

ПРИМЕНЕНИЕ ДИАЗЕПАМА ДЛЯ КОРРЕКЦИИ НАРУШЕНИЙ ГЕМОДИНАМИКИ ПРИ ВЗРЫВНОЙ ШАХТНОЙ ТРАВМЕ (экспериментальное исследование)

В. Н. Ельский, Г. К. Кривобок, Е. В. Антонов

Донецкий медицинский университет, Украина

Use of Diazepam to Correct Hemodynamic Changes in Explosive Mine Injury: Experimental Study

V. N. Yelsky, G. K. Krivobok, Ye. V. Antonov

Donetsk Medical University, Ukraine

Цель исследования. Изучить влияние бензодиазепиновых транквилизаторов на состояние гемодинамики при взрывной шахтной травме в эксперименте. **Материалы и методы.** Работу выполняли на беспородных крысах-самцах, изучались показатели гемодинамики на системном, органном и микроциркуляторном уровне. **Результаты.** Возникающие в начале преморбидной нагрузки адаптационные изменения кровообращения в дальнейшем приобретают патогенный характер, что в сочетании с развивающимся снижением устойчивости гематоэнцефалического барьера приводит к более тяжелому течению осложненной преморбидной нагрузкой взрывной шахтной травмы, чем изолированной. Корректирование возникающих расстройств путем стимуляции диазепамом стресс-лимитирующей ГАМК-ергической системы организма наиболее эффективно в первые 25 минут после изолированной взрывной шахтной травмы и в первые 15 минут — после осложненной. **Заключение.** В условиях глубоких угольных шахт, куда медицинская помощь, как правило, запаздывает, экстренная медикаментозная активация механизмов срочной адаптации, с помощью специально разработанных авторами для таких условий технических средств, является наиболее эффективным способом профилактики осложнений взрывной шахтной травмы. **Ключевые слова:** взрывная травма, диазепам, гемодинамика.

Objective. To study the hemodynamic effect of benzodiazepine tranquilizers in explosive mine injury in an experiment. **Materials and methods.** The study was performed on non-inbred male rats; hemodynamic parameters were examined at the systemic, organ, and microcirculatory levels. **Results.** Circulatory adaptive changes occurring at the beginning of a premorbid load further become pathogenic, which in combination with a progressive change in blood-brain barrier resistance results in the severer course of premorbid load-complicated explosive mine injury than that of isolated one. Correction of occurring disorders, by stimulating the stress-limiting GABAergic system with diazepam, is most effective within the first 25 minutes after isolated explosive mine injury and within the first 15 minutes after complicated one. **Conclusion.** Under the conditions of deep collieries where medical aid was generally late, emergency medical activation of urgent adaptation mechanisms by the techniques specially developed by the authors for these conditions is the most effective way of preventing the complications of explosive mine injury. **Key words:** explosive injury, diazepam, hemodynamics.

Пылегазовые взрывы в подземных выработках характеризуются одномоментным массовым поражением шахтеров. Взрывная шахтная травма (ВШТ) остается актуальной проблемой не только для стран СНГ, но и для других развитых промышленных стран. Основной особенностью этого вида травмы является высокая летальность не только среди пораженных в очаге взрыва, но и среди тех, кто находится на достаточно большом расстоянии от эпицентра. В большинстве случаев, это обусловлено невозможностью оказания первой медицинской помощи пострадавшим на месте в пределах первого часа после ВШТ. С учетом транспортировки в лечебные учреждения эти сроки растягиваются до 3-х часов и выше [1]. Само- и взаимопомощь затруднена, а чаще — невозможна [2].

Основным принципом оказания помощи на догоспитальном этапе являются противошоковые мероприятия, среди которых на первом этапе стоят устранение боли

и нервно-эмоционального стресса (НЭС) [2]. Для этого используют бензодиазепиновые транквилизаторы, которые, как известно, активируют ГАМК-ергическую стресс-лимитирующую систему, связанную с лимбической системой мозга (ЛСМ) [3]. Однако конкретные структуры ЛСМ и их нейрхимические механизмы, обеспечивающие НЭС, четко не дифференцированы. Не исследовано также влияние бензодиазепиновых транквилизаторов на гемодинамические нарушения и водный баланс головного мозга (ВБГМ) в начальном периоде ВШТ.

