

ВЛИЯНИЕ ПЕРФТОРАНА НА МОЗГОВОЙ КРОВОТОК И ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ЦЕНТРАЛЬНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ ПРИ КОМАХ, ОБУСЛОВЛЕННЫХ ОСТРЫМ НАРУШЕНИЕМ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

К. В. Лукашев², Ю. А. Чурляев^{1,2}, О. О. Иванов², Д. Г. Данцигер¹, О. В. Руденкова²

THE EFFECT OF PERFTORAN ON CEREBRAL BLOOD FLOW AND THE FUNCTIONAL STATE OF CENTRAL HEMODYNAMICS IN COMAS INDUCED BY ACUTE CEREBRAL CIRCULATORY DISORDER

K. V. Lukashev², Yu. A. Churlyayev^{1,2}, O. O. Ivanov², D. G. Dantsiger¹, O. V. Rudenkova²

¹Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей

²Городская клиническая больница № 1, г. Новокузнецк

В результате проспективного исследования влияния перфторана в дозе 3 мл/кг для лечения и профилактики вторичного повреждения головного мозга при коммах, обусловленных острым нарушением мозгового кровообращения, установлено, что препарат приводит к стабилизации центральной гемодинамики, снижению сопротивления сосудов и повышению перфузии головного мозга, а также к понижению внутричерепного давления.

Ключевые слова: острое нарушение мозгового кровообращения, вторичное повреждение головного мозга, перфторан, мозговой кровоток, центральная гемодинамика.

A prospective study of the effect of perftoran used in a dose of 3 ml/kg for the treatment and prevention of secondary brain damage in comas induced by acute cerebral circulatory disorder has ascertained that the agent results in stabilized central hemodynamics, decreased vascular resistance, increased cerebral perfusion, and lowered intracranial pressure.

Key words: acute cerebral circulatory disorder, secondary brain damage, perftoran, cerebral blood flow, central hemodynamics.

Исследование причин смерти у больных с острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК), лечившихся в специализированных отделениях, показало, что основной причиной летальных исходов было первично тяжёлое нарушение мозгового кровообращения – 31%, его осложнения (расстройства гемодинамики и дыхания) – 67%, другие причины составили 2%. Таким образом, значительное количество неблагоприятных исходов при ОНМК связано, в первую очередь, как с нарушениями мозгового кровотока, так и центральной гемодинамики [3, 9, 14]. Нарушения механизмов, обеспечивающих перфузию головного мозга, усугубляют ишемию мозговой ткани с возникновением вторичного повреждения мозга и расширением зоны повреждения, что ухудшает результаты лечения. Увеличение мозгового кровотока в зоне ишемии, снижение внутричереп-

ного давления, поддержание оптимального уровня церебрального перфузионного давления являются основными целями интенсивной терапии, что позволяет противодействовать биохимическим и молекулярным повреждающим событиям, результатом которых является необратимое вторичное повреждение ткани мозга. Мозговой кровоток напрямую зависит от проходимости сосудов и системной гемодинамики. При ОНМК церебральная ауторегуляция нарушается, и перфузия мозга на стороне поражения становится зависимой от параметров центральной гемодинамики. Более того, при коммах, обусловленных ОНМК, церебральная ауторегуляция может быть повреждена как в одной, так и в обеих гемисферах, что ведёт к значительным трудностям в проведении интенсивной терапии и правильной оценке адекватности мозгового кровотока [1, 3, 8, 9, 11, 14].

Одним из перспективных направлений в интенсивной терапии, на наш взгляд, является применение перфторуглеродов с целью лечения и профилактики вторичного повреждения головного мозга у пациентов при комах, обусловленных ОНМК. В результате проведения клинических испытаний перфторана показаны и такие его эффекты, как способность улучшать гемодинамику и снижать ишемическое повреждение тканей [1, 4, 5, 7, 10, 12].

Однако вопрос об использовании перфторана в комплексной интенсивной терапии вторичного повреждения головного мозга, об его влиянии на мозговую кровоток и центральную гемодинамику при комах, обусловленных ишемическим и геморрагическим инсультом, в отечественной и зарубежной литературе не находит достаточного отражения.

