

## ВЛИЯНИЕ ГИПЕРОСМОЛЯРНЫХ РАСТВОРОВ НА ОКСИГЕНАЦИЮ И МЕТАБОЛИЗМ ГОЛОВНОГО МОЗГА

С. С. Петриков, В. В. Крылов, А. А. Солодов,  
Ю. В. Титова, Х. Т. Гусейнова, Л. Т. Хамидова

ГУЗ НИИ СП им. Н.В. Склифосовского,  
Департамента Здравоохранения г. Москвы

### Effect of Hyperosmolar Solutions on Cerebral Oxygenation and Metabolism

S. S. Petrikov, V. V. Krylov, A. A. Solodov, Yu. V. Titova, Kh. T. Guseinova, L. T. Khamidova

N. V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Care,  
Department of Health of Moscow

**Цель исследования.** Оценить динамику показателей церебральной оксигенации и метаболизма при коррекции внутричерепной гипертензии различными гипертоническими растворами. **Материал и методы.** Провели анализ 39 эпизодов коррекции повышенного внутричерепного давления при помощи 15% раствора Маннитола и раствора «ГиперХАЕС» у 9 больных с внутричерепными кровоизлияниями. Исследовали динамику внутричерепного давления, показателей системной гемодинамики, церебральной оксигенации и метаболизма. **Результаты.** Выявили существенную разницу во влиянии исследованных растворов на внутричерепное давление, церебральное перфузионное давление и метаболизм головного мозга. Отметим, что введение 15% раствора Маннитола не приводило к каким-либо изменениям метаболизма мозга. Инфузия раствора «ГиперХАЕС» сопровождалась значимым ростом концентрации глюкозы и пирувата в интерстициальной жидкости как условно «интактного» так и «пораженного» вещества головного мозга. **Заключение.** Применение 15% раствора Маннитола и раствора «ГиперХАЕС» является эффективным методом коррекции внутричерепной гипертензии, однако использование «ГиперХАЕСа» приводит к более продолжительному снижению внутричерепного давления и увеличению церебрального перфузионного давления, а также сопровождается выраженным улучшением церебрального метаболизма. Поражение головного мозга вследствие внутричерепного кровоизлияния может сопровождаться развитием митохондриальной дисфункции. **Ключевые слова.** Внутричерепная гипертензия, внутричерепное давление, гипертонические растворы, тканевой микродиализ.

**Objective:** to assess the time course of changes in the parameters of cerebral oxygenation and metabolism in the correction of intracranial hypertension with hyperosmolar solutions. **Material and methods.** 39 episodes of elevated intracranial pressure correction with 15% mannitol solution and HyperHAES solution were analyzed in 9 patients with intracranial hemorrhages. Changes in intracranial pressure and systemic hemodynamic, cerebral oxygenation, and metabolic parameters were studied. **Results:** A great difference was found in the effects of the test solutions on intracranial, cerebral perfusion pressure, and cerebral metabolism. Administration of 15% mannitol solution caused no cerebral metabolic changes. Infusion of HyperHAES solution induced a significant elevation in the concentrations of glucose and pyruvate in the interstitial fluid of both the arbitrarily intact and afflicted cerebral matter. **Conclusion:** The administration of 15% mannitol solution and HyperHAES solution is an effective method for correcting intracranial hypertension; however, the use of HyperHAES solution results in a more prolonged decrease in intracranial pressure, an increase in cerebral perfusion pressure, and an improvement of cerebral metabolism. Brain lesion due to intracranial hemorrhage may be accompanied by the development of mitochondrial dysfunction. **Key words:** intracranial hypertension, intracranial pressure, hyperosmolar solutions, tissue microdialysis.

Отек и ишемия головного мозга, возникающие вследствие внутричерепного кровоизлияния, приводят к повышению внутричерепного давления (ВЧД) и развитию внутричерепной гипертензии. В свою очередь, внутричерепная гипертензия сопровождается снижением церебральной перфузии и нарушением оттока венозной крови из полости черепа, способствуя дальнейшему прогрессированию ишемии мозга и нарастанию его отека [1].

Коррекция ВЧД является одной из важнейших задач интенсивной терапии больных с внутричерепными кровоизлияниями. Наиболее распространенным методом снижения повышенного ВЧД является использование гипертонических растворов [1]. Инфузия данных препаратов приводит к возникновению осмотического градиента между плазмой крови и интерстицием мозга, вызывая перемещение жидкости во внутрисосудистое пространство, а так-

**Нормальные значения основных показателей системной гемодинамики, определяемых при помощи транспульмональной термодилуции**

Показатель	Нормальные значения
Сердечный индекс (л/мин/м <sup>2</sup> )	3–5
Индекс глобального конечно-диастолического объема крови (мл/м <sup>2</sup> )	680–800
Индекс общего периферического сосудистого сопротивления (дин·сек·см <sup>5</sup> /м <sup>2</sup> )	1200–2000
Индекс внесосудистой воды легких (мл/кг)	3–7
Вариабельность ударного объема (%)	Менее 10
Индекс функции сердца (л/мин)	4,5–6,5

же сопровождается гиперволемией и снижением вязкости крови, приводя к транзиторному увеличению мозгового кровотока и развитию рефлекторной вазоконстрикции [2].

Гиперосмолярными препаратами, наиболее часто используемыми для коррекции внутричерепной гипертензии, являются растворы Маннитола (15, 20%) и хлорида натрия — NaCl (3, 7,5, 10%). Для увеличения продолжительности действия гипертонических растворов NaCl их комбинируют с коллоидными препаратами.

Несмотря на большое количество исследований, посвященных влиянию гиперосмолярных растворов на внутричерепное давление и показатели системной гемодинамики, в литературе практически отсутствуют сведения об изменениях оксигенации и метаболизма головного мозга при применении данных препаратов.

Цель нашего проспективного сравнительного исследования — оценка динамики показателей церебральной оксигенации и метаболизма при коррекции внутричерепной гипертензии различными гиперосмолярными растворами.

