

УДК 616.831-001-06:616.127-007.17

© С.В. Зябліцев, С.Я. Коровка, П.А. Чернобривцев, 2012.

## МЕХАНІЗМИ ФОРМУВАННЯ ПОСТТРАВМАТИЧНОЇ МІОКАРДИОДИСТРОФІЇ ПРИ ЧЕРЕПНО-МОЗКОВІЙ ТРАВМІ

**С.В. Зябліцев, С.Я. Коровка, П.А. Чернобривцев**

*Донецький національний медичний університет ім. М. Горького*

**THE POSTTRAUMATIC MYOCARDIODYSTROPHY FORMATION MECHANISM SAT THE BRAIN INJURY  
S.V. Ziablitsev, S.Ya. Korovka, P.A. Chernobrivtsev**

### SUMMARY

It has been experimentally shown that a heavy brain injury leads to formation of posttraumatic myocardiodystrophy. That process began on the third day, and was accompanied by a progressing hyperfermentemia and an increase of the blood troponin I content. The hypoxia, endogenous intoxication and inflammatory reaction were mechanisms that led to formation of posttraumatic myocardiodystrophy.

### МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОЙ МИОКАРДИОДИСТРОФИИ ПРИ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЕ

**С.В. Зяблицев, С.Я. Коровка, П.А. Чернобривцев**

### РЕЗЮМЕ

В эксперименте показано, что тяжёлая черепно-мозговая травма приводит к формированию посттравматической миокардиодистрофии. Этот процесс начинался на третьи сутки, и сопровождался прогрессирующей гиперферментемией и увеличением содержания в крови тропонина I. Механизмами, которые приводили к формированию посттравматической миокардиодистрофии, были системные гипоксия, эндогенная интоксикация и воспалительная реакция.

**Ключові слова:** черепно-мозкова травма, посттравматична міокардіодистрофія, тропонін I.

Посттравматична міокардіодистрофія (ПМ) розвивається внаслідок системних розладів гомеостазу в кінці гострого – на початку раннього посттравматичного періоду (на 2-у – 3-ю добу) при травматичній хворобі різного походження [1,2,6]. Гіпоксія, що у цей період має змішаний характер, поряд із системною інтоксикацією, може спричиняти розвиток ушкодження міокардіоцитів [2]. Істотну роль грає й розлад нейроендокринної регуляції [4,7].

Як нами було раніше показано [5], при експериментальній черепно-мозковій травмі (ЧМТ) мав місце стадійний патохімічний каскад, який виявлявся у розвитку синдромів ендогенної інтоксикації, гормональної дисрегуляції, тканинної та системної гіпоксії. Отже метою даного дослідження було з'ясування наявності ПМ при ЧМТ та можливих механізмів розвитку цього патологічного процесу.

Для з'ясування механізмів формування ПМ серед інших біохімічних показників було обрано саме маркери ушкодження міокарду: активність кардіоспецифічних ферментів – лактатдегідрогенази (ЛДГ) і креатинкінази-МВ (КК-МВ), а також вміст у крові специфічного показника ушкодження кардіоміоцитів – тропоніну I [8]. Різке підвищення активності ЛДГ у сироватці крові є характерним при ішемічних або гіпоксичних ураженнях серця, а ступінь наростання показника відповідає ступеню ушкодження міокарда. Більш специфічним маркером ушкодження міокарда вважають активність КК-МВ [8]. Підвищення її

активності добре корелює з розміром зони ушкодження міокарда та вважається досить чутливим тестом діагностики інфаркту міокарда. Іншим специфічним маркером ушкодження кардіоміоцитів є регуляторний глобулярний білок тропонін [8]. Серцева ізоформатропоніну I була виявлена тільки в кардіоміоцитах, що говорить про її абсолютну кардіоспецифічність. При ішемічному, токсичному або якому-небудь іншому ушкодженні клітин міокарда тропоніновий комплекс розпадається, і молекули тропоніну I потрапляють у кров.

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Експериментальне дослідження виконане на 105 білих безпородних щурах-самцях масою 200±10 гр. ЧМТ наносили одним ударом по склепінню черепа вантажем, що вільно падав, за методикою В.М. Сельського, 2008 [3]. Енергія удару складала 0,52 Дж, летальність за перші 5 діб після травми – 84%. Підготовка тварин до експериментів, знеболення і виведення з експерименту здійснювали відповідно до Європейської Конвенції по захисту хребетних тварин, використовуваних для дослідницьких і інших наукових цілей (Страсбург, 1986). Контрольну групу склали 15 хібнооперованих тварин. Наступне розкриття головного мозку дозволило встановити, що у тварин мала місце закрита ЧМТ середньо-тяжкого ступеня тяжкості з наявністю розтрощення кори тім'яних і скроневих часток (у зоні удару) і основи лобових і скроневих часток (у зоні протиудару). У сироватці декапи-