Цель исследования – изучение влияния перфторана на мозговую кровоток и функциональное состояние центральной гемодинамики при комах, обусловленных ОНМК.

Материалы и методы

В исследование включены 32 пациента, поступившие в первые 6 ч после развития ОНМК, степень утраты сознания составляла 8 баллов и менее по шкале комы Глазго. Для объективизации тяжести состояния использовали балльную систему АРАСНЕ II, согласно которой тяжесть состояния больных оценили в $19,4 \pm 2,3$ балла [13]. В исследование включены пациенты с геморрагическим инсультом – 14 (43,75%) человек, их средний возраст составлял $51,1 \pm 2,1$ года, и ишемическим – 18 человек (56,25%), средний возраст – $54,1 \pm 1,9$ года. Из них женщины составили 37,5% (12 человек), а мужчины 62,5% (20 пациентов). Пяти пациентам с геморрагическим инсультом была выполнена декомпрессивная резекционная трепанация черепа с удалением внутримозговых и субдуральных гематом. Диагноз ОНМК ставили на основании клинических данных, лабораторных и инструментальных методов обследования, данных специальных методов исследования (компьютерной и магнитно-резонансной томографии, цветового дуплексного сканирования сосудов).

Помимо стандартных общеклинических методов обследования, у всех пациентов использовали специальные методы исследования, такие как нейрофизиологические исследования, лучевую и ультразвуковую диагностику, инвазивные методы оценки центральной гемодинамики и внутричерепного давления.

Специальные методы исследования включали:

- проведение мониторинга внутричерепного давления (ВЧД) в режиме реального времени с расчётом церебрального перфузионного давления по общепринятой формуле $ЦПД = АД_{ср} - ВЧД$,

в первые сутки развития ОНМК больным устанавливали из фронтального фрезевого отверстия (место пересечения парасагитальной линии, проходящей через зрачок с венечным швом) со стороны поражения головного мозга субдуральный/интрапаренхиматозный датчик внутричерепного давления «Codman» фирмы «Jonson & Jonson» (U.K.) [8];

- исследование гемодинамических показателей осуществляли с помощью метода транспульмональной термодилуции на базе системы мониторинга «PICCO plus» фирмы «PULSION medical system» (Германия). Анализировали следующие измеряемые и расчётные параметры центральной гемодинамики (ЦГД): среднее артериальное давление ($АД_{ср}$, мм рт. ст.), сердечный индекс [СИ, л/(мин $\cdot$ м²)], индекс системного сосудистого сопротивления (ИССС, дин $\cdot$ с $\cdot$ см⁻⁵ $\cdot$ м²) [2, 3]. Показаниями для применения инвазивных методов исследования являлись степень утраты сознания 8 баллов и менее по шкале ком Глазго, крайне тяжёлое состояние больных, необходимость мониторинга состояния показателей центральной гемодинамики и ВЧД для профилактики и лечения вторичных повреждений головного мозга и определения объёма инфузионной терапии [15];

- транскраниальное дуплексное сканирование сосудов головного мозга с определением скоростных и индексированных показателей кровотока в среднемозговой артерии (СМА) в сегменте М1 с использованием аппарата «Хario», Toshiba. Регистрировали: S – систолическую скорость кровотока (см/с); D – диастолическую скорость кровотока (см/с); TAMN – среднюю усреднённую по времени скорость кровотока (см/с); PI – пульсативный индекс; RI – индекс периферического сосудистого сопротивления. Скоростные показатели S, D и TAMN характеризуют перфузию и объёмный кровоток головного мозга, а PI и RI – циркуляторное сопротивление сосудов мозга и изменяются вследствие вазоспазма или внутричерепной гипертензии [11].

Проведено проспективное исследование внутричерепного давления, церебральной и центральной гемодинамики у 32 пациентов в первые сутки острейшего периода ОНМК. Регистрацию показателей центральной гемодинамики, транскраниальной доплерографии и ВЧД проводили одновременно в 2 этапа: 1-й этап – до введения перфторана; 2-й этап – через 60 мин после окончания его инфузии в дозе 3 мл/кг.

