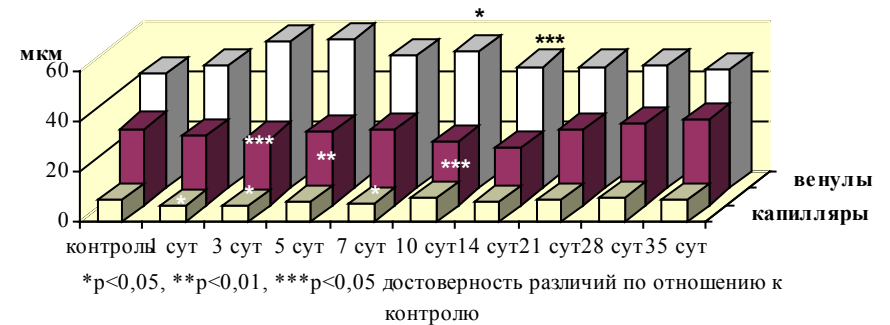


Рис. 8. Калиброметрия сосудов радужки глаз собак в динамике постреанимационного периода

При проведении исследования сосудистых изменений радужной оболочки, выявлена корреляция сосудистых изменений радужной оболочки и глазного дна. Было обнаружено, что артериолы радужки отвечали достоверно вазоконстрикцией (рис.8) на 3-и ($p < 0,05$), 10-е ($p < 0,05$), 14-е сутки ($p < 0,01$), а в остальные сроки отмечалась тенденция к спазму. Диаметр венул был выше контрольных величин на протяжении всего периода наблюдений, достоверность различий по сравнению с исходными данными выявлялась до 10-х суток включительно. Вазоконстрикция артериол связана с особенностями контроля сосудистого тонуса радужки. Регуляция микрососудистой системы радужки является многоуровневой и обеспечивается несколькими формами: нервнопроводниковой, нейрогормональной, гуморальной и метаболической. Артериальные микрососуды содержат мышечные клетки, имеющие иннервационные связи преимущест-

венно с симпатическим отделом нервной системы. Мышечный тонус микрососудов радужки находится под прямым контролем со стороны центральных адренергических структур и, в частности, ретикулярных нейронов адренергической зоны ретикулярной формации, локализованной в сером веществе боковых рогов спинного мозга. В то же время центральные парасимпатические влияния на микрососуды радужки очень слабые (Вельховер Е.С. и соавт., 1992).

При гистологическом изучении микропрепаратов в ранние сроки после оживления на фоне спазма артериол отмечалось достоверное уменьшение диаметра капилляров, прослеживались бессосудистые участки или участки с редкой сосудистой сетью. Встречались артериоло-венулярные анастомозы, содержащие форменные элементы крови. Начиная с 3-х суток постреанимационного периода, наблюдались застойные явления в венах. Стенки микрососудов плохо прокрашивались, что свидетельствовало об изменении их тинкториальных свойств.

К 7-10-м суткам после оживления была зарегистрирована неравномерность контуров микрососудов, отмечалось наличие внутрисосудистых конгломератов форменных элементов крови, формировались микротромбы, часть микрососудов заустевало. Кроме явлений полнокровия сосудов были выявлены очаговые диапедезные кровоизлияния, периваскулярный отек. К 14-м суткам на фоне спазма артериол капилляры радужки оставались расширенными, полнокровными, встречались участки с капиллярами, имеющими неравномерный просвет. Отмечалось увеличение плотности сосудистой сети, что возможно связано с явлениями неоваскуляризации. При гипоксии и окклюзии капилляров неперфузируемые зоны становятся источниками выброса факторов ангиогенеза, вызывающих процессы неоваскуляризации.

В последующие сроки вены оставались расширенными, полнокровными, сохранялся периваскулярный отек, эндотелиальные клетки отечны. В радужной оболочке к 21-м суткам диаметры артериол и капилляров не отличались значимо от исходных значений, однако в сосудах венулярного звена продолжали сохраняться застойные явления, и имелась тенденция к вазодилатации. Явления застоя в венозном отделе микроциркуляторного русла на фоне вазоконстрикции артериол сохранялись и на 28-и сутки. В сосудах значительное скопление мононуклеаров, ткани тоже инфильтрированы мононуклеарами, что свидетельствовало о воспалительном процессе. Даже в норме особенности кровоснабжения радужки играют роль в развитии воспалительных процессов (Шульпина Н.Б., 1974). Обильное кровоснабжение радужки и медленный кровоток в ее сосудах создают возможность задержки в ткани циркулирующих в крови бактерий, вирусов и токсинов. При терминальных состояниях нарушения системной гемодинамики усугубляли постгипоксические нарушения в радужке.