Дополнительным фактором, осложняющим патогенез взрывной шахтной травмы, является предшествующее неблагоприятное влияние преморбидного фона, который формируется в результате совокупного воздействия на организм шахтера неблагоприятных факторов производственной среды: высокой температуры и влажности воздуха, интенсивной физической нагрузки, нервно-эмоционального напряжения, загазованности и

**Показатели системной и церебральной гемодинамики крыс
через 90 минут после действия ВШТ с отягощённой и неотягощённой травмами ($M \pm m$)**

Показатели	Значения показателей в группах		
	Контроль ($n=10$)	НТ ($n=10$)	ОТ ($n=10$)
АД (мм рт. ст.)	115,0±1,5	137,6±0,9*	143,4±0,9*
ЧСС (мин ⁻¹)	474,0±3,3	520,0±2,1*	520,0±1,5*
УОК (мл)	0,167±0,001	0,157±0,02*	0,133±0,014*
МОК (мл)	79,5±0,9	69,0±0,6*	83,1±1,2*
ОПС (мм рт. ст./мл•мин ⁻¹)	1,44±0,02	1,73±0,05*	2,19±0,07*
СОМК (мл)	0,0270±0,0004	0,0171±0,0003*	0,0154±0,0003*
ПССМ (мм рт. ст./мл•мин ⁻¹)	9,01±0,12	9,67±0,26*	9,97±0,14

Примечание. * — расхождение достоверно по отношению к контролю ($p < 0,05$). M — выборочное среднее; m — стандартная ошибка; n — объем выборки. ОТ — отягощенная травма; НТ — неотягощенная травма; АД — артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений; УОК — ударный объем кровотока; МОК — минутный объем кровотока; УИ — ударный индекс; СИ — сердечный индекс; ОПС — общее периферическое сопротивление; УПС — удельное периферическое сопротивление; СОМК — систолический объем мозгового кровотока; ПССМ — периферическое сопротивление сосудов мозга.

запыленности среды, повышенного атмосферного давления и т. д. [4]. Их роль в патогенезе ВШТ изучена недостаточно, что осложняет диагностику повреждений и снижает эффективность терапии.

Цель исследования — изучить влияния бензодиазепиновых транквилизаторов на состояние гемодинамики при взрывной шахтной травме в эксперименте.

Материалы и методы

Исследования были проведены на белых крысах-самцах массой от 230 до 340 г. Взрывную шахтную травму и совокупность неблагоприятных факторов производственной среды, включая интенсивную физическую нагрузку, моделировали по методике и с помощью устройств, которые описаны ранее [5], с учетом требований Европейской конвенции по защите позвоночных животных. Исследования проведены в 3-х группах животных. Первая опытная группа подвергалась воздействию комбинированного шахтного взрыва без преморбидной нагрузки. Вторая включала животных с шахтной травмой при предварительном отягощении её производственными факторами, третья группа была контрольной. Гемодинамику на системном и органном уровнях изучали у наркотизированных животных (гексенал 100 мг/кг внутривенно) методом тетраполярной импедансной реографии [6], на микроциркуляторном — методом прижизненной микроскопии микрососудов брыжейки, давление в микрососудах определялось бескровным методом в нашей модификации [13]. Устойчивость гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) к витальному красителю определяли гистохимическим методом с обработкой ткани мозга по методу Фалька-Хилларпа (1965). ВБГМ оценивали по процентному содержанию общей, свободной и связанной воды, которые определяли по методу Сахановой Р. А. [7]. Для проведения фармакологического анализа нейрхимических механизмов структур ЛСМ использовали метод локальных микроинъекций исследуемых веществ и структуры мозга с помощью стереотаксической техники [8].

В качестве модели НЭС использовали тест избегания освещенной площадки, идентичный преморбидному НЭС, и тест избегания угрожающей ситуации, идентичный поствзрывному НЭС [9]. Фармакологическую коррекцию поствзрывных расстройств осуществляли путем однократного внутривенного введения диазепама в дозе 3 мг/кг в одном из временных интервалов, через 10 минут в течение часа после взрыва с последующей регистрацией показателей через 90 минут после каждого введения. Из эксперимента животных выводили декапитацией.