## Материалы и методы

Провели анализ 39 эпизодов коррекции повышенного внутричерепного давления при помощи гиперосмолярных растворов у 9 больных с внутричерепными кровоизлияниями. Угнетение уровня бодрствования составило 4–8 баллов по Шкале Комы Глазго. У 4 пациентов было субарахноидальное кровоизлияние (САК) после разрыва артериальной аневризмы головного мозга, осложненное ангиоспазмом, у 5 пострадавших — тяжелая изолированная черепно-мозговая травма. Все пациенты были оперированы. Средний возраст больных составил 45±17 год. Мужчин было 5, женщин — 4.

У пациентов с САК, вследствие разрыва артериальной аневризмы головного мозга, для оценки динамики церебрального сосудистого спазма с первых суток после операции клипирования аневризмы определяли линейную скорость кровотока по средним мозговым артериям (СМА) при помощи транскраниальной доплерографии («MultiDop T», DWL Elektronische Systeme GmbH, Германия). У всех больных на момент проведения исследований отмечали выраженный ангиоспазм (скорость кровотока по СМА с обеих сторон более 200 см/сек).

Всем пациентам проводили инвазивный мониторинг ВЧД, определение показателей системной гемодинамики методом транспульмональной термодилуции, оценку насыщения гемоглобина кислородом в луковиче внутренней яремной вены (SvjO<sub>2</sub>) и биохимического состава интерстициальной жидкости головного мозга. Пяти больным были установлены датчики для определения температуры (Tbr) и напряжения кислорода в веществе головного мозга (PbrO<sub>2</sub>).

### Мониторинг ВЧД

Использовали вентрикулярное и паренхиматозное измерение внутричерепного давления.

Для вентрикулярного определения ВЧД в передний рог правого и/или левого бокового желудочка устанавливали специальный двухпросветный катетер с баллончиком на конце («Air-Pouch Probe, 3XL», Германия). Измеряющий канал катетера подсоединяли к монитору «Spiegelberg: Brain-Pressure Monitor» (Германия); дренирующий — к системе контролируемого дренирования церебро-спинальной жидкости (ЦСЖ). После подключения катетера монитор заполнял баллончик воздухом и, по степени давления ЦСЖ на стенки баллончика, определялось ВЧД.

Для проведения паренхиматозного мониторинга ВЧД использовали датчик «Codman MicroSensor™» (США). После калибровки на границе водной и воздушной сред датчик устанавливали в лобную или височную долю полушария, противоположную основному очагу поражения мозга на глубину 1–1,5 см. Проксимальный конец датчика подсоединяли к монитору ВЧД «Codman ICP Express» (США). Монитор определяет ВЧД при помощи пьезоэлектрического элемента, расположенного на конце датчика.

### Мониторинг гемодинамики

Для измерения показателей системной гемодинамики методом транспульмональной термодилуции (монитор «PiCCOplus», Pulsion Medical Systems, Германия) катетеризировали одну из подключичных или внутренних яремных вен и устанавливали специальный катетер с термистором (Pulsiocath PV2015L20 «Pulsion Medical Systems», Германия) в бедренную артерию в проксимальном направлении. Артериальный доступ позволял осуществлять постоянный мониторинг параметров гемодинамики и забор проб артериальной крови. На всех этапах исследования проводили транспульмональную термодилуцию. Для этого в венозный катетер в течение 5 сек вводили 10–15 мл 0,9% раствора NaCl, охлажденного до температуры менее 8°С. Температурный датчик, прикрепленный к венозному катетеру, фиксировал температуру раствора, а термодатчик, расположенный в бедренной артерии, определял разведение холодного индикатора. По полученной кривой термодилуции монитор высчитывал параметры системной гемодинамики (табл. 1). Для избежания ошибок, связанных с введением раствора, каждый раз проводили три последовательных термодилуции и рассчитывали средние значения полученных показателей.

Датчик для инвазивного измерения артериального давления фиксировали на уровне отверстия Монро (середина расстояния между наружным углом глазницы и наружным отверстием наружного слухового прохода).

### Югулярная оксиметрия

Для измерения SvjO<sub>2</sub> устанавливали катетер ретроградно в луковичу внутренней яремной вены. После установки верифицировали положение катетера при помощи рентгенографии шейного отдела позвоночника в боковой проекции (при правильной установке кончик катетера должен проецироваться на уровень сосцевидного отростка височной кости). Исследование проб венозной крови проводили в лаборатории (газоанализатор «ABL 800», Radiometr, Дания).

### Микродиализ вещества головного мозга

Для проведения тканевого микродиализа через фрезевое отверстие, либо через специальное устройство для фиксации

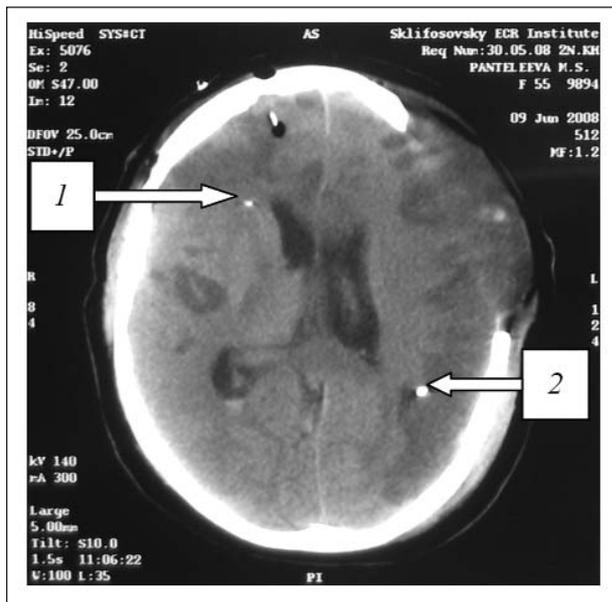


Рис. 1. Компьютерная томограмма головного мозга больной П. с вазоспазмом вследствие разрыва аневризмы левой внутренней сонной артерии. Катетеры для тканевого микродиализа установлены в условно «интактное» (1) и «пораженное» (2) вещество мозга.

