

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПОСТРЕАНИМАЦИОННОГО ВОССТАНОВЛЕНИЯ КРОВООБРАЩЕНИЯ

А. Я. Евтушенко, А. С. Разумов, А. В. Будаев*, П. С. Разумов

ГОУ ВПО Кемеровская государственная медицинская академия,
* Филиал ГУ НИИ общей реаниматологии РАМН, Новокузнецк

Postresuscitative Recovery of Circulation: Pathogenetic Aspects

A. Ya. Yevtushenko, A. S. Razumov, A. V. Budayev*, P. S. Razumov

Kemerovo State Medical Academy

* Branch of the Research Institute of General Reanimatology, Russian Academy of Medical Sciences, Novokuznetsk

В работе излагаются результаты многолетних экспериментальных исследований системной и региональной гемодинамики, выполненных на разных животных (собаки, кошки, крысы) с использованием различных моделей умирания. Установлено, что восстановление кровообращения у животных, перенесших 5-минутную клиническую смерть, имеет стадийный характер с первоначальной кратковременной гиперперфузией, сменяющейся гипоперфузией и последующей постепенной нормализацией кровотока. Показано, что в период начальной перфузии происходит перераспределение потоков крови, в результате которого кровообращение централизуется. Установлено, что избыточная гиперперфузия мозга сопровождается резкой активацией свободнорадикальных процессов, ухудшением неврологического восстановления и выживаемости животных. Ограничение избыточной гиперперфузии мозга путем временного исключения части объема циркулирующей крови, а также фармакологическая коррекция реперфузионной активации липопероксидации (фридокс, эмоксипин) существенно улучшают процессы неврологического восстановления и уменьшают постреанимационную летальность. *Ключевые слова:* перераспределение потоков, реперфузионная активация липопероксидации, неврологическое восстановление, выживаемость животных.

The paper describes the results of long-term experimental studies of systemic and regional hemodynamics in different animals (dogs, cats, rats), by using various models of dying. Recovery of circulation in the animals that had experienced 5-minute clinical death has been ascertained to be phasic with primary short-term hyperperfusion changing into hypoperfusion, followed by a gradual blood flow normalization. In early perfusion, the flows of blood are shown to be redistributed, causing circulation to be centralized. Excess cerebral hyperperfusion is accompanied by a drastic activation of free radical processes, deteriorated neurological recovery, and decreased survival. Restriction of excess cerebral hyperperfusion via temporary exclusion of a portion of the circulating blood volume, as well as correction of reperfusion activation of lipid peroxidation with drugs (fridox, emoxipin) substantially improve the processes of neurological recovery and lowers postresuscitative mortality. *Key words:* flow redistribution, reperfusion activation of lipid peroxidation, neurological recovery, animal survival.

В работе обобщены результаты многолетних экспериментальных исследований сотрудников Кемеровской медицинской академии и Филиала НИИ Общей реаниматологии, выполненных с использованием различных моделей клинической смерти (острая одномоментная и пролонгированная кровопотеря, электротравма, сдавление грудной клетки, отравление угарным газом) на разных животных (собаки, кошки, крысы). Установлены общие закономерности восстановления системной гемодинамики и мозгового кровообращения оживляемого организма, механизмы развития и патогенетическая значимость ранней постреанимационной гипер- и гипоперфузии.

Системная гемодинамика. Первоначально развивающаяся при возобновлении сердечной деятельности кратковременная гиперперфузия сменяется гипоперфузией и последующей относительно продолжительной стадией нормализации кровотока при благоприятном исходе [1]. Механизмы, лежащие в основе постреанимационной гиперперфузии и гипоперфузии, начинают формироваться в процессе умирания. Вследствие падения внутрисосудистого гидростатического давления уменьшается интенсивность транспортных потоков в направлении кровь-интерстиций и возрастает резорбция интерстици-