Интенсивная терапия включала общие мероприятия, направленные на поддержание жизненно важных органов и систем организма, – искусственную вентиляцию лёгких современными микропроцессорными респираторами в соответствии с концепцией безопасной ИВЛ, профилактику и лечение инфекционных осложнений, нутритив-

ную поддержку. Также проводили специфическую терапию: при ишемическом инсульте – нормализацию мозгового кровообращения, антиагрегантную и антикоагулянтную терапию, а также предупреждение и лечение отека-набухания головного мозга; при геморрагическом – гемостатическую терапию, нормализацию мозгового кровообращения, предупреждение и лечение отека-набухания головного мозга. Объем гидратации за сутки составлял от 30 до 38 мл/кг массы тела.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью пакета сертифицированных программ GraphPad InStat 3 и Statistica 7. Вычисляли среднеарифметические величины (M) и ошибку средней (m), достоверность оценивали по критерию Манна – Уитни и коэффициенту ранговой корреляции Спирмена. Отличия считали достоверными при $p < 0,05$ [6].

Результаты

На фоне терапии перфтораном у пациентов с ишемическим инсультом достоверного различия между этапами исследования по средним значениям ЦПД и АД_{ср.} не выявлено, что, вероятно, связано с малым числом наблюдений и большой ошибкой средних величин. Однако отмечено достоверное снижение ВЧД – с $12,5 \pm 1,3$ до $9,6 \pm 0,7$ мм рт. ст. По данным транскраниального дуплексного сканирования сосудов головного мозга, значительно повышалась ТАМН в среднемозговой артерии с $50,4 \pm 5,5$ до $70,1 \pm 7,6$ см/с. Снижались индексы пульсативности и резистивности: PI с $1,13 \pm 1,20$ до $0,87 \pm 0,06$; RI с $0,61 \pm 0,03$ до $0,54 \pm 0,02$ ($p < 0,05$). Со стороны центральной гемодинамики достоверно возрастал СИ – с $3,4 \pm 0,15$ до $4,03 \pm 0,15$ л/(мин · м²) и снижался ИССС с $2\,710,9 \pm 166,83$ до $2\,127,9 \pm 96,35$ дин · с · см⁻⁵ · м² (см. табл.).

Характер изменений, выявляемых в группе больных с геморрагическим инсультом, был схожим. Учитывая исходно более выраженную внутричерепную гипертензию, ВЧД снижалось с $15,2 \pm 1,6$ до $11,7 \pm 0,7$ мм рт. ст. Достоверных изменений ЦПД и АД_{ср.} также не выявлено. Значимо возрастало ТАМН – с $52,3 \pm 6,7$ до $73,8 \pm 8,2$ см/с, понижались индексы PI – с $1,20 \pm 0,07$ до $0,74 \pm 0,04$ и RI – с $0,66 \pm 0,03$ до $0,51 \pm 0,02$. Отмечали стабилизацию центральной гемодинамики. Так, гипокинетический тип кровообращения [СИ – $2,6 \pm 0,15$ л/(мин · м²)] переходил в нормокINETический, то есть СИ повышался до $3,2 \pm 0,12$ л/(мин · м²). Снижался ИССС с $3\,319,2 \pm 228,7$ до $2\,541,7 \pm 95,7$ дин · с · см⁻⁵ · м² (табл.).

При проведении корреляционного анализа значимых достоверных изменений на этапе до введения перфторана между показателями мозгового кровотока и центральной гемодинамики не определяли. На втором этапе исследования выявили прямую значимую корреляцию между СИ и PI: коэффициент ранговой корреляции Спирмена $r = 0,42$ при $p < 0,05$ (рис. 1) и резистивности $r = 0,45$ при $p < 0,05$ (рис. 2).

В результате сравнительного анализа изменений показателей кровотока, проведенного с целью выявления особенностей изменения церебральной и центральной гемодинамики на фоне введения перфторана, на этапах исследования между группами ишемического и геморрагического инсультов достоверных различий не обнаружено.

