

Статья поступила в редакцию 16.01.2017 г.

Лукашев К.В., Чурляев Ю.А., Фомкин О.Г., Кан С.Л., Редкокаша Л.Ю., Косовских А.А.

Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей,

Городская клиническая больница № 1,

г. Новокузнецк

О МЕХАНИЗМАХ ВТОРИЧНОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ РАЗВИТИИ КОМ В ОСТРЕЙШЕМ ПЕРИОДЕ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

Изучение механизмов формирования вторичного повреждения головного мозга при комах в острейшем периоде ишемического инсульта имеет важное значение для проведения дифференцированной интенсивной терапии и исхода заболевания. Однако среди опубликованных работ эта тема не освещена.

Цель исследования – изучение механизмов формирования вторичного повреждения головного мозга при комах в острейшем периоде ишемического инсульта.

Материалы и методы. Ретроспективно-проспективное исследование проведено у 69 больных при коме в острейшем периоде ишемического инсульта. Им проводилось клиничко-неврологическое обследование, спиральная компьютерная и магнитно-резонансная томография, транскраниальная доплерография и нейрофизиологическое исследование, инвазивное исследование центральной гемодинамики, газообмена, механических свойств легких и содержания в них внесосудистой жидкости. Средний возраст – $62,5 \pm 1,9$ года, отдаленная летальность составила 60,9 % (42 человека).

Результаты. Выявлена зависимость нарушений мозгового кровотока, центральной гемодинамики, механических, газообменных свойств и внесосудистой воды легких с динамикой внутричерепного давления и дисфункцией стволовых структур.

Заключение. Одним из механизмов формирования вторичного повреждения головного мозга при комах в острейшем периоде ишемического инсульта, на фоне нарушения ауторегуляции мозгового кровотока и при отсутствии выраженного повышения внутричерепного давления, является нарастание дисфункции стволовых структур. Она приводит к нарушениям центральной гемодинамики, механических, газообменных свойств и накоплению внесосудистой воды легких. Результатом этих процессов является формирование острого повреждения легких, которое является основным звеном в формировании и прогрессировании системной гипоксии, как ключевого механизма вторичного повреждения головного мозга.

Ключевые слова: ишемический инсульт; кома; респираторный дистресс-синдром; гемодинамика; мозговой кровоток; газообмен; механические свойства легких; внесосудистая вода легких.

Lukashev K.V., Churlyayev Y.A., Fomkin O.G., Kan S.L., Redkokasha L.Y., Kosovskikh A.A.

Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians,

City Clinical Hospital N 1, Novokuznetsk

MECHANISMS OF SECONDARY BRAIN DAMAGE IN COMA DEVELOPED IN ACUTE PERIOD OF ISCHEMIC STROKE

The study of mechanisms of secondary brain damage in coma developed in acute period of ischemic stroke is essential for providing differentiated intensive therapy and disease outcome. However, this issue is not considered in works published.

Objective – to study mechanisms of secondary brain damage development in comatose patients in acute period of ischemic stroke.

Materials and Methods. A retrospective and prospective study included 69 patients in coma in acute period of ischemic stroke. Clinical and neurological examination, CT and MRI, transcranial Doppler and neurophysiological research, central hemodynamics invasive assessment, gas exchange, lung mechanical properties and content of lung's extravascular fluid were performed. Mean age was $62,5 \pm 1,9$ years, the long-term mortality rate was 60,9 % (42 people).

Results. The dependence of cerebral blood flow, central haemodynamics, mechanical and gas exchange properties of the lungs, and extravascular lung water dynamics, intracranial pressure and brainstem dysfunction were revealed.

Conclusions. One of the mechanisms of secondary brain damage in patients in coma in acute period of ischemic stroke is a worsening dysfunction of the brain stem followed by the cerebral autoregulation disturbance in the absence of a significant increase of intracranial pressure. This causes disturbances of the central hemodynamics, the mechanical and gas exchange properties, the accumulation of extravascular lung water. These processes result in acute lung injury, it being a critical element in the development and progression of systemic hypoxia as a key mechanism of secondary brain damage.

Key words: ischemic stroke; coma; acute lung injury; hemodynamics; cerebral blood flow; gas exchange; mechanical properties of the lungs; extravascular lung water.