альной жидкости в кровеносные микрососуды. Это подтверждается уменьшением гематокрита, концентрации белка в плазме, интерстициального давления и объемной скорости лимфотока. С увеличением продолжительности умирания (пролонгированная кровопотеря) выраженность этих процессов возрастает и увеличивается объем крови, поступающей к началу клинической смерти в резервуар для кровопускания [2]. Аналогичные изменения интенсивности и направленности транссосудистого транспорта (обмена) происходят и при других вариантах развития терминального состояния. В результате с возобновлением кровообращения развивается гиперволемиа, определенный вклад в развитие которой вносит и увеличение глобулярного объема. Увеличивается венозный возврат и, по механизму Франка-Старлинга, сердечный выброс. При этом не исключается значение других факторов повышения эффективности сердечной деятельности, в частности симпатoadренальной стимуляции и коронаро-инотропного механизма [3–5], однако ведущим является механизм Франка-Старлинга, что подтверждается экспериментами с ограничением венозного возврата в первые минуты после оживления. В условиях постишемического снижения тонуса периферических сосудов возрастание сердечного выброса сопровождается

Влияние коррекции постреанимационных изменений кровообращения и липопероксидации на окончательные результаты реанимации у животных, перенесших 5-минутную клиническую смерть от пролонгированной кровопотери

Серии	Всего	Выжили		Погибли	
		абс.	%	абс.	%
Обычное течение ПРП	135	43	31,9	92	68,1
	Усиление мозговой гиперперфузии				
Коарктация брюшного отдела аорты	12	1	8,3	11	91,7
	Ограничение мозговой гиперперфузии				
Разгрузка сосудистого русла	64	40	62,5	24	37,5
	Фармакологическая коррекция липопероксидации				
Фридокс	35	15	42,9	20	57,1
Эмоксипин	11	7	63,6	4	36,4
	Коррекция гипоперфузии				
Перфторан	33	9	27,3	24	72,7
	Комбинированная коррекция реперфузии				
Ограничение гиперперфузии + перфторан	39	18	46,2	21	53,8

увеличением тканевой гемоперфузии. Однако гиперперфузия достаточно быстро сменяется гипоперфузией, среди факторов развития которой можно выделить кардиальные и экстракардиальные.

Первые обусловлены временным угнетением сократительной функции миокарда вследствие воздействия эндотоксических субстанций, накапливающихся в тканях при развитии терминального состояния и поступающих в кровотоки при оживлении [6–9]. Среди экстракардиальных факторов ведущее значение имеет гиповолемия, обусловленная преобладанием процессов экстравазации жидкости и белка над их реабсорбцией в кровеносные микрососуды и возвращением в гемодициркуляцию по лимфатическим сосудам вследствие генерализованной венозной гипертензии в первые минуты после возобновления кровообращения [2]. В результате, определенный объем жидкости и белка задерживается в интерстиции, гидрофильность и сорбционная способность компонентов которого после перенесенного гипоксического эпизода повышается. Также происходит перераспределение воды и электролитов по секторам с увеличением внутриклеточного. Развивается гемоцентрация, приводящая к повышению вязкости крови, что в совокупности с гиповолемией проявляется уменьшением венозного возврата и, соответственно, сердечного выброса. Постепенное восстановление сосудистого тонуса на этом этапе является дополнительным фактором ограничения тканевой гемоперфузии.

Гиперперфузия развивается практически во всех органах и тканях, однако различается по интенсивности, времени достижения пиковых значений и продолжительности. Вместе с тем, несмотря на развитие тотальной гиперперфузии, основная часть увеличенного сердечного выброса в течение первых 5–20 мин направляется в наддиафрагмальный сегмент тела — феномен ранней постреанимационной централизации кровообращения. В отличие от известной гиповолемической или гипокинетической (шок, кровопотеря, сердечная недостаточность), постреанимационная централизация кровообращения развивается в условиях начальной гиповолемии, увеличенного сердечного выброса и сниженного гидравлического сопротивления. В экспериментах с количественной и качественной модификацией сердечного выброса (адреналин, фентоламин, временное исключение части крови из циркуляции, коарктация брюшного отдела аорты) показано, что избыточное усиление или ослабление централизации кровообращения негативно сказывается на неврологическом восстановлении. Исходя из этого, была выдвинута гипотеза, что существует определенный адаптивный диапазон ранней постреанимационной гиперперфузии головного мозга, в рамках которого обеспечиваются оптимальные условия для восстановления интегративной деятельности ЦНС после перенесенного гипоксического эпизода.