Обсуждение

Известно, что перфторан способен транспортировать газы крови. Это в сочетании с вазодилататорным NO-зависимым действием и реологическим эффектом обеспечивает эффективный газообмен на уровне микроциркуляции, даже в

Таблица

Динамика показателей мозгового кровотока и центральной гемодинамики до и после инфузии перфторана ($M \pm m$)

Показатель Этап	Ишемический инсульт, n = 18		Геморрагический инсульт, n = 14	
	до перфторана	после перфторана 3 мл/кг	до перфторана	после перфторана 3 мл/кг
ЦПД, мм рт. ст.	$86,9 \pm 3,3$	$89,6 \pm 2,4$	$91,6 \pm 2,6$	$91,2 \pm 2,2$
ВЧД, мм рт. ст.	$12,5 \pm 1,3$	$9,6 \pm 0,7^*$	$15,2 \pm 1,6$	$11,7 \pm 0,7^*$
ТАМН, см/с	$50,4 \pm 5,5$	$70,1 \pm 7,6^*$	$52,3 \pm 6,7$	$73,8 \pm 8,2^*$
PI	$1,13 \pm 1,2$	$0,87 \pm 0,06^*$	$1,20 \pm 0,07$	$0,74 \pm 0,04^*$
RI	$0,61 \pm 0,03$	$0,54 \pm 0,02^*$	$0,66 \pm 0,03$	$0,51 \pm 0,02^*$
АД _{ср.} , мм рт. ст.	$99,4 \pm 1,9$	$99,3 \pm 2,1$	$104,9 \pm 1,5$	$102,5 \pm 1,2$
СИ л/(мин · м ²)	$3,4 \pm 0,15$	$4,03 \pm 0,15^*$	$2,60 \pm 0,15$	$3,20 \pm 0,12^*$
ИССС, дин · с · см ⁻⁵ · м ²	$2\,710,9 \pm 166,83$	$2\,127,90 \pm 96,35^*$	$3\,319,2 \pm 228,7$	$2\,541,7 \pm 95,7^*$

Примечание: * - достоверность различий между этапами исследования ($p < 0,05$).

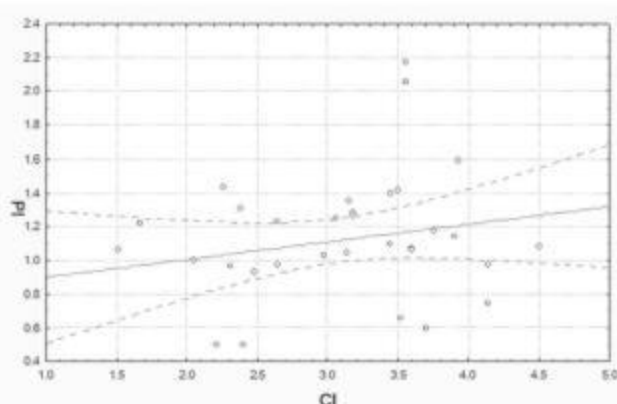


Рис. 1. Корреляция сердечного индекса [СИ, л/(мин · м²)] и индекса пульсативности (PI) в СМА после инфузии перфторана ($r = 0,42$ при $p < 0,05$)

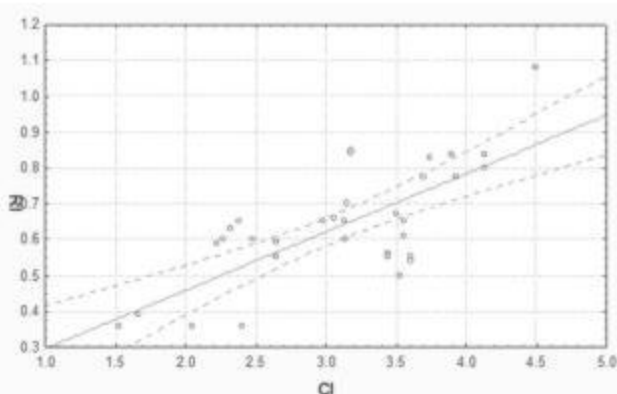


Рис. 2. Корреляция сердечного индекса [СИ, л/(мин · м²)] и индекса резистивности (RI) в СМА после инфузии перфторана ($r = 0,45$ при $p < 0,05$)

ишемизированных тканях. В отечественных исследованиях также было показано, что перфторан оказывает выраженное корректирующее действие на наноструктуру мембран эритроцитов практически до исходного уровня, которая значительно изменяется при различных критических и терминальных состояниях. В экспериментальных западных исследованиях было показано, что введение эмульсии перфторана повышает мозговой кровоток и оксигенацию мозговой ткани [5]. Она может оказывать нейропротективное действие при острой церебральной ишемии, что способствует уменьшению объема вторичного повреждения головного мозга [16].