Известно, что наиболее частыми и грозными экстракраниальными осложнениями у больных при развитии ком в острейшем перио-

де ишемического инсульта являются поражения легких (пневмония, бронхит, респираторный дистресс-синдром), которые способствуют формированию системной гипоксии и вторичного повреждения головного мозга. К факторам, способствующим развитию легочных осложнений у данной категории больных, относятся развитие патологических ритмов дыхания с формированием альвеолярной гипер- или гиповентиляции, микроателектазов, нарушения кашлевого и

Корреспонденцию адресовать:

ЛУКАШЕВ Константин Владимирович,

654057, г. Новокузнецк, ул. Звездова, д. 54, кв. 27.

Тел.: +7-923-633-66-71; 8 (3843) 70-07-20.

E-mail: luka1975@yandex.ru

глотательного рефлексов, дискинезия бронхов. Все они развиваются вследствие поражения стволовых структур головного мозга и способствуют развитию легочных осложнений [1-4]. Одновременно, на фоне первичного очага ишемии и повышения внутричерепного давления, развиваются системные нарушения центральной гемодинамики, характеризующиеся сочетанием дисфункции работы сердца и сосудистого тонуса [5-7].

При вовлечении в патологический процесс области четверохолмия преобладают прессорные реакции, а нижних отделов ствола головного мозга — депрессорные. Эти изменения патогномичны для высокой внутричерепной гипертензии, однако есть единичные сообщения об отсутствии выраженного повышения внутричерепного давления (ICP) при развитии ишемических инсультов [4]. Одним из механизмов компенсации при развитии ишемии является усиление α -адренергической стимуляции вследствие резкого повышения нейrogenного тонуса сосудов, которое приводит к гипертензии в малом круге кровообращения, увеличению проницаемости легочных сосудов, способствуя развитию респираторного дистресс-синдрома (РДС) и других осложнений [1, 5, 6, 8]. Ранее в работах, посвященных черепно-мозговой травме, было выявлено, что особенностью патогенеза легочных осложнений при остром церебральном повреждении является сочетание механизмов кардиогенного и некардиогенного характера при формировании РДС [3, 8, 9].

Вторичное повреждение головного мозга изучено в основном на примере острой церебральной недостаточности, как собирательного понятия для разных нозологических форм. Однако в литературе уделяется недостаточное внимание развитию вторичного повреждения головного мозга при комах, развивающихся в острейшем периоде ишемического инсульта. Кроме того, среди опубликованных работ только единичные содержат информацию о проведении комплексных исследований, объединяющих нарушения мозгового кровотока, центральной гемодинамики, изменения внутричерепного давления, содержания внесосудистой воды, механических свойств легких и газообмена, нарушения функции стволовых структур головного мозга [1-3, 10].

Поэтому **целью исследования** являлось изучение механизмов формирования вторичного повреждения

головного мозга при комах в острейшем периоде ишемического инсульта.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации [11].

Ретроспективно-проспективное исследование было проведено на базе МБЛПУ «ГКБ № 1» г. Новокузнецка в период с 2013 по 2016 годы совместно с сотрудниками кафедры анестезиологии и реаниматологии ГБОУ ДПО «Новокузнецкий ГИУВ» Минздрава России. Обследовано 69 больных с ишемическим инсультом. Диагноз острого ишемического инсульта ставился на основании данных клинико-неврологического обследования, спиральной компьютерной томографии (на аппарате «General Electric Bright Speed Elite») и магнитно-резонансной томографии (на аппарате «Siemens MAGNETOM C! 0,35T»), транскраниальной доплерографии (аппаратом «Харю»), нейрофизиологического обследования (комплекс «Нейро МВП»).

Все пациенты поступали в бессознательном состоянии в первые 6 часов после развития клиники острого ишемического инсульта. Тяжесть состояния определялась по шкале АРАСНЕ II и составляла $18,3 \pm 0,6$ баллов, степень утраты сознания по шкале комы Глазго (ШКГ) в первые сутки составляла $5,9 \pm 0,2$, а к седьмым — $6,1 \pm 0,4$ баллов [10]. Средний возраст пациентов составил $62,5 \pm 1,9$ года, отдаленная летальность — 60,9 % (42 человека). Тромболитическая терапия не проводилась.