Использовались следующие методы статистического анализа: проверка нормальности распределения количественных признаков с использованием критерия Колмогорова-Смирнова и критерия Шапиро-Уилка; проверка равенства генеральных дисперсий

с помощью критериев Фишера; проверка равенства генеральных средних с помощью критерия Стьюдента. Критическое значение уровня значимости принималось равным 5%. Анализ данных производился с помощью пакетов программы Statistica 5.0.

Результаты и обсуждение

При воздействии на организм комплекса шахтных производственных факторов (ШПФ) в течение первых 30 мин, повышаются артериальное давление (АД), частота сердечных сокращений (ЧСС), ударный объем крови (УОК), периферическое сопротивление сосудов мозга (ПССМ) и систолический объем мозгового кровотока (СОМК). К 90-й мин на повышенном уровне сохраняется ЧСС, а АД, УОК, общее периферическое сопротивление (ОПС), СОМК и ПССМ понижаются. Диаметр микрососудов (ДМ), объемная скорость кровотока (ОСК) в них и масса тела на 30-й мин действия преморбидной нагрузки уменьшается, а давление в микроциркуляторном русле и ректальная температура повышаются. Спустя 90 мин от начала опыта наблюдается увеличение ДМ и ОСК в них, а также дальнейшее повышение ректальной температуры. При этом снижается давление в микрососудах, и еще больше, чем на предыдущем этапе, уменьшается масса тела. Проницаемость ГЭБ несколько возрастает к 30-й мин, но особенно высока на 90-й мин.

На этом фоне производили моделирование ВШТ и получали следующие изменения. На 30-й мин после ВШТ зарегистрировано повышение АД и ЧСС. Повышен также УОК, однако при отягощенной травме (ОТ) он ниже исходного уровня. К 90-й мин ВШТ сохраняются на повышенном уровне АД и ЧСС, однако УОК снижен в это время при обоих видах травмы, причем при отягощенной он значительно ниже, чем при неотягощенной травме (НТ). ОПС через 30 мин после НТ становится ниже исходного уровня, а при ОТ — напротив, выше. К этому же времени снижение СОМК более выражено при отягощенной ВШТ, чем при неотягощенной. На 90-й минуте ОПС при обоих видах травмы значительно возрастает, особенно при отягощенной травме. ПССМ при обоих видах травмы и на обоих этапах наблюдения достигает высокого уровня, причем ОТ характеризуется более высокими показателями, чем НТ (см. таблицу).

Диаметр микрососудов брыжейки на 30-й мин неотягощенной ВШТ уменьшается, в это же время при отягощенной — увеличивается. При НТ возрастает также давление в микрососудах, которое снижается при ОТ. Объемная скорость кровотока, напротив, снижается при НТ и повышается при ОТ. Спустя 90 мин при обоих видах травмы отмечается увеличение ДМ и повышение ОСК в них, причем при ОТ оба показателя выше, чем при НТ. В это же время давление в микрососудах при одном и другом виде травмы снижается.

Содержание общей, свободной и связанной воды в головном мозге (ГМ) к 30-й минуте повышено. При неотягощенной ВШТ эти показатели, указывающие на отек-набухание мозга, сохраняются на 90-й минуте. При повышенном содержании общей воды снижается содержание свободной и увеличивается объем связанной, что указывает на преобладание процесса набухания головного мозга [10].

Пониженные УОК и МОК при неотягощенной ВШТ наиболее эффективно корректируются диазепамом при введении его в дозе 3 мг/кг в первые 25 мин (5, 10, 15 мин) после травмы. Более позднее (35, 45, 55 мин) введение препарата тоже эффективно, но дает менее выраженное восстановление УОК и МОК. Аналогично под действием диазепама возрастают сниженные УОК и МОК при отягощенной ВШТ, однако наиболее эффективный период коррекции находится в пределах первых 15 мин после травмы [10].

Повышение ОПС, вызванное неотягощенной ВШТ, диазепам возвращает к норме, причем наиболее эффективно при введении его в первые 25 мин после травмы [11, 12]. Такие же изменения ОПС при введении диазепама наблюдаются и при отягощенной ВШТ.

