

Дзюман Анна Николаевна

**МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ УШКА  
ПРАВОГО ПРЕДСЕРДИЯ У ДЕТЕЙ С КАРДИОХИРУРГИЧЕСКОЙ  
ПАТОЛОГИЕЙ ПОСЛЕ ПРОВЕДЕНИЯ МОДИФИЦИРОВАННОЙ  
УЛЬТРАФИЛЬТРАЦИИ**

03.00.25 – гистология, цитология, клеточная биология

14.00.06 - кардиология

**А в т о р е ф е р а т**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Томск – 2002

Работа выполнена в Сибирском государственном медицинском университете и Научно-исследовательском институте кардиологии Томского научного центра СО РАМН

Научный руководитель:

доктор медицинских наук,

профессор

Суходоло И.В.

Научный консультант:

доктор медицинских наук,

профессор

Шипулин В.М.

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук,

профессор

Пуликов А.С.

кандидат медицинских наук

Потапов А.В.

Ведущая организация: Научно-исследовательский институт патологии кровообращения МЗ РФ (г. Новосибирск).

Защита состоится « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2002 г. в \_\_\_\_ ч. на заседании диссертационного совета Д 208.096.03 в Сибирском государственном медицинском университете по адресу: 634050, г. Томск, Московский тракт, 2.

С диссертацией можно ознакомиться в научно-медицинской библиотеке Сибирского государственного медицинского университета (634050, г. Томск, пр. Ленина, 107).

Автореферат разослан « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2002г.

Ученый секретарь диссертационного совета,

кандидат медицинских наук, доцент

Герасимов А.В.

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность проблемы

Одной из важнейших проблем современной детской кардиологии является лечение (прежде всего хирургическая коррекция) врожденных пороков сердца (ВПС). Врожденные пороки сердца встречаются приблизительно у 1% обследованных новорожденных. Без оперативного лечения около 40% детей с врожденными пороками сердца умирают до 3-х летнего возраста (ВОЗ, 1994). Хирургическая коррекция резко снижает уровень смертности детей с врожденными пороками сердца. Оперативное вмешательство подобного плана проводится с применением искусственного кровообращения. Одним из осложнений искусственного кровообращения у детей является повышение капиллярной проницаемости во внутренних органах (Jonas R.A. et al., 1996, Elliot M.J et al., 1994, Kirklin J.K. et al., 1987, Kirklin J.W., Blackstone E.H., 1986). Повышение капиллярной проницаемости в сочетании с гидрофильностью тканей детского организма вызывает тканевые отеки, приводящие к серьезным органным повреждениям, значительно увеличивающим послеоперационную смертность (Мерунко А.А. с соавт., 1997, Григорьянц Р.Г. с соавт., 1997; Любомудров В.Г. с соавт., 1997; Ярустовский М.Б. с соавт., 1997; Magilligen D.J., Oyama Ch., 1984, Williams G.D. et al., 1997; Winton T.L. et al., 1981).

Меры, предпринимаемые для лечения и профилактики "отечного" синдрома (медикаментозная стимуляция диуреза, плазмаферез, перитонеальный диализ и метод Cell Saver), возникающего на фоне искусственного кровообращения, не всегда эффективны. Перспективным в данном направлении является использование процедуры модифицированной ультрафильтрации крови пациента, предложенной в 1991 году S.K. Naik и M.J. Elliott. Принцип данного метода заключается в процессе конвекции, при котором жидкость пропускают сквозь пористую мембрану, где за счет трансмембранной разницы давлений отфильтровываются соединения с молекулярной массой больше чем размер пор мембраны (Naik S.K., Knight A., Elliott M.J., 1991). После проведения в интраоперационном периоде процедуры модифицированной ультрафильтрации, наблюдаются выраженные положительные клинические эффекты: нормализуется системное артериальное давление, уменьшается частота возникновения в послеоперационном периоде нарушений ритма сердечной деятельности и сердечной слабости, уменьшается интенсивность отёчного синдрома (Мерунко А.А. с соавт., 1997 – 2000, Davies P.S. et al., 1988, Elliott M.J., 1993, Lukaski H.C. et al., 1986., Maehara T. et al., 1991., Mitchel I.M et al., 1995, Novak I. et al., 1991). Вместе с тем, предполагаемые механизмы развития положительных клинических эффектов модифицированной ультрафильтрации изучены мало. В связи с этим представляется интересным изучение морфологических и функциональных изменений сердечной мышцы на фоне модифицированной ультрафильтрации, а также механизмов положительного воздействия модифицированной ультрафильтрации на тканевом и клеточном уровнях.

**Цель работы** - выявить и изучить клеточное и тканевое воздействие модифицированной ультрафильтрации на миокард ушка правого предсердия детей с врожденными пороками сердца.

В связи с этим были поставлены следующие **задачи**:

1. Изучить гистологическое строение миокарда ушка правого предсердия у детей с врожденными пороками сердца до подключения аппарата искусственного кровообращения, во время искусственного кровообращения и после проведения процедуры модифицированной ультрафильтрации.

2. Изучить активность некоторых внутриклеточных ферментов кардиомиоцитов и эндотелиоцитов капилляров, характеризующие метаболические процессы в миокарде ушка правого предсердия у детей с врожденными пороками сердца до подключения аппарата искусственного кровообращения, во время искусственного кровообращения и после проведения процедуры модифицированной ультрафильтрации.

3. Изучить ультраструктуру кардиомиоцитов и капилляров в миокарде ушка правого предсердия у детей с врожденными пороками сердца до подключения аппарата искусственного кровообращения, во время искусственного кровообращения и после проведения процедуры модифицированной ультрафильтрации.

4. Оценить эффективность интраоперационного применения модифицированной ультрафильтрации во время хирургической коррекции у детей с врожденными пороками сердца в условиях искусственного кровообращения на тканевом и клеточном уровнях.

### **Научная новизна**

Впервые было проведено комплексное морфологическое исследование миокарда детей с врожденными пороками сердца во время оперативного вмешательства по поводу последних, до и после применения искусственного кровообращения, и после модифицированной ультрафильтрации. Получены новые данные о механизмах развития осложнений, связанных с интраоперационным применением искусственного кровообращения. Так же получены новые сведения об организации и метаболизме миокарда у детей при различных врожденных пороках сердца до и после применения искусственного кровообращения, и после модифицированной ультрафильтрации.

Впервые было показано, что проведение в интраоперационном периоде процедуры модифицированной ультрафильтрации крови у детей с врожденными пороками сердца является эффективным средством лечения возникающего во время искусственного кровообращения отека миокарда на тканевом и клеточном уровнях, а также препятствует реперфузионному повреждению миокарда. Процедура модифицированной ультрафильтрации способствует раннему восстановлению поврежденного сократительного аппарата кардиомиоцитов, устраняет отек энергопродуцирующих систем кардиомиоцитов. Применение модифицированной ультрафильтрации останавливает падение в кардиомиоцитах активности ферментов и меняет в миокарде соотношение кардиомиоцитов с разной ферментативной активностью в сторону уменьшения клеток с низкой активностью ферментов.

### **Практическая значимость работы**

Практическое внедрение процедуры модифицированной ультрафильтрации осуществлено в отделе сердечно – сосудистой хирургии НИИ кардиологии ТНЦ СО РАМН. Это позволило улучшить исходы оперативного лечения у детей с кардиохирургической патологией. Полученные данные позволяют рекомендовать использование метода модифицированной ультрафильтрации, являющейся эффективным методом профилактики и лечения «отечного синдрома» у детей с врожденными пороками сердца во время кардиохирургических вмешательств. Результаты работы существенно дополняют представления о морфофункциональном состоянии миокарда у детей с врожденными пороками сердца, о реакции миокарда на факторы, возникающие во время хирургической коррекции порока в условиях искусственного кровообращения и фармако-холодовой кардиopleгии. Результаты исследования используются в учебном процессе на кафедре морфологии и общей патологии СГМУ.

