

УДК 546.33:599.323.4:616.831-005

ОЦЕНКА ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ЭФФЕКТА 0,9% РАСТВОРА NaCl ПО ПОКАЗАТЕЛЯМ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ ПРИ ИШЕМИИ-РЕПЕРФУЗИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА КРЫС

Семененко А.И.

Винницкий национальный медицинский университет имени М.И. Пирогова, Украина, Винница

В опытах на крысах с модельным острым нарушением мозгового кровотока (двусторонняя 20-минутная ишемия внутренних сонных артерий с последующей реперфузией) установлено, что введение изотонического 0,9% раствора NaCl в дозе 2,5 мл/кг 2 раза/день (5,0 мл/кг сутки), ежесуточно через каждые 12 ч в течение 7-ми суток сопровождалось по сравнению с нелечеными животными улучшением кровообращения по церебральным сосудам ($p < 0,05$), а также в некоторой степени тормозит развитие цереброкардиального синдрома, что проявилось в стабилизации и восстановлении артериального и центрального венозного давления.

Ключевые слова: острое нарушение мозгового кровообращения, ишемия-реперфузия, 0,9% раствор NaCl.

Введение. На сегодняшний день одним из немногих лечебных мероприятий, доказанная эффективность которого при остром нарушении мозгового кровообращения (ОНМК) по ишемическому типу, с позиций доказательной медицины, является проведение тромболитической терапии [3]. По данным литературы [4], реперфузия при ОНМК наиболее эффективна в первые минуты развития сосудистой катастрофы и в пределах следующих 3 ч. Редукция авторегуляции мозгового кровообращения, его адаптационных возможностей к действию ишемического фактора ведет к прямой зависимости мозгового кровотока от эффективной работы сердца, основными характеристиками деятельности которого является артериальное давление (АД) и центральное венозное давление (ЦВД) [1, 6].

Среди лечебных мероприятий, снижающих вероятность развития ишемии головного мозга при ОНМК, большой интерес уделяется влиянию на центральную гемодинамику. Среди последних важное место занимает проблема инфузионной терапии, выбор которой при заболеваниях и повреждениях головного мозга является одной из наиболее сложных проблем в комплексе консервативного лечения этих пациентов [2, 7, 11].

Для основательного выяснения наличия инфузионных растворов, а именно 0,9% раствора NaCl защитного действия на головной мозг при ОНМК, представляло интерес исследовать влияние отдельной курсовой терапии этим раствором на интенсивность протекания изменений церебральной гемодинамики в условиях ишемии-реперфузии головного мозга.

Цель данной работы – на модели экспериментального ишемического постреперфузионного повреждения головного мозга охарактеризовать влияние 0,9% раствора NaCl на состояние церебральной гемодинамики.

Материалы и методы. Опыты проведены на белых крысах-самцах (21 особь) массой 160-170 г, которые находились в стандартных условиях вивария, с соблюдением этических норм проведения экспериментальных исследований в согласовании с «Общими принципами работы на животных», утвержденными I Национальным конгрессом по биоэтике (Киев, Украина, 2001) и Законом Украины «О защите животных от жестокого обращения» от 26.02.2006. Экспериментальную модель ишемии-реперфузии (ИР) создавали путем наложения клипс на обе внутренние сонные артерии под пропифоловым наркозом (60 мг/кг) в течение 20 минут [8]. Животные были распределены на 3 группы. Инфузионный

раствор 0,9% NaCl вводили внутривенно в катетеризованную бедренную вену по 2,5 мл/кг 2 раза/день (5 мл/кг в сутки). Первое введение проводили через 30 мин. после ИР и далее ежесуточно через каждые 12 ч в течение 7-ми суток. Животные группы контрольной патологии не получали никакой терапии (ОНМК без лечения). Интактными животными служили псевдооперированные крысы, которым выделяли внутренние сонные артерии, и не накладывали клипсы. Эвтаназию крыс проводили путем декапитации после предварительного пропифолового наркоза (60 мг/кг в/в).