Критериями включения пациентов в исследование являлись острейший период ишемического инсульта, степень утраты сознания по шкале комы Глазго 8-4 балла [12]. Из исследования были исключены больные с декомпенсированными хроническими заболеваниями сердечно-сосудистой системы (по данным эхокардиографии) и дыхательной системы, окклюзиями магистральных артерий шеи и каротидными стенозами более 50 %.

Дополнительно всем пациентам проводились специальные инвазивные и неинвазивные методы исследования в 1-е, 3-и, 5-е и 7-е сутки после развития острого ишемического инсульта.

Сведения об авторах:

ЛУКАШЕВ Константин Владимирович, канд. мед. наук, врач анестезиолог-реаниматолог, отделение реанимации № 2, ГБУЗ КО «НГКБ № 1», г. Новокузнецк, Россия. E-mail: luka1975@yandex.ru

ЧУРЛЯЕВ Юрий Алексеевич, доктор мед. наук, профессор, зав. кафедрой анестезиологии и реаниматологии, НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Новокузнецк, Россия.

ФОМКИН Олег Геральдович, канд. мед. наук, доцент, кафедра анестезиологии и реаниматологии, НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Новокузнецк, Россия.

КАН Сергей Людовикович, доктор мед. наук, доцент, кафедра анестезиологии и реаниматологии, НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Новокузнецк, Россия.

РЕДКОКАША Лариса Юрьевна, канд. мед. наук, заведующая отделением функциональной диагностики, ГБУЗ КО «НГКБ № 1», г. Новокузнецк, Россия.

КОСОВСКИХ Андрей Александрович, канд. мед. наук, ассистент, кафедра анестезиологии и реаниматологии, НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Новокузнецк, Россия.

Неинвазивные методы исследования:

- транскраниальное дуплексное сканирование сосудов головного мозга (ТКДС) с определением скоростных и индексированных показателей кровотока в среднемозговой артерии (СМА) в сегменте М1 аппаратом экспертного класса «Харю». Регистрировались: ТАМХ — средняя по времени максимальная скорость кровотока (см/с); PI — пульсативный индекс (у.е.); RI — индекс резистивности (у.е.). ТАМХ характеризует перфузию и объемный кровоток головного мозга, а PI и RI — циркуляторное сопротивление сосудов мозга и изменяются вследствие вазоспазма или внутричерепной гипертензии [5, 6, 13];
- функциональное состояние стволовых структур головного мозга оценивали с помощью акустических стволовых вызванных потенциалов (АСВП) на многофункциональном компьютерном комплексе «Нейро МВП». Оценивалась продолжительность проводимости по каудальным отделам головного мозга (межпиковый интервал P1-P3, мс), по дизэнцефальным отделам (P3-P5, мс), и время центрального проведения (P1-P5, мс). Суть их исследования заключается в фиксации времени проведения импульсов. Удлинение времени свидетельствует об ухудшении функционального состояния исследуемого отдела. В качестве нормы рассматривали значения $P1-P3 < 2,1$ мс, $P3-P5 < 2,9$ мс, $P1-P5 < 4,0$ мс, а также удлинение времени в сравнении с предыдущей контрольной точкой [14].

Показаниями для инвазивного исследования функционального состояния центральной гемодинамики и внутричерепного давления являлись степень утраты сознания 8 баллов и ниже по ШКГ, крайне тяжелое состояние больных, необходимость мониторинга внутричерепного давления, центральной гемодинамики, внесосудистой воды легких для объективизации контроля при проведении инфузионно-трансфузионной терапии и общей гидратации [3, 7, 13].

Инвазивные методы:

- изучение функционального состояния центральной гемодинамики и содержания внесосудистой жидкости легких проводилось методом транспульмональной термодилуции аппаратом «PICCO plus» с определением следующих показателей: среднее артериальное давление (APmean, мм рт. ст.), сердечный индекс (CI, л/мин/м²), индекс системного со-

судистого сопротивления (SVRI, дин*с*см⁻⁵*м²), индекс глобального конечно-диастолического объема (GEDI, мл/м²), индекс внесосудистой воды легких (ELWI, мл/кг). Число термодилуционных измерений для калибровки непрерывного измерения CI составляло от 3 до 5 раз в сутки в зависимости от состояния гемодинамики больного, для статистического анализа брались усредненные показатели за сутки;