(«bolt»), в «пораженное» и условно «интактное» вещество головного мозга устанавливали специальные двуполостные катетеры (СМА 70, Швеция), конечный отдел которых представлен полупроницаемой мембраной (длина мембраны 10 мм, поры 20000 Дальтон) (рис. 1). Положение катетеров в веществе головного мозга визуализировали при помощи компьютерной томографии.

После установки катетера к его внутреннему каналу подключали специальный инфузионный насос с раствором, близким по электролитному составу к интерстициальной жидкости мозга (Perfusion Fluid CNS, Швеция) и начинали перфузию со скоростью 0,3 мкл/мин. Для накопления достаточного количества диализата требовалось 15–20 минут. После этого микропробирку помещали в специальный биохимический анализатор, позволяющий определять концентрации глюкозы, глицерола, лактата и пирувата (табл. 2) («ISCUS Clinical Microdialysis Analyser», Швеция).

#### Мониторинг напряжения кислорода и температуры в веществе головного мозга

Для определения  $P_{brO_2}$  через специальное устройство для фиксации («bolt»), в «пораженное» и условно «интактное» вещество головного мозга устанавливали полярографические электроды с длиной мембраны 13 мм («REVOXODE Brain Oxygen Catheter-Micro-Probe», Integra Lifesciences, Германия) и датчики измерения температуры мозга («TRERMOCUPLE Brain Temperature Catheter-Micro-Probe», Integra Lifesciences, Германия). Положение датчиков в веществе головного мозга визуализировали при помощи компьютерной томографии. Принцип полярографического метода основан на

диффузии кислорода через  $O_2$ -проницаемую мембрану в электролитный раствор с последующим превращением его в гидроксильные ионы. Указанная реакция приводит к появлению электрического тока, величина которого прямо пропорциональна концентрации кислорода в электролитном растворе. Для правильного измерения  $P_{brO_2}$  необходимо одновременное определение температуры мозга. После установки датчики подсоединяли к монитору «LICOX<sub>СМР</sub>® Tissue Oxygen Pressure Monitor» (Integra Lifesciences, Германия).

#### Методы интенсивной терапии

Всем больным проводили стандартную интенсивную терапию. Инфузионную терапию осуществляли комбинацией коллоидных и кристаллоидных препаратов. Объем и структуру инфузии определяли на основании данных инвазивного мониторинга системной гемодинамики. Энтеральное питание начинали с первых суток нахождения больного в отделении реанимации из расчета 20–25 ккал на кг массы тела в сутки. Потребность в белке оценивали при помощи определения баланса азота. При необходимости добавляли парентеральное питание. Всем пациентам проводили искусственную вентиляцию легких с дыхательным объемом 8–10 мл на кг идеальной массы тела и ПДКВ 5 см вод. ст. Минутный объем вентиляции определяли по результатам измерения  $PaCO_2$ . Стремилась поддерживать напряжение углекислоты в артериальной крови в пределах 30–40 мм рт. ст.

Головной конец кровати держали приподнятым на 30–40°. Обезболивающие и седативные препараты использовали при необходимости проведения инвазивных процедур (трахеостомия, катетеризация сосудов) и психомоторном возбуждении пациента.

#### Этапы исследования

Стойкое (в течение 15–20 минут) повышение внутричерепного давления выше 20 мм рт. ст., не купируемое обычными мерами коррекции ВЧД (подъем головного конца кровати, поддержание нормотермии и нормоксии, гипervентиляция до напряжения углекислоты в артериальной крови 30–35 мм рт. ст.), считали показанием для терапии гиперосмолярными растворами.

Для снижения ВЧД использовали внутривенное введение 15% раствора Маннитола («Манит», ОАО «Биохимик», Саранск) 400 мл (0,5–1 г/кг) в течение 15–20 мин ( $n=22$ ), либо раствора «ГиперХАЕС» (7,2% раствор NaCl в 6% растворе гидроксипропилкрахмала 200/0,5) (Фрезениус Каби Дойчланд ГмБХ) 250 мл в течение 5–15 мин ( $n=17$ ). Данные препараты зарегистрированы в Российской Федерации и наиболее часто используются для коррекции внутричерепной гипертензии.

До начала исследования и через 30 и 120 минут после введения растворов определяли концентрацию гемоглобина в артериальной крови (Hb), ВЧД, среднее артериальное давление ( $AD_{cp}$ ), частоту сердечных сокращений (ЧСС), температуру артериальной крови ( $T_{кр}$ ),  $T_{br}$ ,  $P_{brO_2}$ , коэффициент экстракции кислорода ( $O_2ER$ ), сердечный индекс (СИ), индекс функции сердца (ИФС), индекс глобального конечно-диастолического объема (ИГКДО), вариабельность ударного объема сердца (ВУО), индекс периферического сосудистого сопротивления (ИОПСС), церебральное перфузионное давление (ЦПД),  $Sv_jO_2$ , напряжение кислорода и углекислоты в артериальной крови ( $PaO_2$ ,  $PaCO_2$ ), отношение  $PaO_2$  к фракции кислорода во вдыхаемой смеси ( $PaO_2/FiO_2$ ), концентрацию глюкозы в плазме крови (Глю), концентрацию глюкозы (G), лактата (L), пирувата (P), глицерола (Gl) и отношение лактат/пируват (L/P) в интерстициальной жидкости головного мозга.