### **Внедрение результатов исследования**

Результаты исследования внедрены в практическую деятельность и работу отдела сердечно-сосудистой хирургии НИИ кардиологии ТНЦ СО РАМН, а также в учебно-педагогический процесс на кафедре морфологии и общей патологии СГМУ.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Операции по поводу коррекции врожденных пороков сердца в условиях искусственного кровообращения и фармако-холодовой кардиopleгии у детей приводят к усугублению существующих и развитию ишемических повреждений миокарда, обусловленных накоплением жидкости и развитием отека в строме и паренхиме миокарда.

2. Процедура модифицированной ультрафильтрации крови у детей в раннем постперфузионном периоде в большей мере уменьшает отек интерстициальной ткани миокарда, в меньшей - кардиомиоцитов.

3. Уменьшение общего отека миокарда предсердий в результате применения модифицированной ультрафильтрации крови у детей является основным механизмом, который способствует восстановлению ультраструктуры кардиомиоцитов, поврежденной во время проведения искусственного кровообращения. В первую очередь признаки восстановления наблюдаются в сократительном аппарате кардиомиоцитов.

4. Применение модифицированной ультрафильтрации крови у детей в раннем постперфузионном периоде препятствует развитию реперфузионного повреждения миокарда.

### **Апробация работы**

Основные положения работы доложены и обсуждены:

-на Второй ежегодной научной сессии Научного центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева с Всероссийской конференцией молодых ученых в г. Москве (1998г.);

-на Четвертом Всероссийском съезде сердечно-сосудистых хирургов в г. Москве (1998 г.);

-на Четвертом съезде морфологов России, г. Ижевск (1999г.).

### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 8 печатных работ.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 172 страницах машинописного текста, содержит 12 таблиц и иллюстрирована 3 схемами, 5 гистограммами и 38 микрофотографиями. Состоит из введения, обзора литературы, трех глав собственных исследований, обсуждения результатов исследования, выводов, приложения и списка цитируемой литературы. Список литературы включает 312 источников.

## **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Объектом исследования являлись биоптаты ушка правого предсердия. Биоптаты были взяты у 31 ребёнка в возрасте от 1 года до 12 лет с разными формами ВПС и хронической недостаточностью кровообращения I степени без выраженной легочной гипертензии. Взятие биопсийного материала проводил старший научный сотрудник А.А. Мерунко во время операций в отделе сердечно-сосудистой хирургии (зав. отделом профессор В.М. Шипулин) НИИ кардиологии ТНЦ СО РАМН. Данные о количестве пациентов с различными вариантами пороков представлены в таблице 1. Всем больным детям было проведено хирургическое лечение ВПС. Все операции выполняли в условиях искусственного кровообращения и фармакологической холодной кардиopleгии раствором госпиталя St. Thomas. В ходе операции были использованы стандартные методики анестезиологического пособия и одинаковые условия проведения искусственного кровообращения. Длительность ишемии миокарда составила  $43,16 \pm 27,35$  минут, длительность ИК равнялась  $61,05 \pm 24,75$  минут, объемная скорость перфузии была на уровне  $2628,95 \pm 552,59$  мл/мин, первичный объем заполнения АИК равнялся  $1360,53 \pm 351,62$  мл, минимальная температура в пищеводе -  $29,21 \pm 2,15$  (°C), минимальный гематокрит составлял  $24,22 \pm 2,04$  (%). ИК проводилось с использованием аппаратов фирм Jostra (Германия) и Gambro (Швеция) и одноразовых перфузионных систем с мембранными оксигенаторами фирм Baxter (США) и Dideco (Италия).

Модифицированную ультрафильтрацию крови проводили во время выполнения основного этапа операции и в раннем постперфузионном периоде после остановки АИК. Использовали ультрафильтры Bentley NemoCon фирмы «Baxter» (США) и Nemosor НРН фирмы «Minntech» (США) с объемом заполнения от 70 мл, площадью фильтрующей поверхности  $1,06 \text{ м}^2$  и диаметром пор 65 тыс. Даль-

тон. В исследовании применялись следующие параметры модифицированной ультрафильтрации: скорость ультрафильтрации равнялась  $114,34 \pm 23,54$  (мл/мин), продолжительность ультрафильтрации составляла  $22,68 \pm 5,41$  (мин), объем полученного ультрафильтрата был равен  $1375,67 \pm 467,49$  (мл), а давление в левом предсердии  $10,48 \pm 5,85$  (мм ртутного столба).

Таблица 1.

## Нозологические формы пороков у детей в исследовании.

Название ВПС	Количество детей
Атриовентрикулярная коммуникация + открытый артериальный проток	1
Аномальный дренаж легочных вен	3
Атрезия трикуспидального клапана	1
Дефект межжелудочковой перегородки	2
Дефект межжелудочковой перегородки + открытый артериальный проток	1
Дефект межпредсердной перегородки	13
Дефект межпредсердной перегородки + аномальный дренаж легочных вен	1
Дефект межпредсердной перегородки + дефект межжелудочковой перегородки + открытый артериальный проток	1
Дефект межпредсердной перегородки + стеноз легочной артерии	1
Полная форма атриовентрикулярной коммуникации	2
Стеноз легочной артерии	1
Тетрада Фалло	4
Итого	31

Взятие материала проводилось во время хирургической коррекции порока. Брали биоптат ушка правого предсердия до подключения аппарата искусственного кровообращения (АИК), после коррекции порока в условиях ИК, затем после отключения АИК и проведения МУФ. Таким образом, у каждого ребенка были взяты 3 биоптата, что позволило сформировать, соответственно, 3 группы сравнения.

Первую группу сравнения составили биоптаты ушка правого предсердия детей с разными формами ВПС, взятые до подключения АИК на этапе канюляции полых вен. Во вторую группу сравнения вошли биоптаты ушка правого предсердия детей с разными формами ВПС, полученные на основном этапе опе-

ративной коррекции ВПС при длительности искусственного кровообращения  $104,0 \pm 54,7$  минут и длительности окклюзии аорты  $68,4 \pm 43,5$  минут. Третью группу сравнения составили биоптаты ушка правого предсердия детей с разными формами ВПС, взятые после окончания основного этапа операции, отключения аппарата искусственного кровообращения и после проведения в течение  $22,68 \pm 5,41$  минут процедуры модифицированной ультрафильтрации. Для характеристики исходного состояния миокарда у детей с ВПС биоптаты I группы сравнивали с аутоптатами того же отдела сердца, взятыми у 3 детей без сердечно – сосудистой патологии, погибших в результате острой травмы.

Модифицированная ультрафильтрация проводилась по оригинальной схеме, разработанной в отделе сердечно-сосудистой хирургии НИИ кардиологии ТНЦ СО РАМН. По этой схеме МУФ крови начинали после остановки аппарата искусственного кровообращения (АИК). Ультрафильтр помещали в контур АИК до начала ИК, при этом приточная магистраль ультрафильтра берет начало от артериальной линии АИК, и для неё использовали отдельный роликовый насос. Отводящая магистраль ультрафильтра впадает в канюлю нижней полой вены. Внешнюю полость ультрафильтра присоединяли к вакуумному насосу, создающему в ультрафильтре отрицательное давление равное  $-200,65 \pm 50,43$  см водного столба.