Кроме того, было отмечено положительное влияние перфторуглеродов на ауторегуляторную цереброваскулярную реактивность сосудов головного мозга [1, 4, 10, 12].

Результаты проведенного исследования подтверждают свойства перфторана стабилизировать центральную гемодинамику. Так, в группе больных ишемическим инсультом выявлено повышение СИ, а при геморрагическом инсульте тип кровообращения переходил из гиподинамического в нормокINETический. При этом АД_{ср.} значимо

не повышалось и уменьшался ИССС. Снижение ишемии на фоне введения перфторана было показано в ранее проведенных исследованиях.

Таким образом, увеличение сердечного выброса в данной ситуации, вероятно, обуславливалось улучшением перфузии, снижением гипоксии миокарда и, как следствие, улучшением его сократительной способности [4, 10].

Реакция мозгового кровотока на инфузию перфторана свидетельствовала о повышении объемной скорости кровотока и снижении сопротивления сосудов головного мозга. Появление прямой значимой корреляции между СИ и индексами, характеризующими циркуляторное сопротивление сосудов головного мозга (PI и RI), после инфузии перфторана в дозировке 3 мл/кг можно расценить как отрицательную реакцию на препарат. Однако эту связь выявляли на фоне снижения индексов PI, RI, ВЧД и повышения ТАМН. Следовательно, эта корреляционная зависимость свидетельствовала о снижении тонуса сосудов головного мозга, которое сопровождалось увеличением мозгового кровотока на фоне нормализации центральной гемодинамики и повышения СИ. Это подтверждается данными литературы. Так, в экспериментальных и клинических работах было выявлено увеличение мозгового кровотока и доставки кислорода к головному мозгу после введения перфторуглеродов [1, 17]. Выявленные изменения, вероятно, связаны с улучшением транспорта кислорода и снижением сосудистого сопротивления на фоне улучшения перфузии головного мозга. Несмотря на то что данные тенденции получены в малой выборке клинических наблюдений, можно утверждать о правомочности и научной значимости полученных результатов с необходимостью проведения дальнейших исследований.

Выводы

1. Изменения мозгового кровотока и центральной гемодинамики при комах, обусловленных ишемическим и геморрагическим инсультами, однотипны и направлены на обеспечение перфузии головного мозга.

2. Перфторан при комах, обусловленных острыми геморрагическим и ишемическим инсультами, повышает перфузию головного мозга за счёт повышения сердечного индекса, снижения сопротивления сосудов головного мозга и увеличения средней скорости кровотока в среднемозговой артерии.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Городская клиническая больница № 1
654057, Кемеровская обл., г. Новокузнецк,
ул. Бардина, д. 28.

Лукашев Константин Владимирович

кандидат медицинских наук,
врач анестезиолог-реаниматолог.
E-mail: Luka1975@yandex.ru.

Иванов Олег Олегович

врач отделения ультразвуковой диагностики.
Тел./факс: 8 (3843) 79-64-15.
E-mail: oleg150283@mail.ru.

Рудникова Ольга Валерьевна

кандидат медицинских наук,
заведующая отделением неврологии № 1.
Тел./факс: 8 (3843) 79-64-27.
E-mail: nmt@hosp1.nkz.ru.

**Новокузнецкий государственный институт
усовершенствования врачей**

Данцигер Дмитрий Григорьевич

доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой организации
здравоохранения и общественного здоровья.
654057, Кемеровская обл., г. Новокузнецк,
ул. Бардина, д. 28.
Тел./факс: 8 (3843) 79-63-65.
E-mail: nmt@hosp1.nkz.ru.

Чурляев Юрий Алексеевич

доктор медицинских наук, профессор, заведующий
кафедрой анестезиологии и
реаниматологии.
654005, Кемеровская обл., г. Новокузнецк,
пр. Строителей, д. 5.
Тел./факс: 8 (3843) 79-64-45.
E-mail: chur15@yandex.ru.