Таблица 2

#### Нормальные значения показателей, определяемых при помощи тканевого микродиализа в интерстициальной жидкости головного мозга

Показатель	Норма при бодрствовании
Глюкоза (ммоль/л)	1,7±0,9
Пируват (мкмоль/л)	166±47
Лактат (ммоль/л)	2,9±0,9
Отношение Лактат / Пируват	23±4
Глицерол (мкмоль/л)	80±40

Таблица 3

Показатели  $\text{FiO}_2$ , Hb (г/л),  $\text{PaCO}_2$  (мм рт. ст.),  $\text{PaO}_2$  (мм рт. ст.),  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ , Tкр ( $^{\circ}\text{C}$ ) и концентрации глюкозы в плазме крови (ммоль/л) на этапах исследования

Растворы	Значения показателей на этапах исследования							
	$\text{FiO}_2$	Hb	$\text{PaCO}_2$	$\text{PaO}_2$	$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$	Tкр	Глю	
			<b>Исходно</b>					
15% Маннитол	0,5±0,1	88±17	31±4	160±42	310±92	37,6±0,7	6,9±1,9	
ГиперХАЕС	0,5±0,1	82±18	30±4	184±65	348±78	37,6±0,5	7,5±2,7	
			<b>30 минут</b>					
15% Маннитол	0,5±0,1	94±24	33±4	157±42	303±102	37,4±0,7	6,6±1,6	
ГиперХАЕС	0,5±0,1	83±19	31±5	166±35	335±78	37,4±0,8	7,3±2,9	
			<b>120 минут</b>					
15% Маннитол	0,5±0,1	92±17	32±5	154±43	302±113	37,4±0,8	6,2±1,8	
ГиперХАЕС	0,5±0,1	87±22	30±6	171±26	352±82	37,7±0,7	7,7±3,4	

Таблица 4

Влияние гиперосмолярных препаратов на ВЧД (мм рт. ст.) и ЦПД (мм рт. ст.)

Растворы	Значения показателей на этапах исследования					
	исходно		30 минут		120 минут	
	ВЧД	ЦПД	ВЧД	ЦПД	ВЧД	ЦПД
15% Маннитол	29±5	73±14	17±5*	89±16*	23±9*	81±13
ГиперХАЕС	29±5	71±14	11±5*,#	93±11*	15±6*,#	87±15*

Примечание. \* —  $p < 0,05$  по сравнению с исходными значениями; # —  $p < 0,05$  по сравнению с 15% раствором Маннитола.

Таблица 5

Влияние гиперосмолярных растворов на показатели системной гемодинамики

Растворы	Значения показателей на этапах исследования					
	исходно		30 минут		120 минут	
	15% Маннитол	ГиперХАЕС	15% Маннитол	ГиперХАЕС	15% Маннитол	ГиперХАЕС
СИ, л/мин/м <sup>2</sup>	4,5±0,8	4,6±1,0	4,9±1,0	5,0±1,1*	4,7±0,9	4,7±0,9
ИГКДО, мл/м <sup>2</sup>	779±152	740±70	767±141	742±96	767±202	758±101
ВУО, %	13±5	13±6	11±4	10±4	15±4	13±5
АД <sub>ср</sub> , мм рт. ст.	102±14	99±14	106±16	104±11	104±12	102±13
ЧСС, уд в мин	75±17	76±13	82±16*	79±13	83±17*	76±13
ИОПСС, дин·сек·см <sup>-5</sup> /м <sup>2</sup>	1724±460	1760±460	1738±377	1633±411	1658±359	1768±498
ИФС, л/мин	5,9±1,2	6,2±1,4	6,4±1,1	6,7±1,3	6,3±1,1	6,2±1,4

Примечание. Здесь и в табл. 6: \* —  $p < 0,05$  по сравнению с исходными значениями.

Биохимические показатели интерстициальной жидкости головного мозга, Tbr и PbrO<sub>2</sub>, определяли в условно «интактном» (инт) и «пораженном» (пор) веществе головного мозга.

Церебральное перфузионное давление рассчитывали как разницу между АД<sub>ср</sub> и ВЧД.

O<sub>2</sub>ER определяли как разницу насыщения гемоглобина артериальной крови кислородом (SaO<sub>2</sub>) и SvjO<sub>2</sub> (у всех больных в процессе проведения исследования SaO<sub>2</sub> составляло 100%).

Фиксировали время, когда ВЧД вновь становилось выше 20 мм рт. ст.

#### Статистическая обработка

Перед началом исследования проводили сравнение всех исследуемых показателей между группами и внутри каждой группы. Полученные на этапах исследования данные сравнивали с исходными значениями. Для определения «нормальности» распределения использовали критерий Колмогорова-Смирнова. Оценку внутригрупповых различий проводили при помощи критерия Уилкоксона. Межгрупповые сравнения осуществляли при помощи критерия Манна-Уитни. Различия считали достоверными при уровне критерия значимости ( $p$ ) менее 0,05.

Статистическую обработку полученных данных осуществляли при помощи пакета программ STATISTICA 6.0 (StatSoft, США).

Данные представлены в формате  $M \pm \delta$  ( $M$  — средняя арифметическая,  $\delta$  — стандартное отклонение) при «нормальном» и в формате Медиана (25 и 75 перцентели) при «ненормальном» распределении.

## Результаты и обсуждение

На всех этапах исследования  $\text{FiO}_2$ , Hb,  $\text{PaO}_2$ ,  $\text{PaCO}_2$ ,  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ , Tкр и концентрация глюкозы в плазме крови оставались стабильными и были сопоставимы между группами (табл. 3).

#### Динамика внутричерепного и церебрального перфузионного давления

Внутричерепное давление до введения 15% раствора Маннитола и раствора «ГиперХАЕС» не различалось и составило 29±5 мм рт. ст. Введение исследованных растворов привело к значимому снижению ВЧД через 30 и 120 минут после окончания инфузии (табл. 4). Однако инфузия «ГиперХАЕСа» оказывала более выраженное влияние на ВЧД на всех этапах исследования.

Продолжительность снижения ВЧД ниже 20 мм рт. ст. составила 121±58 минуты при использовании 15% м-ра Маннитола и 258±122 минуты при применении раствора «ГиперХАЕС» ( $p < 0,001$  по сравнению с 15% раствором Маннитола).