Кровоснабжение головного мозга у крыс с моделью ишемии-реперфузии изучали с помощью ультразвукового флоуметра T-106 (Transonik Systems Inc., США). Под наркозом (пропифол, 60 мг/кг в/в) на общую сонную артерию накладывали датчик, после стабилизации объемной скорости мозгового кровообращения (ОСМК) определяли ее исходный уровень. Регистрацию кровообращения на общей сонной артерии проводили в динамике после реперфузии: первый раз через 30 мин. после начала терапии, а последующие, соответственно, на 12 ч, 24 ч, 4-е и 7-е сутки. АД в бедренной артерии определяли с помощью датчика Pressure Transducer [5]. Показатель ЦВД измеряли путем присоединения к канюле катетера системы для в/в инфузии длиной 5 см, которая заполнялась 0,9% раствором NaCl [10]. Показатель ЦВД выражали в мм водн. столба и оценивали по высоте уровня жидкости в системе. Нулевым уровнем служила lig. inguinale (пупартовая связка).

Статистическую значимость межгрупповых различий определяли по критерию t Стьюдента, внутригрупповых – по четным критериям Вилкоксона. Изменения показателей считали верными при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение. Двусторонняя окклюзия внутренних сонных артерий с последующей реперфузией у крыс группы контрольной патологии сопровождалась существенным ухудшением кровоснабжения головного мозга (табл. 1). Уже на 30 мин. наблюдения ОСМК снизилась в среднем на 59,3% ($p < 0,05$).

В дальнейшем, в течение первых суток после реанализации (12 и 24 ч), отмечалась еще большая деградация исследуемого показателя, который был достоверно ниже относительно исходного уровня в среднем на 66,2% и 68,6%. В конце острого периода ОНМК (4-е сутки) уровень церебральной гемодинамики несколько улучшился и соответствовал показателям ОСМК, которые имели место в начале наблюдения. В подострый период ОСМК церебральная гемодинамика оставалась пониженной на 42,2%, хотя за счет рас-

крытия коллатералей и формирования адаптационных реакций к действию ишемического фактора ОСМК была выше, чем в самом начале наблюдения (30 мин.) в среднем на 41,9% (4,54±0,18 против 3,20±0,17).

Таблица 1 - Динамика кровообращения в общей сонной артерии крыс с ишемией-реперфузией на фоне лечебного введения 0,9% раствора NaCl (M±m, n=7)

Время наблюдения	Исследовательские группы	
	ИР без лечения (контрольная патология)	ИР+0,9% NaCl
Исходное состояние, мл/мин		
-	7,86±0,18	7,83±0,25
Ишемия 20 мин. с последующей реперфузией		
30 мин.	3,20±0,17 ^к (-59,3%)	3,97±0,21 ^{к*} (-49,3%), [+24,1%]
12 ч	2,66±0,09 ^к (-66,2%)	3,07±0,17 ^{к*} (-60,8%), [+15,4%]
24 ч	2,47±0,12 ^к (-68,6%)	3,79±0,15 ^{к*} (-51,6%), [+53,4%]
4 сут.	3,14±0,08 ^к (-60,0%)	5,01±0,17 ^{к*} (-36,0%), [+59,5%]
7 сут.	4,54±0,18 ^к (-42,2%)	5,53±0,14 ^{к*} (-29,4%), [+21,8%]

Примечания: 1. * - $p < 0,05$ по сравнению с показателем группы контрольной патологии в соответствующий срок ОНМК;

2. & - $p < 0,05$ относительно исходного уровня;

3. () - % изменения соответствующего показателя относительно исходного уровня;

4. [] - % изменения по сравнению с показателем в группе контроля

Полученные результаты относительно ухудшения церебральной гемодинамики совпадают с данными клинических наблюдений пациентов с ишемическим инсультом, которым проводили реваскуляризационную терапию, что осложнилось формированием синдрома невозобновленного кровотока (no-reflow) [6, 9]. Терапевтическое введение физиологического раствора NaCl несколько ослабляло интенсивность постреперфузионных изменений в церебральной гемодинамике. Так, на 30 мин. наблюдения ОСМК хотя и была на 49,3% ниже исходных данных, однако в отношении группы контрольной патологии мозговой кровотоков достоверно повысился в среднем на 24,1%. Анализ ОСМК в этой группе животных на протяжении первых суток инсульта показал определенную стабилизацию кровотока на уровне, меньшем в среднем на 60,8-51,6%. Это на 15,4% и 53,4% больше, чем в аналогичный период в группе контрольной патологии ($p < 0,05$). В конце острого (4-е сутки) и подострого (7-е сутки) периодов ОНМК дефицит кровотока в бассейне общей сонной артерии несколько уменьшился, однако и в конце наблюдения ОСМК была ниже исходного уровня в среднем на 29,4% ($p < 0,05$).