### **Методы исследования**

Для решения поставленных задач были использованы гистологические, гистохимические, электронно-микроскопические, морфометрические и статистические методы.

Гистологическая обработка исследуемого материала включала в себя фиксацию биоптатов в 10% растворе нейтрального формалина и заливку в парафин по Г.А. Меркулову (1969). Срезы толщиной 5-7 мкм готовил на санном микротоме МС-2.

Для дальнейшего гистологического исследования полученные срезы депарафинировали и «доводили до воды», а затем окрашивали гематоксилином Эрлиха и 0,1% водным раствором эозина по стандартной методике, по J.T. Lie с соавторами (1971) гематоксилином – основным фуксином – пикриновой кислотой. Соединительную ткань и коллагеновые волокна выявляли пикрофуксином по Ван Гизону и реактивом Маллори. Выявляли фибрин реактивом пикро-Маллори по Д.Д. Зербино с соавторами (1983). Ставили ШИК – реакцию по МакМанусу. Окрашенные срезы заключали в канадский бальзам. Для выявления ранних стадий структурных изменений в сократительном аппарате кардиомиоцитов использовали метод поляризационной микроскопии.

На окрашенных срезах проводили подсчет удельных объемов ( $V_v$ ) паренхимы (кардиомиоцитов), стромы (соединительной ткани), отека интерстициальной ткани в проходящем свете и участков контрактур и миоцитолитоза в поляризованном свете методом точечного счета при помощи окулярной тест-системы Г.Г. Автандилова на 100 точек.



Подсчет  $V_v$  контрактур, участков миоцитоллизиса кардиомиоцитов и отека интерстициальной ткани проводили в 10 случайных полях зрения каждого среза при  $280\times$ -кратном увеличении микроскопа. Вычисляли отношение удельных объемов паренхимы и стромы ( $V_{v \text{ паренхимы}} / V_{v \text{ стромы}}$ ).

За единичный объем принимали  $1 \text{ мм}^3$  ткани для исследования на светоптическом уровне и  $1 \text{ мкм}^3$  клетки для электронно-микроскопического исследования.

Для количественной характеристики состояния сосудов микроциркуляторного русла миокарда (артериол и капилляров) и их взаимоотношения с паренхимой вычисляли: индекс Керногана как отношение средней толщины стенки сосуда к радиусу его просвета; трофический индекс как отношение удельного объема капилляров к удельному объему кардиомиоцитов; диаметр зоны перикапиллярной диффузии как отношение диаметра капилляров к их удельному объему. Измерение толщины сосудистой стенки, диаметра и радиуса сосуда проводили на компьютере по микрофотографиям препаратов с учетом их увеличения при помощи программы Adobe PhotoShop 5,5.

Кроме этого на криостатных срезах выявляли активность окислительно-восстановительных ферментов - СДГ, ЛДГ; ферментов, ответственных за восстановление солей тетразолия - НАДН<sub>2</sub> - и НАДФН<sub>2</sub>-тетразолийредуктазы в кардиомиоцитах и ЩФ в эндотелии. Для проведения гистохимических реакций биоптаты замораживали и хранили в жидком азоте. Затем готовили криостатные срезы толщиной 10 мкм. Все манипуляции, связанные с замораживанием, хранением материала и приготовлением срезов в криостате выполняли с учетом рекомендаций Т.Б. Журавлевой и Р.А. Прочуханова (1978).

Активность СДГ, ЛДГ, НАДН<sub>2</sub>- и НАДФН<sub>2</sub>-тетразолий редуктазы выявляли тетразолиевыми методами по Lojda с соавторами (1982). Определение активности щелочной фосфатазы проводили методом одновременного азосочетания по M. Burstone в модификации Lojda. Активность ферментов оценивали цитофотометрически с помощью микроскопа ЛЮМАМ-3 и выражали в условных единицах оптической плотности.

Дополнительно гистохимически, суданом черным "В" по Лизону выявляли липиды, оценивали их наличие в саркоплазме кардиомиоцитов.

Для проведения электронно-микроскопического исследования биоптаты размером не более  $3 \text{ мм}^3$  фиксировали в 2,5% растворе глутарового альдегида на 0,2М какодилатном буфере с рН = 7,2 при температуре + 4 °С. Затем проводили постфиксацию в 1% растворе OsO<sub>4</sub> на холоде в течение 4-х часов. В дальнейшем дегидратировали биоптаты в этаноле восходящей концентрации, заливали в эпон-812. На ультратоме LKB – III (Швеция) готовили полутонкие и ультратонкие срезы. Полутонкие срезы окрашивали 1% раствором толуидинового синего и просматривали в световом микроскопе. Ультратонкие срезы контрастировали цитратом свинца и уранилацетатом и изучали их в электронном микроскопе JEM – 100 CX (Япония). Морфометрию ультраструктур проводили на негативных фотопластинках с начальным увеличением 3600 - 14000. Удельные объёмы ( $V_v$ ) ультраструктур подсчитывали с помощью тест-системы с 256 равноудалёнными точка-

ми по Г.Г. Автандилову (1990). Удельные поверхности ультраструктур ( $S_v$ ) вычисляли с помощью круговой тест-системы В.П. Невзорова (1979) для объектов, обладающих анизотропией с известной длиной окружности (тест-линии) по формуле:  $S_v = 2,22 \frac{Z}{L}$ ; где  $S_v$  – удельная поверхность ультраструктуры;  $Z$  – число пересечений контуров ультраструктуры с тестовой линией;  $L$  – длина тестовой линии.

Морфометрически проводили подсчет и вычисление тканевых и клеточных стереологических параметров - удельных объемов ( $V_v$ ) общего отека миокарда, участков миоцитолитизиса и контрактур. В ходе электронно-микроскопического исследования вычисляли удельные объемы ультраструктур кардиомиоцитов – ядра, митохондрий, миофибрилл, вакуолей, секреторных гранул – и участков миоцитолитизиса протофибрилл, внутрикардиомиоцитарных отложений фибрина. Также вычисляли удельную поверхность ( $S_v$ ) наружной мембраны митохондрий, миофибрилл, вакуолей, ядер и секреторных гранул, диаметр митохондрий, вакуолей, секреторных гранул. Рассчитывали поверхностно-объемные отношения указанных ультраструктур и отношение их индивидуальных удельных объемов к удельному объему миофибрилл. Результаты представляли в виде среднего значения ( $\bar{X}$ ) и ошибки среднего значения ( $x$ ). Для оценки характера распределения вариационного ряда полученных значений рассчитывали коэффициенты асимметрии ( $A$ ) и эксцесса ( $E$ ). Достоверность полученных данных проверяли с помощью непараметрического U-критерия Вилкоксона, Манна-Уитни.