таційної крові, яку збирали через 3, 24, 48, 72 години та через 5 днів після травми фотометричним методом з використанням хімічних реактивів виробництва фірми "LaChema" (Чехія, Брно) досліджували активність ферментів – ЛДГ, КК-МВ, аспартатамінотрансферази (АсАТ) та аланінамінотрансферази (АлАТ) та вміст лактату циркулюючих імунних комплексів (ЦІК). Визначення маркерів ендогенної інтоксикації (МСМ) проводили на спектрофотометрі SPECORD-200 (Німеччина) за спектром поглинання світла кислотнорозчинної фракції сироватки в діапазоні 238-280 нм. Розраховували загальний показник накопичення у крові МСМ – величини площі під спектральною кривою оптичного поглинання проби в

ділянці 238-300 нм (S). Вміст тропоніну I визначали імуноферментним методом з використанням наборів реактивів фірми DiagnosticAutomation, Inc. (США), з реєстрацією результатів вимірювання оптичної щільності на ридері PR2100 ("SanofiDiagnostic-Pasteur", Франція). Отримані дані були піддані статистичній обробці з використанням методу множинних порівнянь в програмі статистичного аналізу StatPlus-2009 (AnalystSoftInc.).

#### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Динаміка маркерів посттравматичного ушкодження серця при експериментальній ЧМТ подана в таблиці 1.

Таблиця 1

Динаміка вмісту в крові маркерів посттравматичного ушкодження серця, М±m/

Показник	Контроль	Час після травми				
		3 години	24 години	48 годин	72 години	5 днів
ЛДГ, МЕ/л	256,2± 26,8	260,5± 23,8	275,8± 22,6	326,3± 29,7	376,6± 30,5 *	415,3± 35,7 *
КК-МВ, МЕ/л	10,21± 0,35	12,57± 1,09	17,23± 1,68 *	43,27± 3,53 *	62,54± 5,74 *	67,38± 4,02 *
Тропонін I, нг/мл	0,25± 0,01	0,80± 0,06	1,56± 0,10 *	2,16± 0,25 *	8,46± 0,78 *	10,35± 1,52 *

Примітка.\*- $p < 0,05$  при порівнянні середніх величин з показниками контрольної групи.

Як свідчать ці дані, у посттравматичному періоді відбувалося підвищення активності ЛДГ, що досягло статистично значущого рівня тільки через 72 години й 5 днів після травми (відповідно в 1,5 рази й 1,6 рази;  $p < 0,05$  в обох випадках). Відповідно можна припустити, що ушкодження клітин і, зокрема, міокарда розвивалося вже через три доби після травми.

Раніше нами було показано [2,5], що в посттравматичному періоді відзначене більш ніж дворазове

підвищення рівня у сироватці крові лактату, починаючи з 24-48 годин після травми. Активність ЛДГ, що каталізує оборотне перетворення молочної кислоти в пірвіноградну, збільшувалася на одну добу пізніше (рис. 1). Відповідно можна припустити, що при ЧМТ нагромадження лактату зумовлювало компенсаторне зростання активності ЛДГ. У свою чергу, накопичення у крові лактату свідчило про формування системної гіпоксії з 2-ої доби після ЧМТ.

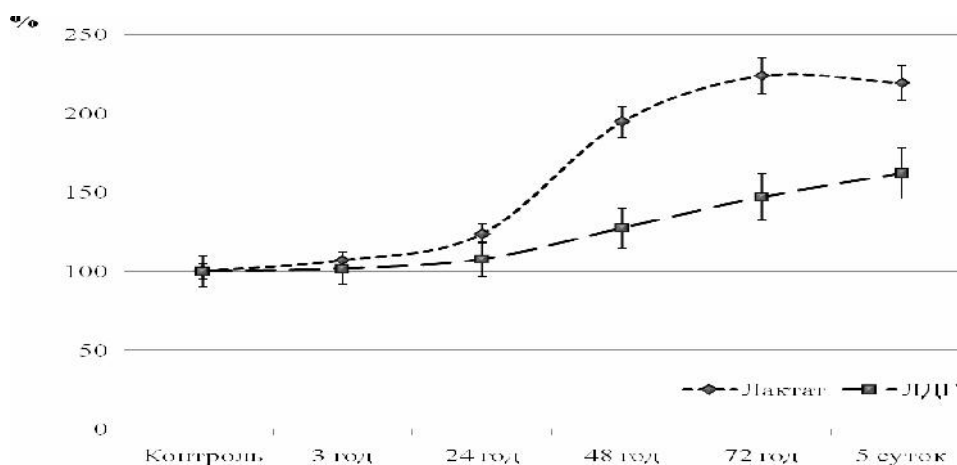


Рис.1. Динаміка вмісту лактату й активності ЛДГ (всі показники виражені у % від контрольного рівня).