Снижение СОМК и минутного объема мозгового кровотока (МОМК), обусловленные неотягощенной ВШТ, поддаются максимальной коррекции диазепамом в первые 25 мин развития ВШТ; в более поздние сроки коррекция менее эффективна. При отягощенной ВШТ сниженные СОМК и МОМК под действием диазепама также возрастают, однако максимально они нормализуются при поступлении диазепама в организм в первые 15 мин после травмы [12].

ПССМ, повышенное при обоих видах травмы, под действием диазепама снижается, причем при неотягощенной ВШТ — более эффективно в первые 25 мин после введения диазепама, а при отягощенной — в первые 15 мин. Повышенное содержание общей воды в ГМ при обоих видах ВШТ диазепам нормализует при введении его в первые 25 мин неотягощенной ВШТ и в первые 15 мин ОТ [12].

Диазепам устраняет избыток свободной воды в ГМ при введении препарата в первые 25 мин от начала травмы. Препарат устраняет дефицит свободной воды в ГМ при отягощенной ВШТ, если ввести его в первые 15 мин после травмы. Избыток связанной воды в ГМ при неотягощенной ВШТ устраняется, если ввести диазепам в первые 25 мин после травмы. Избыток же связанной воды в ГМ при отягощенной ВШТ значительно

устраняется при введении диазепама на 5–55-й мин развития травмы [12].

Локальное введение в структуры лимбической системы мозга ГАМК-потенцирующих веществ (хлордиазепоксид и дофамина) в тесте избегания освещенной площадки, идентичном преморбидному нервно-эмоциональному стрессу, позволило установить следующее. Введение ГАМК и хлордиазепоксид (10 мкг/1 мкл) в дорсальное ядро шва (ДЯШ), вентральный гиппокамп и центральное ядро миндалевидного комплекса (ЦЯМК) увеличивает время пребывания крыс в светлом отсеке, т. е. оказывает стресс-протективное действие. Введение дофамина (10 мкг/1 мкл) в ДЯШ сокращает время пребывания животных в светлом отсеке, но увеличивает его при введении препарата в дорсальный гиппокамп и ЦЯМК. В тесте избегания угрожающей ситуации, идентичном поствзрывному НЭС, ГАМК и хлордиазепоксид увеличивают время пребывания животных в светлом отсеке, если вводить их в ДЯШ, дорсальный гиппокамп и ЦЯМК. Дофамин увеличивает время пребывания крыс в светлом отсеке при введении его в вентральный гиппокамп и ЦЯМК [12].

Заключение

Таким образом, к концу комплексной шахтной преморбидной нагрузки, организм испытывает дефицит массы тела, ухудшается системная и церебральная гемодинамика, происходит регионарное перераспределение крови в мезентериальной области и секвестрация крови в ней, повышается температура тела и проницаемость гематоэнцефалического барьера.

Комбинированное действие на организм преморбидных и поствзрывных нарушений системной, церебральной и мезентериальной гемодинамики, а также состояния гематоэнцефалического барьера и водного баланса головного мозга обуславливает более тяжелые расстройства при отягощенной взрывной шахтной травме, чем при неотягощенной.

Стимуляция ГАМК-ергической стресс-лимитирующей системы после дозированной неотягощенной и отягощенной взрывной шахтной травмы в значительной мере нормализует нарушенный водный баланс ГМ, значительно препятствует снижению ударного объема крови, систолического объема мозгового кровотока и возрастанию общего периферического сопротивления и периферического сопротивления сосудов мозга.

Выявлена определенная специфичность нейрохимических механизмов и роль отдельных структур лимбической системы мозга, опосредующих стресс-протективное действие ГАМК-ергической системы на нервно-эмоциональный стресс различного генеза. Установлено, что ГАМК-позитивный препарат диазепам корректирует нарушения системной и церебральной гемодинамики и ВБГМ при ВШТ, причем коррекция наиболее эффективна при введении препарата в первые 15–25 мин от начала травмы. Это позволяет усматривать экстренную стимуляцию стресс-лимитирующей ГАМК-ер-

гической системы ГАМК-позитивными препаратами как способ экстренной профилактики осложнений ВШТ.