Целесообразным было исследовать корректирующее воздействие 0,9% раствора NaCl на показатели центральной гемодинамики как одного из факторов обеспечения нормального кровоснабжения головного мозга в постреперфузионный период [1, 6, 9]. Полученные данные приведены в табл. 2.

Таблица 2 - Динамика АД и ЦВД у крыс с ишемией-реперфузией на фоне лечебного введения 0,9% раствора NaCl (M±m, n=7)

Время наблюдения	Исследовательские группы			
	АД		ЦВД	
	ИР без лечения (контрольная патология)	ИР+0,9% NaCl	ИР без лечения (контрольная патология)	ИР+0,9% NaCl
Исходное состояние, мм рт. ст.		Исходное состояние, мм H ₂ Oст.		
-	111,43±2,56	108,58±3,05	72,71±1,58	73,14±1,91
Ишемия 20 мин. с последующей реперфузией				
30 мин.	58,57±2,56 ^{к*} (-47,4%)	64,29±1,84 ^{к*} (-40,8%), [+9,7%]	51,43±2,18 ^{к*} (-29,3%)	58,00±1,88 ^{к*} (-20,7%), [+12,8%]
12 ч	56,43±2,82 ^{к*} (-49,3%)	61,43±2,28 ^{к*} (-43,4%), [+8,8%]	50,14±2,33 ^{к*} (-31,0%)	53,14±1,28 ^{к*} (-27,34%), [+5,9%]
24 ч	55,00±3,55 ^{к*} (-50,6%)	56,43±1,94 ^{к*} (-48,0%), [+2,6%]	50,43±1,96 ^{к*} (-30,6%)	49,86±1,28 ^{к*} (-31,8%), [-1,1%]
4 сут.	69,29±3,42 ^{к*} (-37,8%)	75,00±1,66 ^{к*} (-30,9%), [+8,2%]	54,57±1,81 ^{к*} (-24,9%)	57,00±1,11 ^{к*} (-22,0%), [+4,4%]
7 сут.	77,86±1,99 ^{к*} (-30,1%)	87,86±2,85 ^{к*} (-19,1%), [+12,8%]	56,57±1,39 ^{к*} (-22,2%)	61,71±1,20 ^{к*} (-15,6%), [+9,1%]

Примечания: 1. * - $p < 0,05$ по сравнению с показателем группы контрольной патологии в соответствующий срок ОНМК;

2. & - $p < 0,05$ относительно исходного уровня;

3. () - % изменения соответствующего показателя относительно исходного уровня;

4. [] - % изменения по сравнению с показателем в группе контроля

Проведенное исследование показало, что в группе контрольной патологии постреканализационный период (30 мин.) сопровождается не только значительным снижением ОСМК, но и существенным ухудшением центральной гемодинамики и микроциркуляции, на что указывало достоверное уменьшение уровней АД, ЦВД относительно исходных уровней в среднем на 47,4 и 29,3%. Итак, 20-минутная двусторонняя ишемия-реперфузия у крыс без фармакологической коррекции сопровождается не только развитием синдрома невозобновленного кровотока (no-reflow), но и за счет тяжелой церебральной ишемии и потери центрального корректирующего влияния головного мозга на основные витальные функции (системное кровообращение) приводит к развитию острой сосудистой недостаточности, что, в свою очередь, еще больше ухудшает течение церебральной ишемии [1, 6]. Таким образом формируется патологический круг, разорвать который можно путем применения лекарственного средства с многовекторным полифункциональным направлением действия, способного одновременно воздействовать на основные патогенетические звенья, лежащие в основе церебральной дисфункции.