Проводили вычисление средних значений ( $\bar{X}$ ) активности ЛДГ, СДГ, НАДН- и НАДФН-тетразолий-редуктаз, ЩФ и ошибку средних значений ( $x$ ). Достоверность полученных результатов проверяли с помощью непараметрического T-критерия Вилкоксона для связанных выборок Разницу значений в сравниваемых группах считали достоверной при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе исследования морфофункционального состояния миокарда предсердий удалось получить интересные результаты. Было установлено, что у детей с ВПС до подключения аппарата искусственного кровообращения (I группа сравнения) наблюдались исходные изменения миокарда в виде зернистой и вакуольной (гидропической) дистрофии и незначительного интерстициального отёка. Отмечались изменения в микроциркуляторном русле - запустевание артериол и капилляров, полнокровие венул; изменения в лимфатической системе миокарда проявлялись в виде расширения лимфатических сосудов. Все вышеуказанные изменения носили мелкоочаговый характер. В поляризованном свете наряду с неизменёнными участками наблюдали повреждённые участки, в которых преобладал контрактурный тип сокращения миофибрилл кардиомиоцитов. При этом чаще встречали контрактуры I-II степени, реже III степени, единичные участки миоцитолитизиса. До подключения аппарата искусственного кровообращения обращал на себя внимание полиморфизм ультраструктуры кардиомиоцитов. Наряду с

кардиомиоцитами нормального вида, встречали кардиомиоциты с изменённой структурой ядер и органелл. Ядра кардиомиоцитов имели выросты ядерной оболочки, наблюдалась компактизация (агрегация) хроматина в центре ядра и при мембранной зоне. В саркоплазме располагались набухшие митохондрии, которые имели почти однородный матрикс и уменьшенное количество крист. Размеры и форма митохондрий варьировали. Кроме того, в саркоплазме встречались единичные небольшие прозрачные вакуоли. Сократительный аппарат был представлен миофибриллами, в которых чётко были выражены Z-линии, а границы I и A-дисков “размыты”, что соответствовало контрактурным изменениям I степени. Миофибриллы в состоянии контрактур II - III степени встречали редко. В просвете капилляров располагались эритроциты. Сами капилляры находились в функционально активном состоянии.

Все вышеперечисленные изменения паренхимы миокарда носили диффузный мелкоочаговый характер. Полученные результаты согласуются с данными Архангельской Н.В., 1963, Часовских Г.Г и соавторов, 1973, Жуковой В.А., 1979, Красовской Л.В., 1986, Серова Р.А. и соавторов, 1997, Maron V.J. et al., 1979. Обнаруженные в биоптатах миокарда предсердий до подключения аппарата искусственного кровообращения мелкоочаговые изменения в виде вакуольной и зернистой дистрофии, контрактур кардиомиоцитов, по мнению большинства авторов, можно связать с нарушением внутрисердечной гемодинамики (Непомнящих Л.М. с соавт., 1972, Быков Э.Л., 1974, Сенчик К.Ю. с соавт., 1996, Racz L., Lazar L., 1972, Imura H. et al., 2001). Морфологические изменения в целом согласуются с клиническими данными при оценке исходной тяжести состояния больных. Таким образом, клинические симптомы поражения миокарда находят свое отражение в морфологических изменениях кардиомиоцитов.

После остановки кровообращения в кардиомиоцитах выявляются ишемические и аутолитические повреждения разной степени выраженности. Наблюдали ярко выраженный отёк интерстиция, набухание и разволокнение коллагеновых волокон соединительной ткани. Сами кардиомиоциты были набухшими и повсеместно утрачивали поперечную исчерченность. Ядра отдельных сердечных мышечных клеток выглядели пикнотичными. На ультраструктурном уровне максимальные изменения отмечались в митохондриях. Они резко набухали, вакуолизировались, их матрикс становился электронно-прозрачным, кристы разрушались. Увеличился удельный объем митохондрий. При этом практически полностью исчез гликоген, развился внутриклеточный отек. Как показали исследования Мерунко А.А., Пака В.А. (1997 - 2000), Kirklin J.W., Blackstone E.H. (1986), Maehara T., Novak I., Elliott M.J. (1992), Ungerleider R.M. (1998), вероятной причиной возникновения отека является нарушение осмотического давления между тканью и кровью в результате гемодилюции, что приводило к нарушению обмена воды и электролитов во время операции в условиях искусственного кровообращения.

В поляризованном свете, а также при электронно-микроскопическом исследовании наблюдали усиление повреждения сократительного аппарата кардиомиоцитов в виде статистически достоверного увеличения удельного объема уча-

стков миоцитолиза и контрактур кардиомиоцитов. Отмечали наличие контрактур всех степеней, однако преобладали контрактуры II-III степени. Увеличение удельного объема участков миоцитолиза сердечных миоцитов вероятно связано с тем, что при вакуольной дистрофии кардиомиоцитов их саркоплазма подвергается лизису, поэтому кардиомиоциты в световом микроскопе выглядят оптически пустыми, а в поляризованном свете в них выявляется ослабление анизотропии вплоть до полного исчезновения.

Было выявлено достоверное практически полное исчезновение гликогена, а также снижение активности СДГ, ЛДГ, НАДН<sub>2</sub>- и НАДФН<sub>2</sub> - тетразолийредуктаз в кардиомиоцитах и ЩФ в эндотелиоцитах по сравнению с этапом «до ИК» (рис. 1).

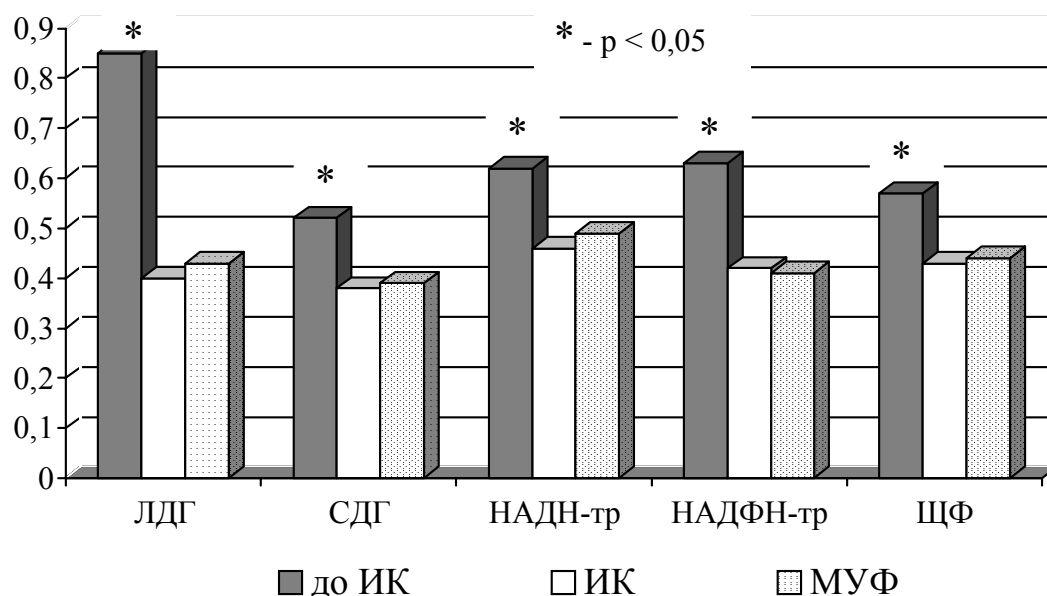


Рис. 1. Динамика активности ферментов в миокарде у детей во время коррекции ВПС.

Исчезновение гликогена из кардиомиоцитов при ишемии показано многими авторами (Часовских Г.Г. с соавт., 1973, Фролов В.А., 1995, Серов Р.А., 2001, Anaversa P., 1996) и связано с его распадом в связи с переходом с аэробного окисления на анаэробный гликолитический путь получения энергии, протекающий с большим потреблением гликогена и нарушением ресинтеза этого полисахарида в результате обменных сдвигов. При этом одновременно снижается активность ряда окислительно-восстановительных ферментов, в частности, СДГ (Gebhard M.M. et al., 1989, Freude V., Masters T., 1998). Снижение активности СДГ также связано с подавлением этого фермента молочной кислотой, которая накапливается в кардиомиоцитах в анаэробных условиях при ишемии миокарда (Ивашкевич А.А. с соавторами, 1990).