- мониторинг внутричерепного давления (ICP) велся в режиме реального времени с помощью системы «Codman» с использованием одноразового интрапаренхиматозного датчика. Церебральное перфузионное давление (CPP) рассчитывалось по общепринятой формуле: $CPP = MAP - ICP$ (мм рт. ст.) [1, 3, 7];
- исследование газообмена и кислотно-основного состояния крови проводилось на газоанализаторе «STAT FAX-PH OX» с определением следующих показателей: фракция кислорода во вдыхаемой газовой смеси (FiO₂, %), насыщение гемоглобина кислородом в артериальной и смешанной венозной крови (SO₂, %), парциальное давление кислорода в артериальной и смешанной венозной крови (PO₂, мм рт. ст.) с расчётом альвеолярно-артериального градиента по кислороду (AaDO₂, мм рт. ст.) и индекса оксигенации (PaO₂/FiO₂, мм рт. ст.). Степень внутрилегочного шунтирования крови (Qs/Qt %) рассчитывали по общепринятой формуле: $Qs/Qt = [(AaDO_2 \times 0,0031) / (AaDO_2 \times 0,0031 + \{CaO_2 - CvO_2\})] \times 100 \%$, где $(CaO_2 - CvO_2)$ — артерио-венозная разница по кислороду [2, 9];
- механические свойства легких оценивались с помощью прибора «NICO2» с определением следующих показателей: сопротивление дыхательных путей (Raw, см вод. ст., л/с), статический торако-пульмональный комплайнс (Cltst, мл/см вод. ст.). Выполнялся графический мониторинг по диаграммам поток-объем, объем-давление, объем-время, поток-время, давление-время [2].

Всем больным уже в первые сутки проводилась искусственная вентиляция легких с использованием современных микропроцессорных респираторов в соответствии с концепцией «безопасной ИВЛ» [1-3, 10]. С целью исключения аспирации и пневмоний в первые сутки всем пациентам проводились рентгенография органов грудной клетки и фибробронхоско-

Information about authors:

LUKASHEV Konstantin Vladimirovich, MD, PhD, anesthesiologist, intensive care unit N 2, City Clinical Hospital N 1, Novokuznetsk, Russia. E-mail: luka1975@yandex.ru

CHURLYAEV Yuri Alexeevich, MD, PhD, head of the department of anesthesiology and intensive care, Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians, Novokuznetsk, Russia.

FOMKIN Oleg Gerasimovich, MD, PhD, associate professor, department of anesthesiology and intensive care, Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians, Novokuznetsk, Russia.

KAN Sergei Ljudovikovich, MD, PhD, associate professor, department of anesthesiology and intensive care, Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians, Novokuznetsk, Russia.

REDKOKASHA Larisa Yurievna, MD, PhD, head of functional diagnostics department, City Clinical Hospital N 1, Novokuznetsk, Russia.

KOSOVSKIKH Andrey Alexandrovich, MD, PhD, associate professor, department of anesthesiology and intensive care, Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians, Novokuznetsk, Russia.

пия, в дальнейшем эти исследования применялись по показаниям. При развитии респираторного дистресс-синдрома проводились терапевтические мероприятия, направленные на восстановление газообмена: санация, подбор параметров ПДКВ, рекрутирование и т.д. Лечение включало использование низкомолекулярных гепаринов, первичную нейропротекцию, седацию/аналгезию, антибактериальную, инфузионно-трансфузионную терапию и нутритивную поддержку. Объем общей гидратации составлял от 30 до 38 мл/кг массы тела в сутки. Начиная с 3-5-х суток, 77,8 % больных (54 человека) потребовалось введение дофамина с целью поддержания системной гемодинамики в дозах от $9,5 \pm 13,6$ мкг/кг/мин до $15 \pm 11,4$ мкг/кг/мин [1, 3, 7, 15].

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью пакета сертифицированных программ «GraphPadInStat 3» и «Statistika 10», рассчитывались статистические параметры M — выборочное среднее, m (SEM) — ошибка среднего, r — коэффициент ранговой корреляции, p — достигнутый уровень достоверности. Использовались непараметрические методы — критерий Манна-Уитни и коэффициент ранговой корреляции Спирмена (r). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимался равным 0,05 [16].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

По данным клинико-неврологического, рентгенологического и нейрофизиологических исследований у пациентов определялся преимущественно полушарно-корковый уровень повреждения с декомпенсацией функции стволовых структур головного мозга на фоне отсутствия значительного смещения срединных структур.