При сравнении данных калибromетрии радужки и пинальной оболочки количественных совпадений не выявлено, качественные же реакции микрососудов, особенно в поздние сроки, когда встречались застойные явления в

венозной системе, аналогичны. Выраженность изменений соответствовала срокам восстановительного периода. Однако изучение радужки с диагностической целью не лишено ряда недостатков. Пигментные клетки затрудняют исследование микроциркуляторного русла, кроме того, из-за многослойного расположения микрососудов изучение микроциркуляции возможно лишь на гистологических препаратах, а, по данным А.М. Водовозова (1990), при помощи общепринятых методов невозможно отличить артерии от вен.

Таким образом, радужная оболочка является менее предпочтительным, по сравнению с сетчаткой, объектом исследования микрососудистых расстройств. Принимая во внимание объективные трудности изучения микроциркуляции радужки, были проведены исследования сосудистых изменений склеральной оболочки.

Сосудистые нарушения склеры (рис.9) в наших экспериментах выявлялись на протяжении всего постреанимационного периода. Артериальные сосуды склеры в первые сутки отвечали спастическими реакциями на перенесенную системную гипоксию, одновременно в капиллярах и венах прослеживалась тенденция к дилатации.

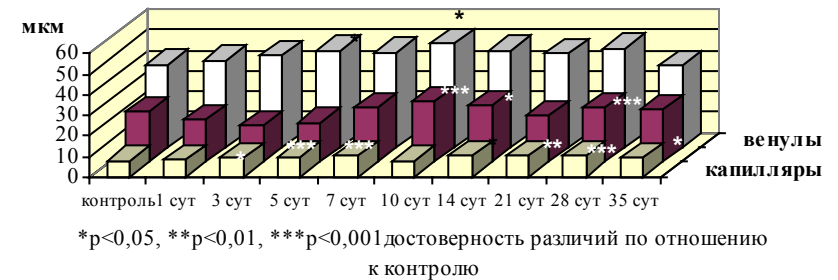


Рис. 9. Калиброметрия сосудов склеры глаз собак в динамике постреанимационного периода

На 3-5-е сутки в капиллярах и венах склеры продолжали наблюдаться застойные явления, в некоторых участках прослеживался стаз крови. На 7-е сутки в сосудах склеры показатели калиброметрии артериальных сосудов приближались к показателям контрольной группы, отмечалась неравномерность сосудов на протяжении, в капиллярах и венах преобладали явления застоя, выявлялся эритродиapedез. В дальнейшем склеральные артериолы ($p<0,05$), капилляры ($p<0,05$), венулы имели тенденцию к вазодилатации. На фоне расширения микрососудов отмечались признаки застоя крови. Сосудистая стенка отечна, прослеживался периваскулярный отек. Начиная с 14-х суток и до конца наблю-

дения встречались участки дезорганизации соединительной ткани. На 21-е сутки в артериолах наблюдалась тенденция к спазму, а капиллярный и веноулярный отделы оставались в состоянии вазодилатации, отмечались признаки венозного застоя. Достоверное увеличение диаметра микрососудов по сравнению с контролем происходило на 28-е сутки. В конце наблюдения сохранялась извилистость сосудов, неравномерность контуров, утолщение сосудистой стенки.

Таким образом, на протяжении всего периода наблюдений в артериальных микрососудах склеры наблюдались фазные изменения диаметра микрососудов, не совпадающие с изменениями пиальных микрососудов. Одновременно в веноулярном отделе присутствовали явления застоя, и к 3-5-м суткам нормализации микроциркуляции не происходило. Следует отметить, склера бедна микрососудами, что затрудняет ее использование в качестве объекта диагностики.