Применение 0,9% раствора NaCl в течение первых семи суток инсульта оказало неоднозначное влияние на показатели центральной гемодинамики. Так, достоверной разницы в уровнях АД в группах контрольной патологии и на фоне применения 0,9% раствора NaCl обнаружено не было. И только на 7-е сутки уровень АД на фоне терапии 0,9% раствором NaCl был

достоверно выше на 12,8% относительно контроля (табл. 2). В отличие от АД, показатель ЦВД на 30 мин. после реперфузии был достоверно выше по сравнению с группой контрольной патологии в среднем на 12,8% (табл. 2). В последующие сроки наблюдения (12 ч, 24 ч, 4-е сутки) достоверно положительной динамики исследуемого показателя относительно контроля не установлено, что напоминает картину, которую мы наблюдали при мониторинге АД у нелеченых крыс. Аналогично АД, показатель ЦВД имел статистически достоверные изменения только на 7-е сутки инсульта, когда ЦВД было выше аналогичного показателя в группе контроля в среднем на 9,1% ($p < 0,05$).

Литература

1. Дубенко, О.Е. Инсульт и кардиальная дисфункция / О.Е. Дубенко, И.А. Ракова // Медицина неотложных состояний. - 2011. - № 1-2 (32-33). - С. 124-133.
2. Карзин А. В. Особенности инфузионной терапии при острых заболеваниях и повреждениях головного мозга, сопровождающихся внутрисерепными кровоизлияниями: дисс. ... кандидата мед. наук: 14.00.37; 14.00.28 / Карзин Алексей Владимирович. - М., 2003. - 129 с.
3. Рекомендации по ведению больных с ишемическим инсультом и транзиторными ишемическими атаками (2008) Исполнительный комитет Европейской инсультной организации (ESO) и Авторский комитет ESO // Практическая ангиология. - 2008. - № 4. - С. 9-23.
4. Соболева Е.Л., Орлов Ю.П. О возможных путях профилактики реперфузии при критических состояниях // Сибирский медицинский журнал. 2012. № 1. С. 13-16.
5. Терапевтическая эффективность винборона при остром нарушении мозгового кровообращения в эксперименте / Г. И. Степанюк, А. В. Дякова, Н. И. Волощук [и др.]. // Лекарства. - 2002. - № 5-6. - С. 59-62.
6. Трошин В. Д., Бровков Н. Н. Неотложная кардионеврология. - М: Медицинское информационное агентство, 2010. - 672 с.
7. Усенко Л.В., Мальцева Л.А., Царев А.В. и др. Ишемический инсульт глазами анестезиолога: современные подходы к интенсивной терапии. - Днепропетровск, 2004. - 137 с.
8. Ходаковский А.А., Маринич Л.И., Багауры А.В. Особенности формирования постреперфузионного повреждения нейронов - характеристика модели «ишемия-реперфузия». Новые направления и перспективы развития современной церебропротекторной терапии ишемического инсульта // Врач-аспирант. 2013. № 3 (58). С. 69-76.
9. Целуйко В. И. Тромболитическая терапия / В.И. Целуйко, Н. Е. Мищук // Лекарства Украины. - 2010. - № 8 (144). - С. 8-14.
10. Юлиу Шуте. Шок. Терминология и классификации. Шоковая клетка. Патифизиология и лечение / Юлиу Шуте, Траян Бэндиле, Атанасиу Кафрицэ. - Бухарест, 1981. - 515 с.
11. James D. Geyer, Camilo R. Gomez. Stroke. A practical approach. Lippincott Williams & Wilkins, 2009. - 361 p.

Выводы

1. В сравнении с нелечеными животными лечение крыс с модельной церебральной ишемией 0,9% раствором NaCl способствует восстановлению кровотока по церебральным сосудам ($p < 0,05$).
 2. Экспериментальное применение 0,9% раствора NaCl в условиях данного патологического состояния в некоторой степени тормозило развитие цереброкардиального синдрома, что проявлялось в стабилизации и восстановлении АД и ЦВД.
- Заключение.** Терапевтический эффект, который был получен в эксперименте от инфузионной терапии изоосмолярным 0,9% раствором NaCl, является основанием для изучения защитного действия инфузионных препаратов других групп при остром нарушении мозгового кровотока.