Установлено, что НАДН-тетразолийредуктаза является суммарным показателем активности ферментов энергетического обмена. При этом НАДФН-тетразолийредуктаза характеризует состояние энергообеспечения синтетических

процессов в эндоплазматической сети и цитоплазматическом матриксе (Журавлёва Т.Б., Прочуханов Р.А., 1978, Лойда З. с соавт., 1982). Поэтому угнетение активности этих ферментов характеризует подавление пластического, энергетического обменов. Поскольку щелочная фосфатаза является маркером транспортной функции эндотелия, то угнетение активности ЩФ следует расценивать как нарушение процессов транспорта через сосудистую стенку (Агеев А.К., 1969, Vane J.R. et al., 1990).

Оценивая влияние искусственного кровообращения на миокард ушка правого предсердия, следует отметить, что искусственное кровообращение вызывает в нем выраженные морфо-химические изменения, что проявляется дистрофией кардиомиоцитов и угнетением в них активности окислительно-восстановительных ферментов (Киселёва А.Ф. с соавт., 1986, Мищенко Е.Б. с соавт., 1991, Бокерия Л.А. с соавт., 1998, Jennings R.B., 1970, Gay W.A. et al., 1973).

Во время искусственного кровообращения по сравнению с предыдущим сроком, в ядрах кардиомиоцитов сильнее выражена примембранная агрегация (маргинальная компактизация) хроматина. Ядра сдавливались расположенными вокруг них органеллами и имели неправильную форму за счёт крупных выростов нуклеолеммы. В саркоплазме увеличивался удельный объем вакуолей. Вакуоли располагались под сарколеммой, между саркомерами по ходу саркоплазматического ретикулума (СПР) и около ядра, преимущественно около его полюсов. Была изменена структура и расположение митохондрий: они располагались крупными скоплениями в околядерной зоне и под сарколеммой. Митохондрии еще сильнее набухали. Встречались митохондрии в состоянии вакуолизации. Возрастал диаметр и удельный объем митохондрий. Усиление процессов набухания митохондрий, но сохранение при этом их поверхностно-объемного отношения, по мнению Непомнящих Л.М. с соавторами (1991), Фролова В.А., Пухляк В.П. (1989) является защитной реакцией, и, кроме того, отражает процесс функционального приспособления, связанного с нарушением проницаемости всех мембран кардиомиоцитов.

Сократительный аппарат кардиомиоцитов был представлен миофибриллами в состоянии контрактуры III степени, часть миофибрилл лизировались, что привело к уменьшению удельного объема и удельной поверхности миофибрилл, что является следствием деградации элементов сократительного аппарата кардиомиоцитов. Освободившийся объем кардиомиоцитов занимали митохондрии. Наряду с нормальными вставочными дисками присутствовали вставочные диски в состоянии диссоциации, и возле таких дисков наблюдался миоцитоллизис миофибрилл. Диссоциация вставочных дисков, то есть расширение пространств между мембранами вставочных дисков наблюдается в условиях гипоксии (Белоусова Т.А., 1971). Сарколемма приобретала выраженную складчатость, что выражалось в увеличении количества и размеров её выростов за счёт контрактур миофибрилл. Кроме рабочих кардиомиоцитов в миокарде ушка правого предсердия во время искусственного кровообращения встречали секреторные кардиомиоциты с расположенными около одного из полюсов их ядер электронно-плотными гомогенными гранулами.

Капилляры во время ИК запуседали или содержали 1-2 эритроцита. Эндотелиоциты формировали большое количество выростов, которыми обхватывали эритроциты. Цитоплазма эндотелиальных клеток содержала большое количество электронно-прозрачных микропиноцитозных везикул. Микровезикуляцию цитоплазмы эндотелиоцитов можно рассматривать как выражение защитной реакции, направленной на удаление излишней жидкости в кровоток (Шахламов В.А., 1982). Полагают, что микровезикуляция отражает ранние ультраструктурные реакции сосуидистого эндотелия на повреждение. В запуседающих капиллярах обменная область цитоплазмы эндотелиоцитов содержала электронно-плотные секреторные гранулы – тельца Вейбеля-Паладе. Появление телец Вейбеля – Паладе мы наблюдали на высоте гипотермии и ишемии во время искусственного кровообращения. При этом встречали единичные крупные гранулы, диаметр которых достигал 0,454 мкм, хотя по данным Караганова Я.Я. и других (1972) обычно их диаметр не превышает 0,1 мкм. Удельный объем телец Вейбеля-Паладе составил 2,75 % объема цитоплазмы эндотелиоцитов. Увеличение удельного объема телец Вейбеля-Паладе было описано при сердечной патологии, сопровождающейся нарушениями в свертывающей системе крови (Павлович Е.Р., 2000).

В условиях искусственного кровообращения при использовании кристаллоидной кардиоплегии и гипотермии в миокарде всегда наблюдаются выраженный отек кардиомиоцитов, заметное уменьшение количества гликогена и увеличение объема саркоплазматического ретикулула (Фелдмане Л.Е. с соавторами, 1985, Богонатов Б.Н., Шарыкин А.С., Серов Р.А., 1997). Исходно существующие при врожденных пороках сердца изменения метаболизма и структуры сердечной мышцы обуславливают низкую толерантность миокарда к хирургической ишемии. Поэтому даже при коротких сроках выключения сердца из кровообращения в кардиомиоцитах могут возникнуть выраженные ишемические повреждения (Серов Р.А. с соавторами, 1997, Ibrahim M.F. et al., 2001, Allen B.S. et al., 2001).

Известно, что охлаждение повышает толерантность всех органов и систем к гипоксии, пропорционально снижает скорость продукции и утилизации АТФ, стимулирует неспецифическую резистентность организма к повреждающим воздействиям (Максимов В.Ф. с соавторами, 1999).

На ультраструктурном уровне во время искусственного кровообращения в условиях ишемии и гипотермии резко уменьшается количество гликогена вплоть до полного его исчезновения. Сохранившийся гликоген во всех клетках представлен  $\alpha$ -формой, хотя в норме такая форма гликогена в кардиомиоцитах предсердий отсутствует (Непомнящих Л.М. с соавторами, 1986).

Разнонаправленные изменения удельных объемов митохондрий и миофибрилл во время проведения искусственного кровообращения вызывают увеличение объемного отношения энергопродуцирующего аппарата кардиомиоцитов к сократительному, что отражает ситуацию относительного дефицита сократительных структур в кардиомиоцитах. Это может являться одной из вероятных причин развития сердечной слабости в позднем операционном и раннем послеоперационном периодах.

Уменьшение трофического индекса может свидетельствовать о гипертрофии миокарда и/или о редукции капилляров. То и другое наблюдается при врожденных пороках сердца (Жукова В. А., 1979, Николаева Т.Н., 1985, 1994, Николаева Т.Н., Кораблёв А.В., 1996).

Увеличение количества выростов цитоплазмы эндотелиоцитов, обращенных в просвет капилляра может иметь адаптивный характер, так как эти выросты увеличивают поверхность свободной диффузии, и способствуют интенсификации обменных процессов. Однако увеличение поверхности свободной диффузии может приводить к усилению отека стромы миокарда (Шереметьева Г.Ф. с соавторами, 1989, Казанская Г.М., Бравве И.Ю., 1994).

В кардиомиоцитах имелись признаки снижения биосинтеза белков – изменение структуры ядрышка в виде его уплотнения, мелкоочаговый лизис миофибрилл, просветление матрикса и деструкция крист митохондрий (Непомнящих Л.М., 1991, Непомнящих Л.М. с соавторами, 2001). А также увеличивалось поверхностно-объемное отношение ядер кардиомиоцитов за счет поверхностного компонента.