Использование 15% раствора Маннитола сопровождалось значимым увеличением церебрального пер-

Таблица 6

## Влияние гиперосмолярных растворов на оксигенацию, температуру и метаболизм головного мозга

Растворы	Значения показателей на этапах исследования					
	исходно		30 минут		120 минут	
	15% Маннитол	ГиперХАЕС	15% Маннитол	ГиперХАЕС	15% Маннитол	ГиперХАЕС
PbгO <sub>2</sub> (инт), мм рт. ст.	33,1 (22,8–52) (n=17)	34,2 (23,8–47,5) (n=13)	40,2 (26,4–48,7)	43,5 (30–54,6)	39,8 (19,2–49,2)	49,5 (27,9–56,8)
PbгO <sub>2</sub> (пор), мм рт. ст.	27,3 (22,1–45,1) (n=17)	25 (21–36,2) (n=13)	29,3 (20,8–42,6)	32* (26,1–42,7)	46 (24,8–53,7)	31 (25,4–43,2)
O <sub>2</sub> ER	0,23±0,09	0,21±0,1	0,19±0,07	0,19±0,06	0,19±0,08	0,21±0,08
Tbr(инт), °C	37,9±0,5 (n=17)	37,7±0,3 (n=13)	37,6±0,6	37,6±0,4	37,6±0,7	37,8±0,6
Tbr(пор), °C	37,9±0,5 (n=17)	37,8±0,3 (n=13)	37,6±0,6	37,5±0,4	37,6±0,7	37,7±0,6
Лактат (инт), ммоль/л	2,5 (1,5–3,8) (n=22)	2,2 (1,5–2,6) (n=17)	2,7* (2,0–4,9)	3,0* (2,7–3,9)	2,8 (1,9–3,3)	3,3* (2,5–4,8)
Лактат (пор), ммоль/л	3,2 (1,4–4,5) (n=22)	2,7 (1,7–4,0) (n=17)	4,1* (1,7–5,5)	3,0* (2,4–5,2)	4,0* (2,0–5,6)	2,95* (2,5–5,1)
Лактат/Пируват (инт)	29,8 (24,8–32,7) (n=22)	27 (22–30,7) (n=17)	26,8 (24,3–32,6)	28,3 (26,1–31,7)	27,4 (25,5–31,8)	31,9* (25,9–38,7)
Лактат/Пируват (пор)	29,2 (25,9–37,4) (n=22)	29,9 (26,4–35,3) (n=17)	30,3 (25,8–38,5)	30,5 (25,9–34,1)	31 (25,8–38,3)	31,3 (26,7–32,9)
Глицерол (инт), мкмоль/л	89 (66–133) (n=22)	107 (59–167) (n=17)	95 (41–153)	132 (60–201)	94 (76–132)	121 (81–185)
Глицерол (пор), мкмоль/л	59 (49–136) (n=22)	91 (46–245) (n=17)	65 (30–120)	95 (61–263)	74 (61,5–158)	115 (83–178)

фузионного давления через 30 минут после окончания инфузии (табл. 4). Инфузия раствора «ГиперХАЕС» привела к выраженному повышению ЦПД через 30 и 120 минут после окончания введения препарата.

#### Изменения показателей системной гемодинамики

Больные обеих групп перед введением исследованных растворов находились в состоянии нормоволемии (табл. 5).

Введение 15% раствора Маннитола сопровождалось незначительным влиянием на системную гемодинамику. Отметим тенденцию к снижению вариабельности ударного объема через 30 минут и незначительную тахикардию через 30 и 120 минут после введения препарата.

Использование раствора «ГиперХАЕС» привело к значимому увеличению сердечного индекса и небольшому снижению ВУО через 30 минут после окончания инфузии.

Значимой динамики индекса глобального конечного диастолического объема и функции сердца при инфузии исследованных растворов отмечено не было.

#### Динамика показателей оксигенации и температуры головного мозга

Развитие всех исследованных эпизодов внутричерепной гипертензии не сопровождалось снижением PbгO<sub>2</sub> ниже ишемического порога (15 мм рт. ст.) и существенным нарастанием O<sub>2</sub>ER (табл. 6). Напряжение кислорода в мозге находилось в пределах нормальных значений и было несколько выше в условно «интактном» веществе.

Введение исследованных препаратов сопровождалось тенденцией к увеличению PbгO<sub>2</sub> как с условно «интактном», так и в «пораженном» веществе мозга. Однако, использование «ГиперХАЕСа» привело к повышению PbгO<sub>2</sub> в условно «интактном» веществе мозга и значимому росту PbгO<sub>2</sub>(пор) через 30 минут после окончания инфузии.

Температура мозга как в условно «интактном», так и в «пораженном» веществе была одинакова и существенно не изменялась на всех этапах исследования, превышая температуру крови на 0,1–0,2°C.

Также не отметили существенной динамики коэффициента экстракции кислорода как при использовании 15% раствора Маннитола, так и «ГиперХАЕСа».

#### Динамика показателей церебрального метаболизма

Исходно у пациентов обеих групп было отмечено выраженное снижение концентрации глюкозы и пирувата и незначительное повышение концентрации глицерола в интерстициальной жидкости как «пораженного», так и условно «интактного» вещества мозга (табл. 6, рис. 2–5). Концентрация лактата находилась в пределах нормальных значений или незначительно превышала их (см. табл. 6). Отношение лактат/пируват несколько превышало нормальные значения как в условно «интактном», так и в «пораженном» веществе мозга.

Коррекция внутричерепной гипертензии при помощи исследованных растворов сопровождалась раз-

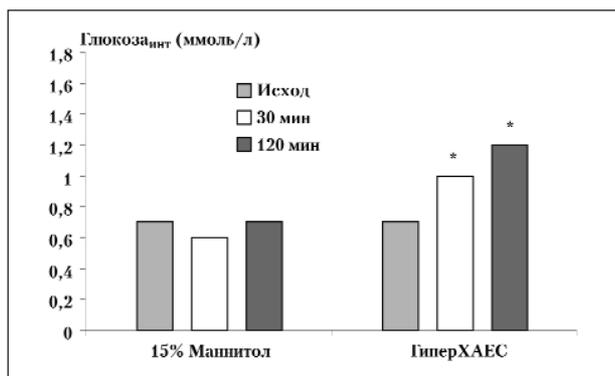


Рис. 2. Динамика концентрации глюкозы в интерстициальной жидкости условно «интактного» вещества головного мозга при использовании 15% раствора Маннитола и раствора «ГиперХАЕС».