Патогенетическая значимость постреанимационной гиперперфузии головного мозга. Экспериментальное обоснование разрабатываемой гипотезы включало в себя установление общих закономерностей ранних постреанимационных изменений мозгового кровообращения (тканевой кровотоки в коре головного мозга), их сопряженности с изменениями системной гемодинамики, метаболизмом, восстановлением неврологического статуса и окончательными результатами реанимации.

Установлено, что ранние постреанимационные изменения мозгового кровотока независимо от причины и продолжительности умирания имеют общие закономерности, аналогичные с таковыми, ранее установленными для системной гемодинамики [10]. Наиболее тесные корреляционные связи существуют между изменениями мозгового кровотока и наддиафрагмальной фракцией сердечного выброса, что предопределяет возможность контролируемого модулирования мозговой гемоперфузии посредством модификации сердечного выброса. Показано, что искусственное увеличение интенсивности и продолжительности мозговой гиперперфузии с помощью перераспределения сердечного выброса в пользу наддиафрагмального сегмента (дозированная коарктация брюшного отдела аорты) оказывает негативное влияние на полноту и скорость неврологического восстановления, постреанимационная летальность превышает 90% (см. таблицу).

Таким образом, мозговая гиперперфузия, так же как и системная имеет верхнюю границу, выход за которую сопровождается реализацией негативных элементов реперфузии, среди которых решающими являются чрезмерная активация свободнорадикальных процессов, «гемодинамический удар» и эндотоксическая нейро- и кардиодепрессия, избыточная экстравазация при затрудненном дренаже интерстиция.

Реперфузионная активация перекисного окисления липидов. Использование нового методического подхода — сопряженное определение статических (концентрация продуктов ПОЛ в тканях *in vivo*) и динамических показателей (интегральные и дискретные скорости накопления продуктов ПОЛ в инкубируемых гомогенатах в условиях спонтанного и индуцированного свободнорадикального окисления) липопероксидации в коре и подкорковых структурах головного мозга позволило выявить следующие закономерности и патогенетическую значимость ранних постреанимационных изменений соотношения про- и антиоксидантной активности [11]. При умирании и в первые минуты после оживления интенсификация свободнорадикальных процессов приводит к быстрому истощению не только антиоксидантного, но и прооксидантного потенциала — развивается дефицит легкодоступных субстратов ПОЛ. В результате к 3-му часу после оживления снижается интенсивность свободнорадикального окисления липидов. В совокупности с повреждающим действием первоначального избытка продуктов липопероксидации и пероксидационными

изменениями структурно-функциональных компонентов клеток, последующее исключение свободнорадикальных реакций (вследствие дефицита легкодоступных субстратов ПОЛ) из процессов регуляции запускает механизмы вторичного повреждения, приводящие к быстрой гибели нейронов по типу некроза и/или отсроченной гибели по типу апоптоза.

Ограничение мозговой гиперперфузии. Дальнейшее обоснование гипотезы о повреждающем характере избыточной гиперперфузии головного мозга оживляемого организма требовало экспериментальной оценки эффективности ограничения реализации негативных элементов реперфузии. С этой целью ограничивали гиперперфузию с помощью временного (первые 30 минут) исключения из гемодинамики части крови (артериальный гемобаростат Уиггера, АД 100 мм рт. ст.). В этих условиях сердечный выброс не превышал исходных значений, а наддиафрагмальная фракция и мозговой кровоток увеличивались не более чем на 25–30% и 45–50% от исходных значений, соответственно. При обычном течении постреанимационного периода (ПРП) сердечный выброс увеличивался на 65%, а наддиафрагмальная фракция и мозговой кровоток — на 140 и 75%, соответственно. Продолжительность мозговой гиперперфузии уменьшалась от 20–30 до 10–15 минут. Соотношение про- и антиоксидантной активности изменялось таким образом, что различия статических и динамических показателей липопероксидации к 3-у часу по сравнению с исходными становились минимальными. Уменьшалась генерализованная венозная гипертензия, в результате чего происходило ограничение избыточной экстравазации и улучшался гемодинамический и лимфатический дренаж интерстиция. Это подтверждается уменьшением ЦВД, нормализацией линейной скорости гемато-интерстициально-лимфатической циркуляции меченых белков, объемной скорости лимфотока и транспорта белка лимфой по грудному протоку. Улучшалось восстановление видимого неврологического статуса и, в конечном итоге, постреанимационная летальность уменьшалась с 68,1% при обычном течении ПРП до 37,5% у животных с контролируемым ограничением мозговой гиперперфузии.