По-видимому, при действии таких экстремальных факторов как искусственное кровообращение в сочетании с гипотермией и несовершенной кардиоплегией, процессы распада белковых структур сердечных миоцитов в условиях снижающегося или прекращающегося их воспроизводства идут гетерохронно (Verman E., Olivson A., 1997). Это, в свою очередь, может создавать предпосылки к возникновению кризисных ситуаций при возобновлении сердечных сокращений, снижать и без того невысокую резервную мощность клеточной системы миокарда и приводить к пластической недостаточности кардиомиоцитов. Помимо этого, при гипотермии в строме миокарда снижается сочетанная дренажная функция венозного и лимфатического русел, развиваются лимфостаз и массивный отек интерстициальной соединительной ткани (Гавриш А.С., Кравец С.А., 1990, Эйхгорн А.В., 1985, Шорманов С.В., 1990, 1991).

Эндотелиоциты отличались выраженной структурно-функциональной гетерогенностью. Эндотелиальные клетки с электронно-плотной цитоплазмой («темные» клетки) обнаруживали признаки функциональной активности: полисомы, небольшое число митохондрий, большое количество свободных и связанных микропиноцитозных везикул и цитогранул. В эндотелиальных клетках с электронно-прозрачной цитоплазмой («светлые» клетки) присутствовали в основном связанные с плазмалеммой микропиноцитозные везикулы и митохондрии (Ведерников Ю.П., Шаров В.Г., 1987).

Охлаждение сердца во время операции можно рассматривать как стрессорную реакцию, включающую симпатoadреналовую систему, что в свою очередь запускает процессы несократительного термогенеза, в результате чего в кардиомиоцитах сильно истощаются резервы гликогена. Вполне резонно предположить, что сохранение контрактурных повреждений миофибрилл является ответом на участие сердца в несократительном термогенезе. При этом имеются морфологические признаки нарушения внутриклеточной регенерации, вызванные уменьшением притока пластических веществ к клеткам паренхимы миокарда (Necht A. et

al., 1977, Grice W.N. et al., 1987, Rahimtoola S.H. et al., 1989, Heyndrickx G.R., 1996).

В кардиомиоцитах имелись признаки снижения биосинтеза белков – изменение структуры ядрышка в виде его уплотнения, мелкоочаговый лизис миофибрилл, просветление матрикса и деструкция крист митохондрий. А также увеличивалось поверхностно-объемное отношение ядер кардиомиоцитов за счет увеличения поверхностного компонента.

На ультраструктурном уровне при гипотермии резко уменьшается количество гликогена вплоть до полного его исчезновения. Сохранившийся гликоген во всех клетках представлен  $\alpha$ -формой. Миофибриллы могут находиться в состоянии контрактур, иногда в виде «бамбуковых стволов». По-видимому, при действии таких экстремальных факторов как искусственное кровообращение в сочетании с гипотермией и несовершенной кардиоплегией, процессы распада белковых структур сердечных миоцитов в условиях снижающегося или прекращающегося их воспроизводства идут гетерохронно. Вследствие чего происходит уменьшение информационных ядерно-цитоплазматических потоков. Это, в свою очередь, может создавать предпосылки к возникновению кризисных ситуаций при возобновлении сокращений и расслаблений сердца, снижать и без того невысокую резервную мощность клеточной системы миокарда и усугублять пластическую недостаточность кардиомиоцитов (Corno F.A., Segesser L.K., 1999).

В кардиомиоцитах правого ушка отмечали гиперплазию секреторных гранул. Мелкие гиперхромные гранулы также обнаруживались не только в околоядерной области, но и в других участках кардиомиоцитов: между митохондриями, миофибриллами, под сарколеммой. Вместе с тем, не удалось обнаружить секреторные гранулы ни в цитоплазме эндотелиоцитов, ни в просвете сосудов. Это позволяет согласиться с мнением ряда авторов (Березин А.Е, Фуштей И.М., 1999, Боднар Я.Я., 1990, Bold A.J. de, 1986, Honkonen E.L. et al., 1997, Levin E.R., 1995) о том, что для натрийуретического гормона (атриопептина) существует внутрицитоплазматический механизм выделения. По-видимому, выявленную гипергрануляцию предсердных кардиомиоцитов ушка правого предсердия следует расценивать как компенсаторную реакцию, направленную на нормализацию гидрионного баланса организма, изменения которого возникают во время проведения искусственного кровообращения. Если учесть, что выход содержимого секреторных гранул, как в норме, так и при патологии возможен при активации инозитолтрифосфата адреналином и вазопрессином (Wu W. et al., 1980), не исключено, что отмеченное увеличение удельного объема секреторных гранул может быть ответной реакцией на выброс катехоламинов, наблюдаемый во время искусственного кровообращения.

Во время искусственного кровообращения в сосудах микроциркуляторного русла не наблюдали «сладж», но при этом имел место процесс формирования фибрина в микрососудах. В них наблюдали тяжи, ленты фибрина. Фибриновые структуры располагались в просвете сосуда параллельно его стенке и друг другу, иногда выстилали сосудистую стенку. Полагают, что этот феномен является следствием «гиперкоагуляционного синдрома». Считается, что это не микро-



тромб, а определенные этапы в его образовании. Данные структуры могут быть субстратом для тромбоза сосудов микроциркуляторного русла (Зербино Д.Д., Лукаевич Л.Л., 1989).

В ряде исследований было показано, что метод фармако-холодовой кардиоплегии относительно безопасно позволяет подвергать сердце тотальной ишемии на сроки до 180 минут. Однако известно, что даже при методически правильном выполнении кардиоплегии структурные и метаболические изменения, возникшие в интраишемическом периоде, могут прогрессировать во время реперфузии.

В биоптатах III группы (после проведения МУФ) выявили достоверное уменьшение отёка интерстиция по сравнению со II группой, некоторое уменьшение размеров вакуолей в кардиомиоцитах с гидропической дистрофией, однако, кардиомиоциты всё ещё оставались набухшими. В отдельных полях зрения микроскопа в мышечных клетках восстанавливалась поперечная исчерченность, и кардиомиоциты имели обычный вид. В поляризованном свете наблюдали выраженную анизотропию миофибрилл кардиомиоцитов, контрактуры преимущественно I - II степени, множественные участки миоцитолита. Активность СДГ, ЛДГ, НАДН<sub>2</sub>- и НАДФН<sub>2</sub> - тетразолийредуктаз в кардиомиоцитах и ЩФ в эндотелиоцитах достоверно не отличалась от активности ферментов во II группе.

После отключения АИК и проведения модифицированной ультрафильтрации в ядрах кардиомиоцитов сохранялась маргинация хроматина. Большинство митохондрий в состоянии незначительного набухания, однако, присутствовали митохондрии с нормальной структурой, не было вакуолизированных митохондрий. В распределении митохондрий в предсердных кардиомиоцитах сохранялись ранее описанные закономерности. В секреторных кардиомиоцитах уменьшалось количество секреторных гранул и их размеры. Секреторные гранулы располагались не около полюсов ядра, а были диффузно распределены по саркоплазме. В сократительном аппарате наблюдалась нормализация структуры саркомеров, возобновлялись процессы регенерации миофибрилл после миоцитолитиса. В кардиомиоцитах появлялись единичные «осмиофильные мембраны» и сохранялись появившиеся во время искусственного кровообращения отложения фибрина.

Таким образом, после проведения модифицированной ультрафильтрации происходит уменьшение общего постперфузионного отёка миокарда предсердий, что документировано статистически достоверным уменьшением отёка интерстиция. Кроме того, достоверно уменьшается распространенность и степень контрактурных повреждений кардиомиоцитов (рис.2).