Скорость кровотока в среднемозговой артерии ТАМХ (средняя по времени максимальная скорость кровотока) со стороны повреждения определялась в первые сутки в рамках нормативного диапазона (42-83 см/с), но с третьих суток выявлялось её достоверное повышение (табл. 1). Индекс пульсативности (PI) увеличивался в сравнении с первыми сутками на третьи и пятые, с достоверным снижением к седьмым. Сопротивление сосудов головного мозга (RI) значимо повышалось на 3-и сутки со снижением к 5-м. Внутречерепное давление (ICP) увеличивалось с 3-х суток и восстанавливалось к исходным значениям на седьмые. Церебральное перфузионное давление на фоне интенсивной терапии оставалось на стабильно высоком уровне, но достоверно снижалось на пятые сутки. Исследование акустических вызванных потенциалов показало, что ухудшение функции (увеличение времени проведения) в сравнении с первыми сутками определялось

преимущественно за счет каудальных отделов ствола головного мозга (интервал P1-P3). Значения интервалов в этом отделе значимо превышали нормативный диапазон на 3-и и 5-е сутки исследования. В динамике отмечалось достоверное улучшение проводимости по стволу головного мозга к 7-м суткам.

Мониторинг центральной гемодинамики на фоне проводимой интенсивной терапии показал, что сердечный индекс (CI) оставался в пределах физиологических значений на протяжении всего периода измерений, с достоверным повышением на третьи и седьмые сутки (табл. 2). Индекс глобального конечно-диастолического объема крови (GEDI) определялся на уровне нижней границы допустимых нормальных значений с достоверным повышением в динамике на третьи и седьмые сутки исследования в рамках нормативных значений. Повышенное в первые сутки общее периферическое сопротивление сосудов (SVRI) достоверно снижалось к пятым. Индекс внесосудис-

Таблица 1
Функциональное состояние стволовых структур головного мозга и динамика показателей церебральной гемодинамики при комах, обусловленных ишемическим инсультом ($M \pm m$)

Table 1
The functional status of the stem structures of the brain and the dynamics of the indicators of cerebral hemodynamics in patients with coma due to ischemic stroke ($M \pm m$)

Показатели	1 сутки n = 69	3 сутки n = 69	5 сутки n = 69	7 сутки n = 69
TAMX, см/с	$64,3 \pm 1,3$	$84,3 \pm 3,6$ * $p = 0,0001$	$87,8 \pm 4,9$ * $p = 0,0001$	$78,3 \pm 1,9$ * $p = 0,0001$
PI, ед	$1,3 \pm 0,07$	$2,1 \pm 0,12$ * $p < 0,0001$	$1,8 \pm 0,12$ * $p = 0,0007$; ** $p = 0,03$	$1,0 \pm 0,08$ * $p = 0,0002$; ** $p < 0,0001$; *** $p < 0,0001$
RI, ед.	$0,52 \pm 0,01$	$0,63 \pm 0,02$ * $p < 0,0001$	$0,53 \pm 0,02$ ** $p < 0,0001$	$0,53 \pm 0,02$ ** $p < 0,0001$
ICP, мм рт. ст.	$14,4 \pm 0,3$	$16,5 \pm 0,5$ * $p = 0,0003$	$16,8 \pm 0,5$ * $p = 0,0004$	$14,3 \pm 0,3$ ** $p = 0,0003$; *** $p = 0,0002$
CPP, мм рт. ст.	$91,2 \pm 1,3$	$91,5 \pm 1,25$	$88,5 \pm 1,57$ * $p = 0,02$ ** $p = 0,03$	$93,3 \pm 1,6$ *** $p = 0,0008$
P1-P3, мсек	$2,3 \pm 0,04$	$2,75 \pm 0,11$ * $p = 0,0009$	$2,77 \pm 0,13$ * $p = 0,02$	$2,23 \pm 0,07$ * $p = 0,02$; ** $p < 0,0001$; *** $p = 0,0011$
P3-P5, мсек	$2,1 \pm 0,04$	$2,46 \pm 0,08$ * $p = 0,0005$	$2,4 \pm 0,09$ * $p = 0,01$	$2,06 \pm 0,05$ ** $p < 0,0001$; *** $p = 0,0017$
P1-P5, мсек	$4,4 \pm 0,7$	$5,2 \pm 0,19$ * $p = 0,0009$	$5,2 \pm 0,23$ * $p = 0,0195$	$4,3 \pm 0,12$ ** $p < 0,0001$; *** $p = 0,0013$

Примечание: n - количество больных; * - достоверность различий показателей в сравнении с 1-ми сутками; ** - достоверность различий показателей в сравнении с 3-ми сутками; *** - достоверность различий показателей в сравнении с 5 сутками.