Фармакологическая коррекция реперфузионной активации липопероксидации. С целью оценки патогенетической значимости реперфузионной активации процессов липопероксидации осуществляли ее ограничение с помощью одного из самых мощных ингибиторов ПОЛ фридоксила и более «мягкого» антиоксиданта эмоксипина, которые вводили внутриартериально при проведении реанимационных мероприятий из расчета 6 и 7 мг/кг. В обоих случаях улучшалось неврологическое восстановление, а постреанимационная летальность уменьшалась до 57,1 и 36,4%, соответственно.

Таким образом, избыточная активация липопероксидации является одним, но не единственным, повреждающим фактором ранней постреанимационной гиперперфузии. Предупреждение избыточной активации липопероксидации с помощью контролируемого ограничения гиперперфузии является более эффективным по сравнению с применением антиоксидантных препаратов. При ограничении избыточной гиперперфузии снижается реализация и других повреждающих факторов — генерализованной венозной гипертензии, избыточной экстравазации, затрудненного дренажа интерстиция, которые определяя эффективность метаболического обеспечения клеток, могут косвенно влиять на соотношение активности компонентов про- и антиоксидантных систем.

Адаптивный диапазон постреанимационной гиперперфузии и активации липопероксидации. Сравнительный анализ влияния гемодинамической и фармакологической коррекции реперфузионной активации липопероксидации на постреанимационную выживаемость животных показал, что не только избыточная активация, но и избыточное угнетение свободнорадикальных процессов в раннем постреанимационном периоде не способствует более быстрому и полноценному восстановлению жизнедеятельности. Вполне очевидно, что как для постреанимационной гиперперфузии, так и для реперфу-

зионной активации липопероксидации имеется определенный адаптивный диапазон. Однако в отличие от гиперперфузии определение его количественных границ представляется в настоящее время весьма проблематичным вследствие особенностей показателей, характеризующих соотношение про- и антиоксидантной активности.

В отношении гиперперфузии полученные данные позволяют заключить, что параметры адаптивного диапазона постреанимационной гиперперфузии головного мозга в определенной степени зависят от продолжительности развития терминального состояния. У животных, перенесших быстрое умирание (одномоментное смертельное обескровливание), оптимальной является гиперперфузия продолжительностью около 9 минут с пиковым увеличением мозгового кровотока на 55–60% от исходного. Меньшая по продолжительности (менее 3–4 минут) и интенсивности (увеличение менее чем на 40% от исходного) гиперперфузия оказывается недостаточной для быстрого устранения последствий ишемических нарушений метаболизма нервных клеток: замедляется неврологическое восстановление и животные погибают в разные сроки постреанимационного периода. Гиперперфузия продолжительностью более 20–25 минут при максимальном увеличении мозгового кровотока более чем в 2 раза от исходного является избыточной — формируются и реализуются негативные элементы реперфузии, нарушается неврологическое восстановление и все животные погибают. У животных, перенесших более продолжительное умирание (продолжительная кровопотеря), оптимальной является более продолжительная гиперперфузия — около 17 минут при пиковом увеличении мозгового кровотока на 60–70% от исходного. Недостаточной для быстрого устранения последствий перенесенной ишемии оказывается гиперперфузия продолжительностью менее 6–7 минут, а избыточной — более 30–35 минут при пиковых значениях мозгового кровотока, аналогичных таковым у животных, перенесших быстрое умирание.

Таким образом, модулирование ранней постреанимационной гиперперфузии головного мозга в рамках установленного адаптивного диапазона является одним из перспективных способов повышения эффективности реанимационных мероприятий. Вместе с тем, в отличие от экспериментальных исследований, в клинической практике реаниматологам приходится иметь дело, как правило, не с гиперперфузией, а с синдромом низкого сердечного выброса. Поэтому представлялось целесообразным оценить патогенетическую значимость постреанимационной гипоперфузии в сравнении с гиперперфузией.