После проведения процедуры МУФ наблюдали появление в эндотелиоцитах единичных липидных капель, что отражает нарушение энергетического обмена в сосудистой стенке (Алимов Г.А., Банин В.В. и др., 1986; Шахламов В.А., 1972). Также после проведения модифицированной ультрафильтрации мы наблюдали уменьшение диаметра телец Вейбеля-Паладе до  $0,216 \pm 0,022$  мкм, при этом увеличивалось их количество в эндотелиальных клетках и удельный объем этих гранул равнялся 10,81 % объема цитоплазмы эндотелиоцита, что так же зна-

чительно превышает литературные данные (Palade G.E., 1979, Karaganov Y.L. u.a., 1982, Clozel M. et al., 1993).

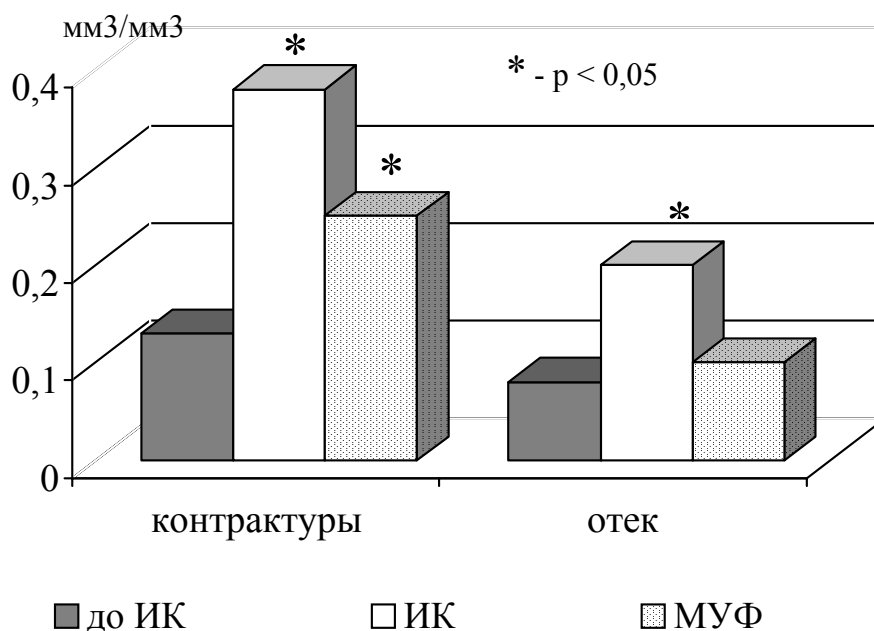


Рис. 2. Динамика удельного объема контрактур и отека в миокарде у детей во время хирургической коррекции ВПС.

Изменения, наблюдаемые в кардиомиоцитах после модифицированной ультрафильтрации можно расценивать как компенсаторно-восстановительные. К ним относятся увеличение удельной поверхности и удельного объема миофибрилл, что ведет к восстановлению сократительного аппарата кардиомиоцитов и отражает их возрастающую функциональную активность. Данные качественного и количественного ультраструктурного анализа свидетельствуют о сохранении миокарда и его способности к внутриклеточной регенерации. Первые ее признаки отмечаются в конце операции после проведения процедуры модифицированной ультрафильтрации.

После окончания искусственного кровообращения и проведения в интраоперационном периоде процедуры модифицированной ультрафильтрации строение кардиомиоцитов становится разнообразнее, что обусловлено, скорее всего, индивидуальной способностью клеток переносить неблагоприятное воздействие и восстанавливаться после него. Неодинаковая активность ферментов в кардиомиоцитах также отражает функциональную гетерогенность миокарда. Ведущими повреждающими факторами на этапе реперфузии являются, как мы полагаем, «кальциевая перегрузка» и «кислородный парадокс». Однако кардиомиоциты справляются с этими нагрузками, сохраняя неизменной структуру органелл при незначительном отеке цитоплазмы и митохондрий. В матриксе последних присутствуют гранулы, что, по-видимому, свидетельствует о депонировании избытка внутриклеточного кальция. Хотя на этапе восстановления кровотока в коронар-

ных артериях на ишемизированный миокард падает максимальная нагрузка, проведение процедуры модифицированной ультрафильтрации способствует тому, что большинство кардиомиоцитов сохраняют без признаков лизиса архитектуру органелл, что в последствии обеспечивает работоспособность сердца.

Полученные нами результаты подтверждают мнение Ескунова П.Н. (1986) и некоторых других авторов о том, что повреждение кардиомиоцитов сопровождается почти одновременной активацией регенераторных процессов.

В ранние сроки после восстановления кровотока в коронарных артериях после снятия зажима с аорты после прекращения искусственного кровообращения и проведения процедуры модифицированной ультрафильтрации в кардиомиоцитах ушка правого предсердия у детей с ВПС наблюдали признаки деструкции органелл наряду с активизацией внутриклеточной регенерации. На этом этапе внутриклеточная регенерация проявляется в формировании небольшого количества миофибрилл с неправильной ориентацией.

Было показано, что стабилизация процессов в строме, в том числе уменьшение степени отека интерстициальной ткани, оказывает защитное действие на паренхиму и способствует улучшению поставки субстратов к сердечным миоцитам, с чем связано усиление процессов внутриклеточной регенерации и уменьшение степени контрактурных повреждений кардиомиоцитов (Непомнящих Л.М., 1991, Галочкина М.В., 1995).

Удельный объем митохондрий во время ИК достоверно увеличивается и после МУФ практически не меняется. Набухание митохондрий и отсутствие динамики этого процесса свидетельствует о сохранении пониженной стабильности митохондриальных мембран. После МУФ удельный объем миофибрилл достоверно увеличивается, что отражает процесс восстановления сократительных структур миокарда (рис.3).

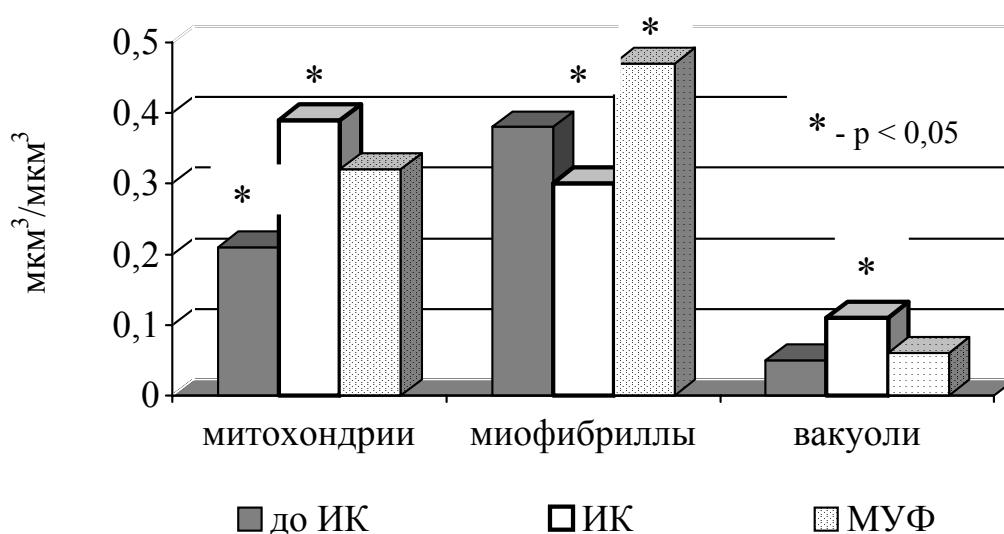


Рис.3. Динамика удельного объема ультраструктур кардиомиоцитов у детей во время коррекции ВПС.