Note: n - number of patients; * - the significance of differences of indicators in comparison with the 1st day; ** - reliability of differences of indicators in comparison with day 3; *** - the significance of differences of indicators in comparison with day 5.

той воды легких (ELWI) возрастал на третьи сутки исследования со снижением к седьмым суткам.

При изучении механических свойств легких было определено, что их растяжимость (Clst) достоверно уменьшалась в течение всего периода наблюдения. Обратная зависимость определялась при анализе сопротивления дыхательных путей (Raw), оно возрастало. Отмечено нарушение газообменной функции легких: респираторный индекс (PaO_2/FiO_2) снижался на третьи сутки и оставался на этом уровне, а легочный шунт (Q_s/Q_t) в динамике достоверно возрастал с третьих суток.

С целью выявления взаимосвязи нарушений был произведен корреляционный анализ, который показал прямую среднюю связь между повышением внутричерепного давления (ICP) и индексом внесосудистой воды легких (ELWI) (рис. 1). Коэффициент ранговой корреляции Спирмена для ICP и ELWI составлял $r = 0,64$ ($p < 0,0001$). Анализ корреляции времени проведения по каудальным отделам ствола (межпиковый интервал P1-3) и ELWI также показал зависимость умеренной силы — $r = 0,44$ ($p < 0,0001$). Исследование взаимосвязи между церебральным перфузионным давлением (СРР) и средней по времени максимальной скорости кровотока в СМА (ТАМХ) показало значимую среднюю зависимость на третьи сутки ($r = 0,52$; $p = 0,0014$) и пятые сутки ($r = 0,73$; $p < 0,0001$) исследования (рис. 2).

ОБСУЖДЕНИЕ

Известно, что первичное повреждение головного мозга затрагивает и изменяет в той или иной степени функцию всех органов и систем на макро- и микроуровне [3, 7]. Повышение внутричерепного давления выше физиологических значений и нарушение ауторегуляции мозгового кровообращения вызывает прогрессирование ишемии и гипоксии мозговой ткани [3, 5-7, 15]. В результате потенцируется α -адренергическая стимуляция, реализующаяся через продолговатый мозг, блуждающие нервы и пограничные симпатические цепочки. Спазм посткапиллярных сфинктеров повышает системное артериальное давление, возникает гипертензия в малом круге кровообращения. В целом данная реакция направлена на восстановление нарушенного мозгового кровотока. При избыточной гипоталамической ирригации наблюдается выход жидкости в просвет альвеол, мелкоочаговые кровоизлияния в перивазальное пространство, а результатом будет являться увели-

Таблица 2
Изменения центральной гемодинамики, внесосудистой воды и механических свойств легких при коме, обусловленных ишемическим инсультом ($M \pm m$)

Table 2
Changes of central hemodynamics, extravascular water and lung mechanical properties in coma due to ischemic stroke ($M \pm m$)