Здесь и на рис. 3–5: столбики — медиана; планки погрешности: нижняя — 25 перцентиль, верхняя — 75 перцентиль). \* —  $p < 0,05$  по сравнению с исходными значениями.

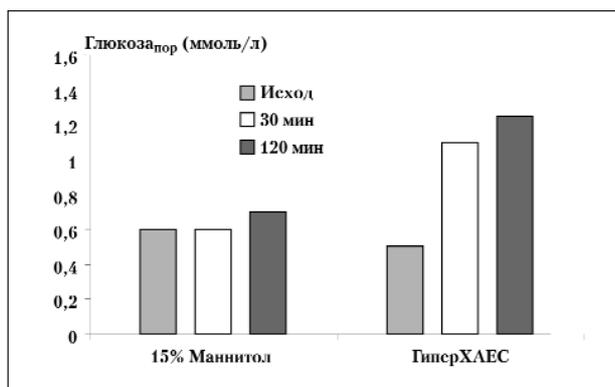


Рис. 3. Динамика концентрации глюкозы в интерстициальной жидкости «пораженного» вещества головного мозга при использовании 15% раствора Маннитола и раствора «ГиперХАЕС».

# —  $p < 0,05$  по сравнению с 15% раствором Маннитола.

личной динамикой концентрации метаболитов в интерстициальной жидкости головного мозга.

Введение 15% раствора Маннитола не привело к каким-либо изменениям концентрации глюкозы, пирувата, отношения лактат/пируват и глицерола в интерстициальной жидкости как условно «интактного», так и «пораженного» вещества мозга на всех этапах исследования. Отметим значимое увеличение  $L_{инт}$  через 30 мин и  $L_{пор}$  через 30 и 120 минут после окончания инфузии препарата. В условно «интактном» веществе мозга концентрация лактата оставалась в пределах нормальных значений, а в «пораженном» превышала их.

Инфузия раствора «ГиперХАЕС» сопровождалась значимым ростом концентрации глюкозы в интерстициальной жидкости как условно «интактного» так и «пораженного» вещества головного мозга (рис. 2, 3). Концентрация глюкозы в «пораженном» веществе мозга через 120 минут после окончания введения «ГиперХАЕСа» достоверно превышала соответствующий показатель, полученный после введения 15% раствора Маннитола — 1,25 (0,8–1,4) и 0,7 (0,5–1,0), соответственно (рис. 3).

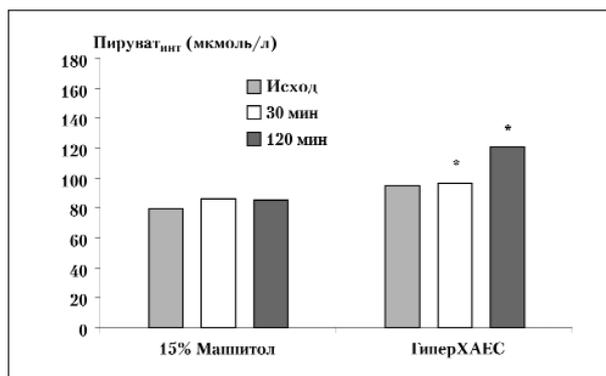


Рис. 4. Динамика концентрации пирувата в интерстициальной жидкости условно «интактного» вещества головного мозга при использовании 15% раствора Маннитола и раствора «ГиперХАЕС».

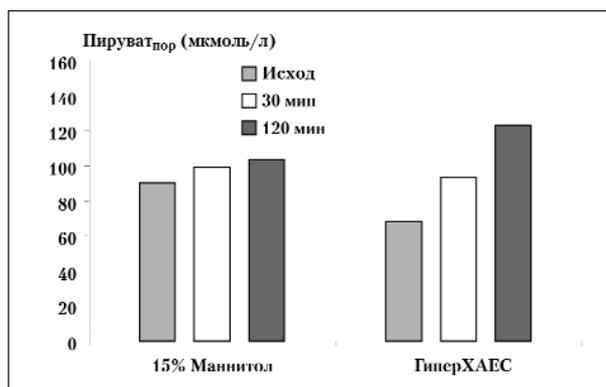


Рис. 5. Динамика концентрации пирувата в интерстициальной жидкости «пораженного» вещества головного мозга при использовании 15% раствора Маннитола и раствора «ГиперХАЕС».

Введение «ГиперХАЕСа» сопровождалось повышением концентрации пирувата как в «пораженном», так и в условно «интактном» веществе мозга (рис. 4, 5).

Концентрация лактата после инфузии раствора «ГиперХАЕС» значимо увеличивалась в интерстициальной жидкости как условно «интактного» так и «пораженного» вещества мозга, однако оставалась в пределах нормальных значений. Отношение лактат/пируват увеличивалось в интерстициальной жидкости условно «интактного» вещества мозга и оставалось стабильным в «пораженном» веществе (табл. 6).

Концентрация глицерола в интерстициальной жидкости как условно «интактного» так и «пораженного» вещества головного мозга существенно не изменялась при введении как 15% раствора Маннитола, так и раствора «ГиперХАЕС».

Применение гиперосмолярных препаратов для коррекции внутричерепной гипертензии является рутинной практикой. Результаты нашего исследования подтверждают значимое снижение ВЧД при использовании как 15% раствора Маннитола, так и раствора «ГиперХАЕС». Дина-

мика ВЧД и ЦПД соответствовала данным, полученным в предыдущих исследованиях [3]. Отмечена значимая разница в длительности эффектов исследованных препаратов. При использовании 15% раствора Маннитола уровень ВЧД менее 20 мм рт. ст. удавалось поддерживать  $121 \pm 58$  минут, а «ГиперХАЕСа» — в течение  $258 \pm 122$  минут. В клинических условиях данная разница имеет существенное значение, так как использование больших доз гиперосмолярных препаратов может приводить к возникновению нежелательных побочных эффектов. Так, повторные введения маннитола могут сопровождаться возникновением «феномена отдачи», связанным с проникновением маннита в вещество мозга, а длительное использование гиперосмолярных препаратов приводит к повышению осмоляльности плазмы и повышает риск развития почечной недостаточности [1]. Длительность эффекта по снижению ВЧД является одним из важных факторов при выборе препарата для коррекции внутричерепной гипертензии.