ВЫВОДЫ

1. Смертельная кровопотеря является тяжелым состоянием, сопровождающимся неврологическим дефицитом, более выраженным в ранние сроки (1-3-сутки) наблюдения. Изменение регионарного кровообращения мозга и системной гемодинамики в восстановительном периоде носят фазный характер и определяются степенью тяжести клинического течения этого периода. Гемодинамические сдвиги направлены на поддержание уровня мозгового кровотока, как путем централизации кровообращения, так и увеличения объема циркулирующей крови. Роль первого механизма усиливается с возрастанием степени тяжести постреанимационной болезни. При тяжелом течении выявлено нарушение фазного течения этого процесса, дестабилизация мозгового кровообращения, что связано со срывом механизмов, обеспечивающих оптимальный уровень кровообращения в головном мозге.
2. Качественные и количественные изменения микроциркуляторного русла мягкой мозговой оболочки и сетчатки глаза выявляются на протяжении всего периода наблюдения. При калибromетрии микрососудов мягкой мозговой оболочки и сетчатки глаза не выявлена корреляционная зависимость. Для пиальных микрососудов была характерна дилатация как артериолярного, так и веноулярного отделов, а в сетчатке артериолы отвечали спастическими реакциями. В то же время выявляются параллельно происходящие качественные изменения пиальных микрососудов и сетчатки. В артериолах - неравномерность на протяжении микрососудов, утолщение сосудистой стенки в основном за счет явлений отека эндотелиоцитов. В веноулярном отделе встречались застойные явления, наличие внутрисосудистых конгломератов форменных элементов крови, явления сладжа, микротромбоз, препятствующие адекватному кровоснабжению.
3. Нарушения микроциркуляторного русла в радужке во все сроки наблюдения проявлялись вазоконстрикцией, достоверной до 14-и суток наблю-

дения, а в дальнейшем – тенденцией к спазму из-за преобладания симпатического механизма регуляции тонуса сосудов. В сосудах веноулярного звена отмечались признаки застоя. Однонаправленной реакции в изменении диаметра микрососудов в радужке и мягкой мозговой оболочке не выявлено. Изучение микроциркуляции радужки затруднено из-за наличия пигмента, меньшего диаметра микрососудов, а так же редукции сосудистой сети при ишемии.

4. Сосудистые нарушения в склере проявлялись в виде нестабильного тонуса микрососудов, что выражалось вазоконстрикцией и вазодилатацией артериол. В венах отмечались застой, эритродиapedез за пределы сосудов. Перенесенная ишемия и сосудистые расстройства приводили к дезорганизации соединительной ткани. Наблюдавшиеся фазные изменения диаметра микрососудов склеры не совпадали с изменениями пинальных микрососудов. В то же время застойные явления в веноулярном отделе обеих оболочек были однотипны. В качестве объекта наблюдения применение склеры нецелесообразно из-за незначительного числа микрососудов.

5. Для диагностики микроциркуляторных расстройств мозга наиболее информативно использование сетчатой оболочки глаза. Несмотря на то, что при калиброметрии однонаправленных реакций микрососудов мягкой мозговой оболочки и сетчатки глаза не выявлено, качественные нарушения - однотипны.

СПИСОК РАБОТ ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ

1. Особенности умирания, оживления, клиники постренимационного периода у собак на фоне сенсбилизации/ Лаптев О.В., Тенин Е.В., Александров М.А.// Материалы 59-й научной конференции студентов и молодых ученых Баш. гос. мед. института. Уфа, 1994. С. 49-50.
2. Периферический кровоток собак с измененной реактивностью в динамике постренимационного периода/ Чижиков А.В., Александров М.А., Лаптев О.В. и др.//Материалы 60-й научной конференции студентов и молодых ученых Баш. гос. мед. института. Уфа, 1995. С. 36.
3. Состояние микроциркуляции мягкой мозговой оболочки и сетчатки глаз сенсбилизированных собак в ранние и отдаленные сроки постренимационного периода/ Лаптев О.В., Идрисова Л.Т. и др.// Материалы 61-й научной конференции студентов и молодых ученых Баш. гос. мед. института. Уфа, 1996. С. 4 -5.
4. Особенности ЭКГ у сенсбилизированных собак в ранние и отдаленные сроки постренимационного периода/ Лаптев О.В., Идрисова Л.Т., Чижиков А.В. и др.// Материалы 61-й научной конференции студентов и молодых ученых Баш. гос. мед. института. Уфа, 1996. С. 6.
5. Микроциркуляторные изменения в сетчатке глаза сенсбилизированных собак после перенесенной кровопотери/ Чижиков А.В., Александров М.А., Лаптев О.В. и др. // Материалы 62-й научной конференции студентов и молодых ученых посвященной 50-летию студенческого научного общества БГМУ. Уфа, 1997. С 32.
6. Микроциркуляторные изменения мягкой мозговой оболочки в динамике постренимационного периода сенсбилизированных собак/ Лаптев О.В.,