Показатели	1 сутки n = 69	3 сутки n = 69	5 сутки n = 69	7 сутки n = 69
CI, л/мин/м ²	3,1 ± 0,05	3,3 ± 0,06 * p = 0,0008	3,1 ± 0,05 ** p = 0,0055	3,4 ± 0,07 * p < 0,0001 ** p = 0,0003 *** p < 0,0001
SVRI, дин*см ⁵ /м ²	2701,4 ± 59,1	2658,8 ± 63,9	2484,1 ± 48,6 * p = 0,0004 ** p = 0,0045	2482,1 ± 65,6 * p = 0,0049 ** p = 0,023
GEDI, мл/м ²	630,1 ± 16,4	643,6 ± 15,6	673,4 ± 14,03 * p = 0,035	669,4 ± 14,5 * p = 0,029
ELWI, мл/кг	7,2 ± 0,15	9,07 ± 0,25 * p < 0,0001	9,1 ± 0,27 * p < 0,0001	8,33 ± 0,11 * p < 0,0001 ** p = 0,0041 *** p = 0,0152
PaO_2/FiO_2 , мм рт. ст.	263,1 ± 8,5	227,9 ± 7,1 * p = 0,0004	206,4 ± 7,2 * p < 0,0001	219,9 ± 9,4 * p = 0,0009
Q_s/Q_t , %	9,0 ± 0,59	14,7 ± 0,85 * p < 0,0001	14,9 ± 0,8 * p < 0,0001	12,15 ± 0,6 * p = 0,0004
Clst, мл/см вод. ст.	45,5 ± 1,04	38,4 ± 0,94 * p < 0,0001	35,5 ± 0,93 * p < 0,0001 ** p = 0,0072	34,7 ± 1,1 * p < 0,0001 ** p = 0,0056
Raw, см вод. ст./л/с	8,37 ± 0,3	10,1 ± 0,25 * p < 0,0001	10,9 ± 0,2 * p < 0,0001	10,4 ± 0,24 * p < 0,0001

Примечание: n - количество больных; * - достоверность различий показателей в сравнении с 1-ми сутками; ** - достоверность различий показателей в сравнении с 3-ми сутками; *** - достоверность различий показателей в сравнении с 5 сутками.
Note: n - number of patients; * - the significance of differences of indicators in comparison with the 1st day; ** - reliability of differences of indicators in comparison with day 3; *** - the significance of differences of indicators in comparison with day 5.

Рисунок 1
Корреляционная связь между внутричерепным давлением (ICP) и внесосудистой водой легких (ELWI), коэффициент ранговой корреляции Спирмена $r = 0,64$ ($p < 0,0001$)

Figure 1
Correlation between intracranial pressure (ICP) and extravascular lung water (ELWI), Spearman's rank correlation $r = 0,64$ ($p < 0,0001$)

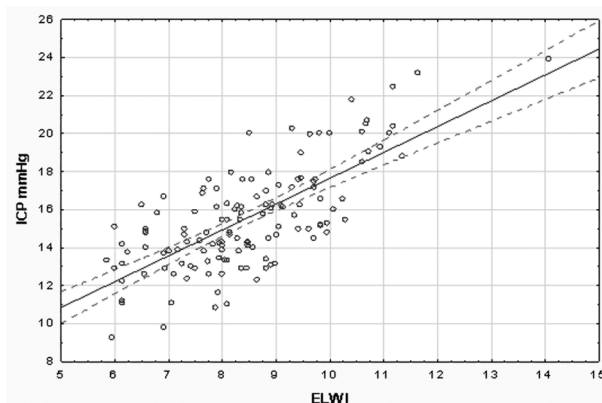


Рисунок 2
Корреляционная связь между перфузионным давлением (СРР) и средней по времени максимальной скорости кровотока в СМА (ТАМХ), третьи сутки, коэффициент ранговой корреляции Спирмена $r = 0,52$ ($p = 0,0014$)