Литература

1. Болтаев П. Г., Серебряков И. Ю., Николаев Э. К. Интракаротидная инфузия перфторана при некорректируемом нарушении метаболизма у больных с тяжелой черепно-мозговой травмой // Перфторуглеродные соединения в медицине и биологии. Сб. мат-лов XIII Международной конференции. – Пушкино, 2004. – С. 98.
2. Кузьков В. В., Киров М. Ю. Инвазивный мониторинг гемодинамики в интенсивной терапии и анестезиологии: Монография. – Архангельск, 2008. – 244 с.
3. Лукашев К. В., Валиахмедов А. З., Чурляев Ю. А. и др. Состояние центральной гемодинамики, внутричерепного и церебрального перфузионного давлений при острых нарушениях мозгового кровообращения // Общ. реаниматол. – 2009. – Т. 3. – С. 29-34.
4. Мороз В. В., Голубев А. М., Афанасьев А. В. и др. Строение и функция эритроцита в норме и при критических состояниях // Общ. реаниматол. – 2012. – № 1. – С. 52-60.
5. Мороз В. В., Черныш А. М., Козлова Е. К. и др. Нарушения наноструктуры мембран эритроцитов при острой кровопотере и их коррекция перфторуглеродной эмульсией // Общ. реаниматол. – 2011. – Т. 7, № 2. – С. 5-9.
6. Платонов А. Е. Статистический анализ в медицине и биологии: задачи, терминология, логика, компьютерные методы. – М.: Изд-во РАМН, 2000. – 25 с.
7. Пшенкина Н. Н., Софронов Г. А., Андреева Н. Б. и др. Влияние перфторана на фармакокинетику диазепамы при разных вариантах их сочетанного введения // Вестн. Рос. воен.-мед. академии. – 2007. – Т. 4. – С. 99-104.
8. Усенко Л. В., Мальцева Л. А., Царёв А. В. и др. Ишемический инсульт глазами анестезиолога. Современные подходы к интенсивной терапии: Монография. – Днепропетровск, 2004. – 115 с.
9. Adams H. P., del Zoppo Jr. G., Alberts M. J. Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke: a guideline from the American heart association // American stroke association stroke council, clinical cardiology council, cardiovascular radiology and intervention council, and the atherosclerotic peripheral vascular disease and quality of care outcomes in research interdisciplinary working groups: the American academy of neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists // Stroke. – 2007. – Vol. 38. – P. 1655-1711.
10. Cabrales P., Tsai A. G., Frangos J. A. et al. Oxygen delivery and consumption in the microcirculation after extreme hemodilution with perfluorocarbons // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. – 2004. – Vol. 287. – P. H320-H330.
11. Carrera E., Schmidt J. M., Oddo M. et al. Transcranial Doppler for predicting delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage // Neurosurgery. – 2009. – Vol. 65, № 2. – P. 316-323.
12. Faithfull N. S. The concept of hemoglobin equivalency of perfluorochemical emulsions // Adv. Exp. Med. Biol. – 2003. – Vol. 530. – P. 271-285.
13. Knaus W. A., Draper E. A., Wagner D. P. et al. APACHE II: a severity of disease, classification system // Crit. Care Med. – 1985. – Vol. 13. – P. 818-829.
14. Lang E. W., Diehl R. R., Mehdorn H. M. et al. Cerebral autoregulation testing after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: the phase relationship between arterial blood pressure and cerebral blood flow velocity // Crit. Care Med. – 2001. – Vol. 29, № 1. – P. 158-63.
15. Teasdale P., Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness // Lancet. – 1974. – Vol. 2, № 13. – P. 1-84.
16. Woitzik J., Weinzierl N., Schilling L. Early administration of a second-generation perfluorochemical decreases ischemic brain damage in a model of permanent middle cerebral artery occlusion in the rat // Neurol Res. – 2005. – Vol. 27. – P. 509-515.
17. Yang Z. J., Price C. D., Bosco G. et al. The effect of isovolemic hemodilution with oxycyte, a perfluorocarbon emulsion, on cerebral blood flow in rats // PLoS One. – 2008. – Vol. Apr 23, № 3-4. – URL: e2010. doi:10.1371/journal.pone.0002010.