- Александров М.А., Чижиков А.В./ Материалы 62-й научной конференции студентов и молодых ученых посвященной 50-летию студенческого научного общества БГМУ. Уфа, 1997. С 33.
7. Диагностика гемодинамических расстройств головного мозга по состоянию микроциркуляции глазного яблока в постреанимационном периоде/ Лаптев О.В., Александров М.А., Чижиков А.В. // Здравоохранение Башкортостана. Уфа, 2000. №2. С. 32-33.
 8. Показатели вариационной пульсометрии у животных с измененной реактивностью в постреанимационном периоде/ Хуснутдинова И.Р., Александров М.А., Лаптев О.В. и др.// В кн. «Вопросы теоретической и практической медицины» (Материалы 60-й Республиканской научной конференции студентов и молодых ученых БГМУ). Уфа, 2001. С. 38.
 9. Влияние столбнячного, дифтерийного и стафилококкового анатоксинов на состояние миокарда собак в динамике умирания, оживления и постреанимационного периода/ Еникеев Д.А., Александров М.А., Чижиков А.В., Лаптев О.В.// В кн. « Актуальные проблемы комбустиологии. реаниматологии и экстремальной медицины (материалы Всероссийского симпозиума с межд. участием памяти проф. Н.И. Атясова 11-12 окт. 2001г.) Саранск, 2001. С 186-187.
 10. Морфологические изменения нейронов головного мозга и сетчатки глаза в постреанимационном периоде/ Лаптев О.В., Александров М.А., Чижиков А.В., Еникеев Д.А.// Морфология. С-Пб., 2002, «Эскулап», т. 121, № 2-3. С.116.
 11. Ультраструктурные нарушения микрососудов при аноксии, вызванной смертельной кровопотерей/ Еникеев Д.А., Нургалева Е.А., Александров М.А., Лаптев О.В.// Медицинский академический журнал, 2003, т. № 3, приложение 4 «Механизмы типовых патологических процессов» (Мат. науч. конф., посвящ. 150-летию со дня рождения П.М. Альбицкого). С-Пб., 2003. С. 128-129.
 13. Влияние измененной иммунологической реактивности организма на течение постреанимационного периода в эксперименте/ Еникеев Д.А., Нургалева Е.А., Лаптев О.В., Александров М.А. // В кн. «Основные общепатологические и клинические закономерности развития критических, терминальных и постреанимационных состояний. Принципы их коррекции». М. 2003. С 36-41.
 14. Патоморфологические параллели микроциркуляторных нарушений головного мозга и сетчатки глаза в постреанимационном периоде / Еникеев Д.А., Идрисова Л.Т., Нургалева Е.А., Байбурина Г.А., Лаптев О.В.// Здравоохранение Башкортостана. Уфа, 2006. №2. С. 29-30.
 15. Морфофункциональные изменения в головном мозге и сетчатке глаза в постреанимационном периоде/ Еникеев Д.А., Идрисова Л.Т., Нургалева Е.А., Самигуллина А.Ф., Лаптев О.В. // Общая реаниматология, 2008. Том IV. №1. С. 21-25.
 16. Микроциркуляторные нарушения как один из ведущих механизмов в генезе постреанимационных расстройств функций зрительного анализатора /Еникеев Д.А., Нургалева Е.А., Лаптев О.В. и др. // Морфологические ведомости, 2008. - №1-2. С. 46-49.

ЛАПТЕВ ОЛЕГ ВЯЧЕСЛАВОВИЧ

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ СОСТОЯНИЯ
КРОВΟΣНАБЖЕНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА И СОСУДОВ ГЛАЗНОГО
ЯБЛОКА В СРАВНИТЕЛЬНОМ АСПЕКТЕ
В ПОСТРЕАНИМАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ

Автореферат
диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук
14.00.16. патологическая физиология