Удельные объемы вакуолей и ядер кардиомиоцитов на всех этапах операции не меняются. После проведения МУФ увеличивается удельный объем секреторных гранул в предсердных эндокриноцитах, т.е. после МУФ наблюдается усиление процессов биосинтеза и / или накопления предсердного Натретиического фактора. Во время ИК в кардиомиоцитах предсердий появляется фибрин с признаками начала полимеризации. После проведения процедуры МУФ удельный объем фибрина и степень его полимеризации не меняются. Удельная поверхность митохондрий во время ИК увеличивается и остается такой же после МУФ. Удельная поверхность миофибрилл во время ИК уменьшается, а после МУФ увеличивается и даже достоверно превышает значение удельной поверхности миофибрилл до ИК. Во время ИК увеличивается удельная поверхность вакуолей кардиомиоцитов, а после МУФ уменьшается и даже достоверно меньше значения удельной поверхности вакуолей до ИК. После проведения МУФ увеличивается удельная поверхность секреторных гранул. Поверхностно-объемные отношения митохондрий, миофибрилл и секреторных гранул на всех этапах операции постоянны, что свидетельствует об одинаковой динамике как поверхностной, так и объемной характеристик. Во время ИК наблюдали достоверное увеличение отношений удельных объемов ядер, митохондрий, участков миоцитолитиса и вакуолей к удельному объему миофибрилл. После МУФ вышеуказанные отношения уменьшились до исходных (до ИК) значений.

Постоянство поверхностно-объемных отношений митохондрий, миофибрилл и секреторных гранул на всех этапах операции, а так же увеличение поверхности ядер кардиомиоцитов во время ИК и сохранение его после процедуры МУФ, увеличение среднего диаметра вакуолей во время ИК и после МУФ отражают процессы адаптации кардиомиоцитов к ишемии.

После проведения процедуры модифицированной ультрафильтрации в кардиомиоцитах нарастание удельного объема миофибрилл происходит быстрее, чем митохондрий, что приводит к восстановлению объемных отношений энергопродуцирующих и сократительных структур. Таким образом, создается основа восстановления сердечной деятельности. Стабилизация процессов в строме – восстановление кровотока, ликвидация отека интерстициальной ткани – создает благоприятные условия для восстановления сократительных структур миокарда, усилению в кардиомиоцитах процессов внутриклеточной регенерации и уменьшению степени контрактурных повреждений.

## ВЫВОДЫ

1. Морфофункциональное состояние предсердий у детей во время хирургической коррекции врождённых пороков сердца, до начала проведения искусственного кровообращения, характеризуется наличием дистрофических изменений в кардиомиоцитах и компенсаторно-приспособительных изменений со стороны кровеносных сосудов, а также морфологических признаков декомпенсации дренажной способности лимфатического русла.

2. Морфофункциональные изменения миокарда предсердий у детей с врожденными пороками сердца во время ишемии, вызванной применением искусственного кровообращения, заключаются в развитии резко выраженного отека интерстициальной ткани и кардиомиоцитов, который сопровождается резким угнетением внутриклеточной активности лактатдегидрогеназы, сукцинатдегидрогеназы, НАДН - и НАДФН-тетразолий-редуктаз в кардиомиоцитах, щелочной фосфатазы в эндотелии капилляров миокарда, повышением проницаемости мембран, нарушением структуры сократительного аппарата кардиомиоцитов.

3. Морфофункциональные изменения миокарда предсердий у детей во время хирургической коррекции врожденных пороков сердца после проведения модифицированной ультрафильтрации заключаются в достоверном уменьшении отека интерстициальной ткани, на фоне сохранившейся вакуолизации кардиомиоцитов, активацией репаративных процессов, приводящих к восстановлению сократительного аппарата кардиомиоцитов.

4. После проведения модифицированной ультрафильтрации в миокарде предсердий у детей наблюдается стабилизация активности ферментов внутриклеточного метаболизма кардиомиоцитов и эндотелиоцитов капилляров миокарда, признаки активации гранулопродуцирующей функции секреторных кардиомиоцитов.

5. Модифицированная ультрафильтрация является эффективным методом профилактики и лечения «отечного синдрома» у детей с врожденными пороками сердца во время кардиохирургических вмешательств и может быть рекомендована для широкого применения в отделениях сердечно-сосудистой хирургии.

### **Список научных работ, опубликованных по теме диссертации**

1. Влияние модифицированной ультрафильтрации крови (МУФ) на периперационную гемодинамику у детей, оперированных в условиях искусственного кровообращения (ИК)//Тезисы докладов и сообщений Второй ежегодной сессии Научного центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева с Всероссийской конференцией молодых ученых. – Москва. – 1998. – С.151. (Соавторы: В.Е.Гинько, А.А.Мерунко).

2. Модифицированная ультрафильтрация меняет динамику накопления общей внеклеточной воды организма у детей, оперированных в условиях искусственного кровообращения // Там же – С.151. (Соавторы: В.А. Пак, А.А. Мерунко).

3. Периперационная динамика общей воды организма у детей, оперированных в условиях искусственного кровообращения // Там же – С.154. (Соавтор: В.А. Пак).

4. Влияние модифицированной ультрафильтрации (МУФ) на морфофункциональное состояние миокарда // Там же – С.156. (Соавторы: А.А. Мерунко, В.А. Гинько).

5. Механизмы развития положительных эффектов модифицированной ультрафильтрации крови у детей // Тезисы докладов и сообщений Четвертого

Всероссийского съезда сердечно-сосудистых хирургов. – Москва. – 1998. – С.188. (Соавторы: В.М. Шипулин, А.А. Мерунко, В.А. Пак, Ю.К. Подоксёнов, В.Е. Гинько, Ю.С. Свирко, В.Н. Кирсанова).

6. Влияние модифицированной ультрафильтрации (МУФ) на морфофункциональное состояние миокарда предсердий у детей с врожденными пороками сердца (ВПС) // Российские морфологические ведомости. – Москва. – 1999. – С.60.

7. Морфофункциональное состояние миокарда предсердий у детей с врожденными пороками сердца (ВПС) во время кардиохирургической коррекции порока // Актуальные вопросы экспериментальной морфологии. – Томск. – 1999. – С.136-139. (Соавторы: И.В. Суходоло, Р.В. Данильчук, А.А. Мерунко).

8. Влияние модифицированной ультрафильтрации (МУФ) на ультраструктуру миокарда предсердий у детей с врожденными пороками сердца (ВПС) // Науки о человеке. – Сборник статей молодых ученых и специалистов. – Томск, СГМУ. – 2000. – С.62-63. (Соавтор: А.А. Мерунко).

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АВК – атриовентрикулярная коммуникация

АИК - аппарат искусственного кровообращения

ВПС - врожденные пороки сердца

ДМЖП - дефект межжелудочковой перегородки

ДМПШ - дефект межпредсердной перегородки

ИК - искусственное кровообращение

КМЦ - кардиомиоциты

ЛА – легочная артерия

ЛДГ – лактатдегидрогеназа

МТХ - митохондрии

МУФ - модифицированная ультрафильтрация

НАДН<sub>2</sub> – восстановленная форма никотинамидадениндинуклеотида

НАДФН<sub>2</sub> – восстановленная форма никотинамидадениндинуклеотидфостата

ПП – правое предсердие

СГ – секреторные гранулы

СДГ - сукцинатдегидрогеназа

СПР – саркоплазматический ретикулум

ЩФ – щелочная фосфатаза

S<sub>v</sub> – удельная поверхность

S<sub>v</sub> / V<sub>v</sub> – поверхностно-объемное отношение

V<sub>v</sub> – удельный объем