Патогенетическая значимость гипоперфузии. С целью воздействия на главный патогенетический фактор ранней постреанимационной гипоперфузии — гиповолемию — осуществляли плазмозамещение растворами различной функциональной направленности (плазма, полиглюкин, реополиглюкин, гемодез, перфторан) через 30–60 минут после возобновления кровообращения, когда происходило разрешение гиперволемической ситуации и сердечный выброс уменьшался до исходных значений и ниже.

Установлено, что нормализация ОЦК предупреждает прогрессирующее уменьшение сердечного выброса, АД, мозгового кровотока, увеличение гидравлического давления и централизации кровообращения, оказывает позитивное гемореологическое действие [3]. Несмотря на общий для всех используемых растворов саногенетический механизм — плазмозамещение, влияние коррекции гипоперфузии на постреанимационную летальность существенно различалось и было менее эффективным по сравнению с ограничением избыточной гиперперфузии. В частности, при использовании реополиглюкина и перфторана, несмотря на купирование гипоперфузии, летальность практически не снижалась. Исходя из этого, была произведена двухкомпонентная коррекция постреанимационной реперфузии — ограничение гиперперфузии (исключение из гемодинамики части крови) с последующей профилактикой гипоперфузии (инфузия перфторана). Постреанимационная летальность

уменьшалась от 72,7% (только инфузия перфторана) до 53,4%, что было меньше, чем при обычном течении постреанимационного периода (68,1%), но больше, чем только при контролируемом ограничении мозговой гиперперфузии (37,5%).

Заключение. Таким образом, пусковые патогенетические факторы постреанимационных повреждений головного мозга формируются и реализуются в процессе избыточной мозговой гиперперфузии, сопряженной с увеличением сердечного выброса, и характеризуются неконтролируемой активацией липопероксидации, транссосудистым перераспределением воды, приводящим в динамике постреанимационного периода к развитию гиповолемии, синдрома низкого сердечного выброса и мозговой гипоперфузии.

Литература

1. *Евтушенко А. Я., Евтушенко С. Я.* Сердечный выброс и некоторые показатели гемодинамики в раннем восстановительном периоде оживления после смертельной кровопотери у кошек. Патол. физиология 1971; 3: 65–67.
2. *Евтушенко А. Я., Разумов А. С., Иванова Н. А.* Роль нарушений капиллярного обмена в развитии постреанимационной гиповолемии. Анестезиология и реаниматология 1987; 1: 50–52.
3. *Долгих В. Т., Русаков В. В., Корпачева О. В., Мордык А. В.* Ведущие патогенетические факторы постреанимационной кардиодепрессии. В кн.: Теоретические и клинические проблемы современной реаниматологии. М.; 1999. 56.
4. *Шаповалова Н. В., Головин И. А., Таранникова Е. А. и др.* Оценка вегетативной регуляции при тяжелой черепно-мозговой травме. В кн.: Актуальные вопросы комбустиологии, реаниматологии и экстремальной медицины. Саранск; 2001. 164–165.
5. *Гуманенко Е. К., Немченко Н. С., Бадалов В. И. и др.* Тяжелая сочетанная черепно-мозговая травма. Патобиохимическая характеристика. Вестн. хирургии 2004; 163 (3): 51–54.
6. *Шкинунова Л. Г.* Постреанимационная токсемия и некоторые пути ее устранения. В кн. Современные проблемы реаниматологии. М.; 1980. 127–134.
7. *Закс И. О., Габриэлян Н. И.* Токсическая активность крови в постреанимационном периоде. В кн.: Итоги и перспективы развития современной реаниматологии. М.; 1986. 33.
8. *Долгих В. Т.* Повреждение и защита сердца при острой смертельной кровопотере. Бюл. СО РАМН 2001; 1: 73–81.
9. *Лисаченко Г. В., Подолужная Н. В., Иванова Н. А. и др.* Механизмы развития постреанимационной недостаточности кровообращения. Скорая мед. помощь 2003; 4: 43–45.
10. *Будаев А. В.* Тканевой кровотоков головного мозга в постреанимационном периоде у животных, перенесших клиническую смерть. Общая реаниматология. 2006; 5–6: 79–84.
11. *Разумов А. С., Евтушенко А. Я.* Диагностика и коррекция нарушений липопероксидации при терминальных состояниях. Общая реаниматология 2006; 5–6: 146–152.

Поступила 28.05.07