Як впливає з таблиці 1, вже через добу після травми відзначене статистично вірогідне підвищення активності КК-МВ у 1,7 рази ( $p < 0,05$ ). Через 48 годин після травми активність ферменту продовжувала наростати й перевищувала контрольний рівень в 4,2 рази, а через 72 години й 5 днів після травми – у 6,1 рази й 6,6 рази, відповідно ( $p < 0,05$  у всіх випадках). Така динаміка показала наростання ушкодження міокарда, що починалося через добу після травми й надалі прогресувало.

Аналіз динаміки активності трансаміназ (АлАТ і АсАТ) у посттравматичному періоді (рис. 2) показав, що активність цих ферментів різко збільшувалася вже через 3 години після травми, а активність АсАТ – істотно зростала. Прогресуюче зростання активності

самого цього ферменту відбивало формування серцевої недостатності, що з'являлася в результаті розвитку синдрому ендогенної інтоксикації та системній гіпоксії на пізніх термінах [2,6].

Крім того, як впливає з рисунка 2, починаючи із другої доби після травми різко збільшувалася й надалі продовжувала наростати активність КК-МВ, при тому, що активність трансаміназ через 5 днів після травми навіть трохи знижувалася. Це вказувало на те, що в пізньому періоді (5-а доба після травми) відбувався розвиток ушкодження міокарда, оскільки темп приросту КК-МВ істотно на цей термін випереджав приріст активності трансаміназ. Очевидно, дійсно в пізній термін формувалося ушкодження міокарда за типом ПМ.

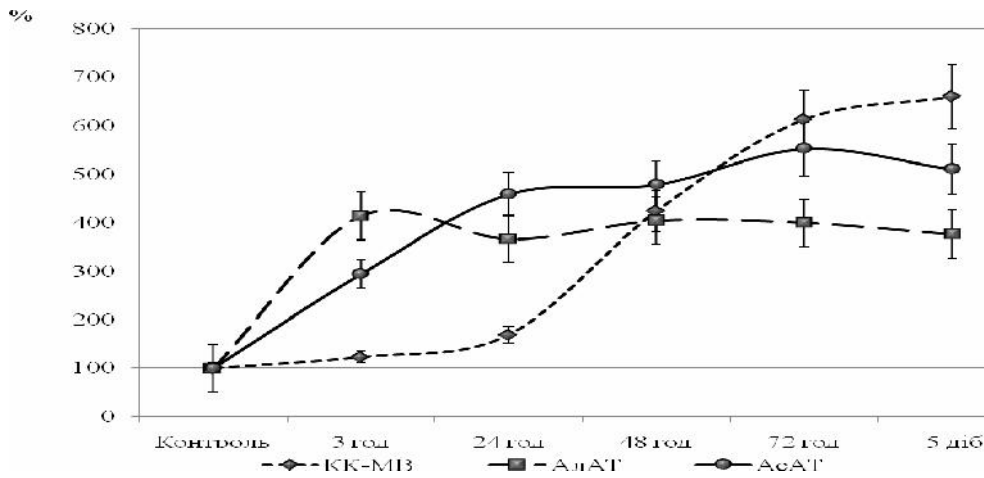


Рис.2. Динаміка активності ферментів: КК-МВ, АлАТ і АсАТ (всі показники виражені у % від контрольного рівня).