Интересные данные были получены при анализе показателей системной гемодинамики. До введения гиперосмолярных растворов у всех больных было состояние нормоволемии (нормальные показатели СИ, ИГКДО и ИОПСС). Инфузия исследованных препаратов не оказала существенного влияния на системную гемодинамику за исключением значимого повышения сердечного индекса через 30 минут после введения раствора «ГиперХАЕС». В предыдущем исследовании, проведенным нами по аналогичному дизайну, у большинства пациентов до включения в исследование было состояние гиповолемии, а введение гиперосмолярных растворов оказывало значимое воздействие на гемодинамику [3]. До начала исследования мы опасались, что инфузия комбинированного препарата гипертонического раствора NaCl с гидроксиэтилкрахмалом в условиях нормоволемии может привести к развитию гиперволемии. Однако этого не произошло. На всех этапах исследования после введения раствора «ГиперХАЕС» нами не отмечено существенной динамики показателей волемического статуса.

Инфузия как 15% раствора Маннитола, так и раствора «ГиперХАЕС» сопровождалась увеличением церебрального перфузионного давления. Однако повышение ЦПД не привело к выраженному росту напряжения кислорода в веществе головного мозга, что свидетельствует о сохранной ауторегуляции мозгового кровотока как в условно «интактном», так и «пораженном» веществе мозга обследованных больных.

Соотношение концентраций метаболитов в интерстициальной жидкости как условно «интактного», так и «пораженного» вещества мозга в условиях внутричерепной гипертензии свидетельствовало о церебральной ишемии, несмотря на нормальные показатели напряжения кислорода в веществе мозга. Наблюдали выраженное снижение концентрации глюкозы и пирувата, а также повышение отношения лактат/пируват.

Потребности головного мозга в энергии крайне высоки. Масса мозга составляет 2–3% от массы тела, однако на головной мозг приходится 15% сердечного выброса и

20–25% общей доставки кислорода и глюкозы [4]. Исследования последних лет расширили представления о церебральном метаболизме как в нормальных условиях, так и во время ишемии. Огромную роль в обеспечении энергопотребности головного мозга играет нейроглия и особенно астроциты [4–7]. Отростки астроцитов непосредственно контактируют с капиллярами и формируют гематоэнцефалический барьер (ГЭБ). Основное количество глюкозы изначально поступает именно в астроциты, а не в нейроны [4]. Доминирующим процессом, обеспечивающим образование аденозин-три-фосфата (АТФ) в астроцитах является гликолиз. Утилизация одной молекулы глюкозы приводит к образованию двух молекул пирувата и двух молекул АТФ. АТФ используется для поддержания трансмембранных ионных градиентов, обеспечивая работу АТФ-зависимых ионных помп (в основном  $K^+-Na^+$  АТФазы) [4, 8, 9].  $K^+-Na^+$  АТФаза поддерживает высокую концентрацию калия и низкую концентрацию натрия внутри клеток мозга. Основное количество пирувата, образующегося в результате гликолиза в астроцитах, в дальнейшем не поступает в цикл трикарбоновых кислот и не подвергается окислительному фосфорилированию, а преобразуется в лактат, который выделяется в интерстициальное пространство и поступает в нейроны [4, 5, 7]. В настоящее время появляется все больше доказательств того, что основным субстратом для «питания» нейронов является именно лактат, а не глюкоза. В нейроне происходит преобразование лактата в пируват, который включается в цикл Кребса и дыхательную цепь, приводя к образованию 18 молекул АТФ на одну молекулу пирувата. Таким образом, распад одной молекулы глюкозы с учетом гликолиза и окислительного фосфорилирования приводит к образованию 38 молекул АТФ [4, 9].

Не последнюю роль в поддержании церебрального энергообмена играет концентрация натрия, как в интерстиции мозга, так и внутри астроцитов. Захват астроцитами глюкозы из плазмы крови активируется при повышении концентрации глутамата в интерстициальной жидкости мозга. Глутамат является основным нейромедиатором, выбрасываемым в синаптическую щель при активации нейрональной функции. После поступления в интерстиций глутамат захватывается астроцитом и подвергается преобразованию в неактивный глутамин. Поступление глутамата в астроцит сопряжено с транспортом 2–3 ионов натрия. Таким образом, транспорт глутамата и опосредованная им активация захвата глюкозы из плазмы крови напрямую зависят от концентрации натрия в интерстициальном пространстве головного мозга [4, 10].

Следует отметить, что снижение концентрации глюкозы в интерстициальной жидкости головного мозга коррелирует с развитием летального исхода и выраженного неврологического дефицита [11, 12].

В анаэробных условиях энергопотребности клеток мозга поддерживаются только за счет гликолиза, так как окисление в дыхательной цепи требует присутствия кислорода. Происходит расщепление глюкозы до пирувата с последующим превращением его в лактат. Усиление анаэробного гликолиза сопровождается нарастанием концен-

трации лактата в интерстициальной жидкости мозга и увеличением отношения лактат/пируват. В некоторых исследованиях было показано, что увеличение концентрации лактата и отношения лактат/пируват может происходить даже при достаточной доставке кислорода к тканям мозга. Данная ситуация получила название «метаболического кризиса» и может быть связана с развитием митохондриальной дисфункции в нейронах [13].

Несмотря на схожие эффекты на системную гемодинамику влияние исследованных нами препаратов на метаболизм головного мозга существенно отличалось.