Literatura

1. Dubenko O. E. Insul't i kardial'naja disfunkcija / O. E. Dubenko, I. A. Rakova // Medicina neotlozhnyh sostojanij. - 2011. - № 1-2 (32-33). - S. 124-133.
2. Karzin A.V. Osobennosti infuzionnoj terapii pri ostryh zabolovanijah i povrezhdenijah golovnogogo mozga, soprovozhdajushhihsja vnutricherepnymi krovoizlijaniyami: dis. ... Kandidata med. nauk: 14.00.37; 14.00.28 / Karzin Aleksej Vladimirovich. - M., 2003. - 129 s.
3. Rekomendacii po vedeniju bol'nyh s ishemicheskim insul'tom i tranzitornymi ishemicheskogo atakami (2008) Ispolnitel'nyj komitet Evropejskoj insul'tnoj organizacii (ESO) i Avtorskij komitet ESO // Prakticheskaja angiologija. - 2008. - № 4. - S. 9-23.
4. Soboleva E.L., Orlov Ju.P. O vozmozhnyh putjah profilaktiki reperfuzii pri kriticheskikh sostojanijah // Sibirskij medicinskij zhurnal. 2012. № 1. S. 13-16.
5. Terapevticheskaja jeffektivnost' vinborona pri ostrom narushenii mozgovogo krovoobrashhenija v jeksperimente / G. I. Stepanjuk, A. V. Djakova, N.I. Voloshhuk [i dr.]. // Lekarstva. - 2002. - № 5-6. - S. 59-62.
6. Troshin V.D., Brovkov N.N. Neotlozhnaja kardionevrologija. - M: Medicinskoje informacionnoe agentstvo, 2010. - 672 s.
7. Usenko L.V., Mal'ceva L.A., Carev A.V. i dr. Ishemicheskij insul't glazami anesteziologa: sovremennye podhody k intensivnoj terapii. - Dnepropetrovsk, 2004. - 137 s.
8. Hodakovskij A.A., Marinich L.I., Bagaury A.V. Osobennosti formirovanija postreperfuzionnogo povrezhdenija neyronov - harakteristika modeli «ishemija-reperfuzija». Novye napravlenija i perspektivy razvitija sovremennoj cerebroprotekornoj terapii ishemicheskogo insul'ta // Vrach-aspirant. 2013. № 3 (58). S. 69-76.
9. Celujko V. I. Tromboliticheskaja terapija / V. I. Celujko, N. E. Mishhuk // Lekarstva Ukrainy. - 2010. - № 8 (144). - S. 8-14.
10. Juliu Shute. Shok. Terminologija i klassifikacii. Shokovaja kletka. Patofiziologija i lechenie / Juliu Shute, Trajan Bjendile, Atanasiu Kafrije. - Buharest, 1981. - 515 s.
11. James D. Geyer, Camilo R. Gomez. Stroke. A practical approach. Lippincott Williams & Wilkins, 2009. - 361 p.

ASSESSMENT OF THE THERAPEUTIC EFFECT OF 0.9% NaCl ON INDICATORS OF CEREBRAL HEMODYNAMICS IN ISCHEMIA-REPERFUSION OF RAT BRAIN

Semenenko A.I.

Educational Establishment "National Pirogov Memorial Medical University", Vinnitsa, Ukraine

In the experiments on rats with the model of acute disorder of the cerebral circulation (bilateral 20 minutes ligation of internal carotid arteries and further reperfusion) it was revealed that the administration of isoosmolar 0.9 % NaCl solution in dose 2.5 ml/kg, 2 times a day (5,0 ml/kg per day) daily every 12 hours during 7 days of observation was accompanied by improved circulation in cerebral vessels ($p < 0.05$) comparing with untreated animals and also somewhat inhibits the development of cerebrocardiac syndrome manifested by stabilization and reconstruction of arterial and central venous pressure.

Key words: acute ischemic stroke, ischemia-reperfusion, 0.9 % solution of NaCl.

Адрес для корреспонденции: e-mail: semenenko05@gmail.com

Поступила 06.05.2014