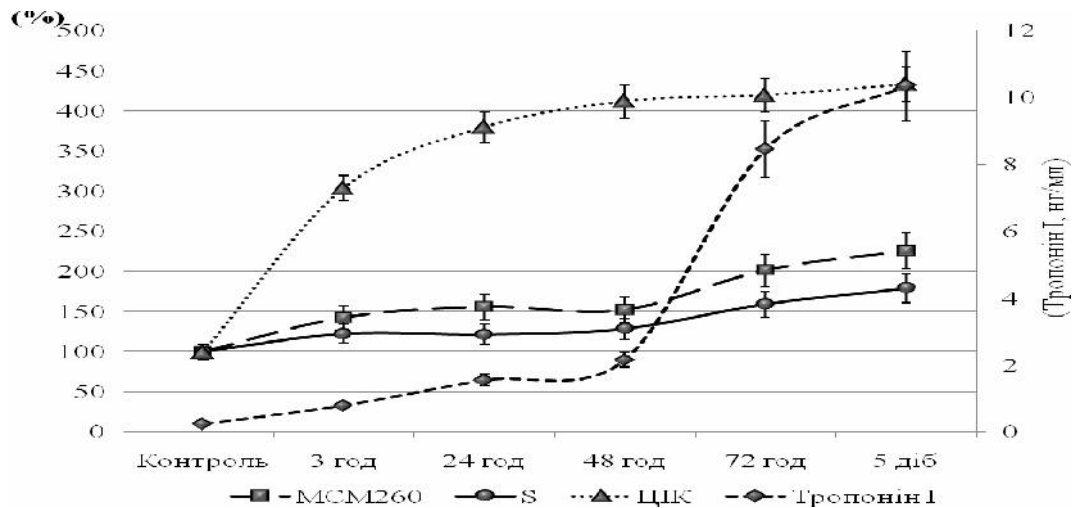


Рис.3. Динаміка вмісту тропоніну I (нг/мл; подано по правій осі), а також вмісту МСМ<sub>260</sub>; величини площі під спектральною кривою оптичного поглинання проби в ділянці 238-300 нм (S) і вмісту ЦІК (наведено у % від контрольного рівня, що прийнятий за 100 %).

Вміст у крові тропоніну I у посттравматичному періоді істотно й прогресивно наростає (див. табл. 1). Це остаточно підтвердило формування ушкодження міокарда, причому лавиноподібне (в 34-41 раз)

збільшення вмісту тропоніну I припадало саме на терміни 72 години – 5 днів після травми, що дозволило визначити цей термін як ключовий для формування ПМ.

У цьому плані виникало питання про те, що ж було причинами розвитку ПМ при ЧМТ. На наш погляд, основна причина полягала в патологічній дії ендогенних токсинів, які на цей термін у надлишкових кількостях накопичувалися в організмі. Це ілюструє рисунок 3, на якому видно, що навіть первинне (в 1-у – 2-у добу після травми) збільшення вмісту в крові МСМ (маркери інтоксикації) супроводжувалося вираженим багаторазовим приростом тропоніну I, що прямо вказувало на прогресування ушкодження міокардіоцитів.

У свою чергу, дія ендотоксинів спрямована на активацію системного запалення, як явища, цілком властивого ЧМТ [9]. Це підтверджують дані щодо динаміки у крові ЦІК (рис. 3), які належать до системних ознак запалення.

#### ВИСНОВКИ

Таким чином, про ушкодження міокарда, особливо через 72 години – 5 діб після ЧМТ однозначно свідчило прогресуюче зростання активності АсАТ, ЛДГ, КК-МВ і вмісту в крові тропоніну I, що дозволило визначити цей термін як ключовий для формування ПМ. Механізмами, які призводили до формування ПМ можна враховувати зростання системної гіпоксії (накопичення у крові лактату), системну ендогенну інтоксикацію (накопичення у крові МСМ) та системну запальну реакцію (накопичення у крові ЦІК).

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Борисенко А.П. Поражение сердца при травматической болезни / А.П. Борисенко. – М.: Медицина, 1990. – 191 с.
2. Гипоксическое повреждение миокарда в остром периоде травматической болезни (тези) /

В.Н. Ельский, С.В. Зяблицев, С.В. Пищулина [и др.] // Патогенез. – Т. 6, № 3. – 2008. – С. 59.

3. Ельский В.Н. Моделирование черепно-мозговой травмы / В.Н.Ельский, С.В. Зяблицев. – Донецк: Изд-во «Новый мир», 2008. – 140 с.

4. Ельский В.Н. Нейрогормональные регуляторные механизмы причерепно-мозговой травмы / В.Н. Ельский, С.В. Зяблицев. – Донецк: Изд-во «Новый мир», 2008. – 240 с.

5. Коровка С.Я. Стадійність розвитку патохімічних каскадів при синдромі ендогенної інтоксикації в ранньому періоді травматичної хвороби головного мозку / С.Я. Коровка, С.В. Зяблицев // Таврический медико-биологический вестник. – 2012. – Т. 15, № 3, ч. 2 (59). – С. 342.

6. Патогенетические особенности первого периода травматической болезни при острой сердечной недостаточности / Е.К. Гуманенко, Н.С. Немченко, Э.В. Пашковский [и др.] // Хирургия поврежденных. – 2005. – Т.164, №4. – С. 44-48.

7. Acute serum hormone levels: characterization and prognosis after severe traumatic brain injury / A.K. Wagner, E.H. McCullough, C. Niyonkuru [et al.] // JNeurotrauma. – 2011. – Vol. 28(6). – P. 871-888.

8. Combined analyses of creatine kinase MB, cardiac troponin I and myoglobin in pericardial and cerebrospinal fluids to investigate myocardial and skeletal muscle injury in medicolegal autopsy cases / Q. Wang, T. Michiue, T. Ishikawa [etal.] // Leg. Med. (Tokyo). – 2011. – Vol. 13 (5). – P.226–232.

9. Kelley B. J. Neuroinflammatory responses after experimental diffuse traumatic brain injury / B. J. Kelley, J. Lifshitz, J. T. Povlishock // J NeuropatholExp Neurol. – 2007. – Vol. 66(11). – P. 989-1001.