Следует также отметить, что предварительное действие на организм экспериментальных животных

совокупности шахтных производственных факторов отягощает течение взрывной шахтной травмы и обуславливает различия тяжести течения неотягощенной и отягощенной взрывной шахтной травмы.

Литература

1. *Бабоша В. А., Пастернак В. Н., Золотухин С. Е. и др.* Некоторые аспекты догоспитального этапа оказания помощи пострадавшим с политравмой при авариях на угольных шахтах. В кн.: Материалы междунар. конф. М.; 1990. 53.
2. *Можжаев Г. А., Заболотный В. Н., Дьяконов В. П., Малыш И. Р.* Неотложная медицинская помощь пострадавшим при авариях и катастрофах. Киев: Здоров'я; 1995.
3. *Brannan T., Martinez-Tica J., Yahr M. D.* Effect of johimbine on brain monoamines: an in vivo study. *J. Neurol. Transmiss. Parkinson's Disease and Dementia Sec.* 1991; 3: 215–239.
4. *Кудинова Т. В., Капюка С. Б., Юрченко М. Н., Войнар Р. А.* Оценка и коррекция функционального состояния организма горнорабочих глубоких угольных шахт. В кн.: Труд, экология и здоровье шахтеров: Тез. докл. Всесоюз. конф. Донецк; 1991. 53–55.
5. *Кривобок Г. К.* Взрывное устройство с управляемым запуском взрыва. *Арх. клинич. и эксперим. медицины* 1996; 5 (приложение): 3–6.
6. *Гамалея А. А., Коган А. Х.* Реографический бескровный метод регистрации артериального давления у мелких лабораторных животных. *Патол. физиология и эксперим. терапия* 1977; 6: 75–78.
7. *Саханова Р. А.* Метод определения свободной и связанной воды в различных тканях организма. *Лаб. дело* 1967; 8: 456–460.
8. *Талалаенко А. Н., Кривобок Г. К., Стаховский Ю. В. и др.* Медиаторные механизмы. 10: 374–376.
9. *Талалаенко А. Н., Кривобок Г. К.* Методы и устройства для оценки антиаверсивных эффектов психотропных средств на экспериментально моделируемые состояния тревоги. *Журн. высш. нервной деятельности* 1988; 38 (5): 977–980.
10. *Новикова Р. И., Черный В. И., Городник Г. А.* Диагностика и дифференцированная терапия отека и набухания головного мозга у больных, находящихся в критических состояниях. *Журн. невропатологии и психиатрии им. С. С. Корсакова* 1990; 90 (10): 105–108.
11. *Беляков В. А.* Клиническая фармакология седуксена. *Анестезиология и реаниматология* 1980; 4: 57–61.
12. *Ельский В. Н., Гусак В. К., Кривобок Г. К. и др.* Взрывная шахтная травма (экспериментальный анализ проблемы). *Донецк; 2002.* 172.

Поступила 04.04.06

Уважаемые коллеги!

Научно-исследовательский институт общей реаниматологии РАМН, Национальный Совет по реанимации и фирма «Chigana» с эксклюзивным представителем в России фирмой «Соло» с 01 по 08 июля 2007 года проводят V ежегодный симпозиум с международным участием на тему: **«Острое повреждение легких, острый респираторный дистресс синдром, пневмонии при критических состояниях»**. На симпозиуме планируется обсуждение механизмов развития, структурных изменений в легких, вопросов ранней диагностики, клиники и лечения ОПЛ, ОРДС и пневмоний. Симпозиум будет проходить в Праге.

Просим подтвердить Ваше согласие в работе симпозиума в оргкомитет профессору Голубеву Аркадию Михайловичу по адресу: 107031, г. Москва, ул. Петровка, дом 25, строение 2, ГУ НИИ общей реаниматологии РАМН, с указанием числа участников, контактного телефона, факса и электронного адреса.

Контактные телефон/факс: 650-96-77; телефон: 694-69-84.

E-mail: niioramn@mediann.ru.

Стоимость участия в симпозиуме — 916 евро на одного человека при размещении в двухместном номере; — 1096 евро на одного человека при размещении в одноместном номере, включая авиаперелет Москва — Пардубице — Москва, трансфер Пардубице — Прага — Пардубице, проживание в отеле, оформление виз, мед. страховку, экскурсионную программу.

Оргкомитет симпозиума