Введение 15% раствора Маннитола практически не оказало влияния на концентрацию исследованных метаболитов в интерстициальной жидкости как условно «интактного», так и «пораженного» вещества мозга. Несмотря на снижение ВЧД, повышение ЦПД и нормальное напряжение кислорода в веществе мозга интенсивность процессов гликолиза и окислительного фосфорилирования не изменилась. Концентрация глюкозы и пирувата оставалась значительно сниженной по сравнению с нормальными значениями на всех этапах исследования. Тем не менее, концентрация лактата увеличивалась, несмотря на отсутствие значимой динамики концентрации пирувата, что свидетельствовало о продолжающемся анаэробном гликолизе и, возможно, о митохондриальной дисфункции.

Инфузия раствора «ГиперХАЕС» приводила к значимому росту концентрации глюкозы как в условно «интактном», так и «пораженном» веществе мозга на всех этапах исследования. Возможно, что данный эффект был связан с более продолжительным эффектом на ВЧД и ЦПД. Однако не исключено, что полученные эффекты были связаны с описанным эффектом улучшения микроциркуляции вследствие введения «ГиперХАЕСа» [2]. Известно, что помимо влияния на ВЧД гипертонические растворы хлорида натрия способствуют восстановлению мембранного потенциала нейронов и поддержанию целостности ГЭБ [2]. Интересно, что инфузия раствора «ГиперХАЕС» сопровождалась активацией гликолиза как в условно «интактном», так и «пораженном» веществе мозга, однако в «пораженном» веществе рост концентрации пирувата был более выражен на всех этапах исследования. Повышение концентрации

пирувата сопровождалось нарастанием интерстициальной концентрации лактата. Можно предположить, что в «пораженном» веществе мозга помимо активации гликолиза происходило дальнейшее окисление пирувата в дыхательной цепи, так как в условиях выраженного роста концентрации пирувата отношение лактат/пируват не изменялось на всех этапах исследования. В условно «интактном» веществе мозга процессы окислительного фосфорилирования были нарушены, так как усиление гликолиза сопровождалось нарастанием отношения лактат/пируват, что в условиях нормального снабжения кислородом свидетельствует о развитии «метаболического кризиса», связанного с дисфункцией митохондрий.

В заключении следует отметить, что в процессе проведения исследования мы не отметили каких-либо побочных эффектов при использовании исследованных препаратов.

## Выводы

1. Применение 15% раствора Маннитола и раствора «ГиперХАЕС» является эффективным методом коррекции внутричерепной гипертензии, однако использование «ГиперХАЕСа» приводит к более продолжительному снижению внутричерепного давления и увеличению церебрального перфузионного давления.

2. Инфузия 15% раствора Маннитола и раствора «ГиперХАЕС» в условиях нормоволемии не сопровождается значимыми изменениями системной гемодинамики.

3. Введение 15% раствора Маннитола не приводит к улучшению метаболизма головного мозга.

4. Использование раствора «ГиперХАЕС» сопровождается выраженным улучшением церебрального метаболизма в виде значимого увеличения концентрации глюкозы и пирувата в интерстициальной жидкости как условно «интактного», так и «пораженного» вещества головного мозга.

5. Поражение головного мозга вследствие внутричерепного кровоизлияния может сопровождаться развитием митохондриальной дисфункции, проявляющейся отсутствием снижения и даже нарастанием отношения лактат/пируват в условиях достаточного снабжения мозга глюкозой и кислородом.

## Литература

1. *Bratton S. L., Chestnut R. M., Ghajar J. et al.* Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. *J. Neurotrauma* 2007; 24 (Suppl. 1): 1–106.
2. *Bhardwaj A., Ulatowski J. A.* Cerebral Edema: Hypertonic saline solutions. *Curr. Treat. Options Neurol.* 1999; 1 (3): 179–188.
3. *Петриков С. С., Крылов В. В., Солодов А. А.* Влияние гиперосмолярных растворов на внутричерепное давление, церебральную оксигенацию и центральную гемодинамику у больных с внутричерепными кровоизлияниями. *Вестн. интенс. терапии* 2007; 2: 61–65.
4. *Pellerin L.* How astrocytes feed hungry neurons. *Molecular Neurobiology* 2005; 32 (1): 59–72.
5. *Bonvento G., Herard A., Voutsinos-Porche B.* The astrocyte-neuron lactate shuttle: a debated but still valuable hypothesis for brain imaging. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2005; 25: 1394–1399.
6. *Loaiza A., Porras O., Barros L.* Glutamate triggers rapid glucose transport stimulation in astrocytes as evidenced by real-time confocal microscopy. *J. Neuroscience* 2003; 23 (19): 7337–7342.
7. *Magistretti P., Pellerin L.* Astrocytes couple synaptic activity to glucose utilization in the brain. *News Physiol. Sci.* 1999; 14: 177–182.
8. *Bergsneider M., Hovda D., Shalmon E. et al.* Cerebral hyperglycolysis following severe traumatic brain injury in humans: a positron emission tomography study. *J. Neurosurg.* 1997; 86: 241–251.
9. *Kann O., Kovacs R.* Mitochondria and neuronal activity. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2007; 292: 641–657.
10. *Pellerin L., Magistretti P.* Glutamate uptake into astrocytes stimulates aerobic glycolysis: a mechanism coupling neuronal activity to glucose utilization. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1994; 91: 10625–10629.
11. *Parkin M., Hopwood S., Jones D. et al.* Dynamic changes in brain glucose and lactate in pericontusional areas of the human cerebral cortex, monitored with rapid sampling on-line microdialysis: relationship with depolarisation-like events. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2005; 25: 402–413.
12. *Vespa P., McArthur D., Glenn T. et al.* Persistently reduced levels of extracellular glucose early after traumatic brain injury correlate with poor outcome at six months: A microdialysis study. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2003; 23: 865–877.
13. *Vespa P., Bergsneider M., Hattori N. et al.* Metabolic crisis without brain ischemia is common after traumatic brain injury: a combined microdialysis and positron emission tomography study. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2005; 25: 763–774.

Поступила 21.10.08