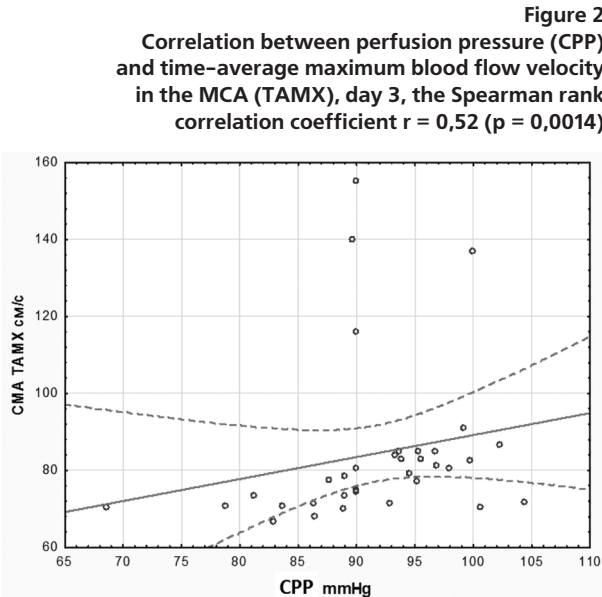
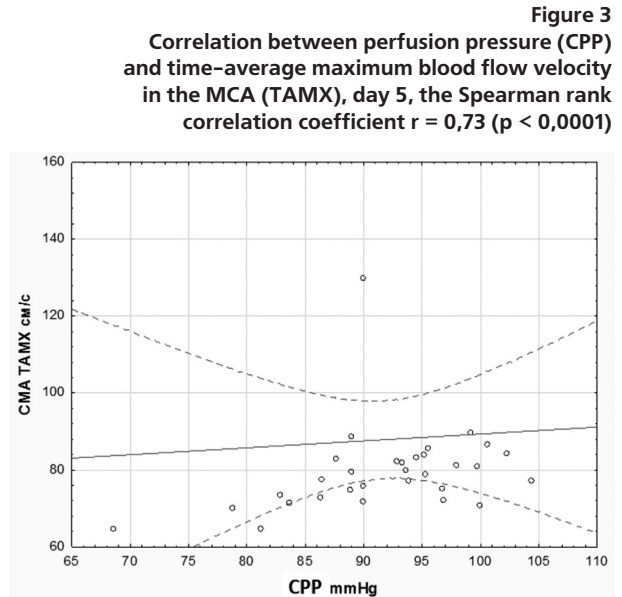


Рисунок 3
Корреляционная связь между перфузионным давлением (СРР) и средней по времени максимальной скорости кровотока в СМА (ТАМХ), пятые сутки, коэффициент ранговой корреляции Спирмена $r = 0,73$ ($p < 0,0001$)



чение содержания внесосудистой воды легких сформированием РДС [1, 3, 10].

Нарушения центральной гемодинамики характеризовали ответную реакцию на острое повреждение головного мозга. В первые сутки нормализация сердечного выброса и поддержание мозгового кровотока достигались повышением общего периферического сопротивления сосудов на фоне проведения интенсивной терапии, направленной на сохранение относительного дефицита объема циркулирующей крови. В дальнейшем она позволяла повысить сердечный выброс и снизить общее периферическое сопротивление сосудов к пятым суткам, несмотря на нарушения центральной регуляции. Для поддержания нормоволемии и церебрального перфузионного давления требовалось проведение инфузионной, инотропной и сосудистой терапии. В ней нуждались 54 пациента (77,8 %).

При исследовании динамики акустических вызванных потенциалов было выявлено, что имелись функциональные нарушения в диэнцефальных и каудальных отделах ствола головного мозга, а значительное удлинение межпиковых интервалов фиксировалось на третьи и пятые сутки. Ухудшение функции стволовых структур головного мозга происходило на фоне умеренного повышения внутричерепного давления. Эти нарушения сопровождались разнонаправленными изменениями индексов циркуляторного сопротивления сосудов головного мозга (PI, RI) и показателя объемной скорости кровотока (ТАМХ). На фоне проводимой терапии церебральное перфузионное давление (СРР) оставалось стабильным. Таким образом, уже в первые сутки появлялось выраженное нарушение

ауторегуляции мозгового кровотока, наиболее выраженное на третьи и пятые сутки. Это подтверждалось прямой значимой корреляцией между показателями, характеризующими эффективность системного и церебрального кровотока (СРР и ТАМХ), то есть поддержание мозгового кровотока обеспечивалось системным артериальным давлением [3, 6, 13].

Нарушения мозговой и центральной гемодинамики сопровождались накоплением внесосудистой воды легких, прогрессированием нарушений газообмена и механических свойств, несмотря на сбалансированную инфузионную терапию, которая позволяла избежать объемной перегрузки жидкостью. Выявленное снижение растяжимости легких и нарастание сопротивления в дыхательных путях на фоне повышения внесосудистой воды легких приводило к нарушению соотношения перфузии и вентиляции, что подтверждалось возрастанием легочного шунта (Q_s/Q_t). Комбинация вышеперечисленных факторов вызывала прогрессирование дыхательной недостаточности, которое проявлялось снижением индекса оксигенации как интегрального показателя, отражающего общую эффективность вентиляции, диффузии и перфузии, что указывало на формирование респираторного дистресс-синдрома первой степени с третьих суток исследования [2, 4, 8].

В связи с этим был проведен корреляционный анализ, показавший, что накопление внесосудистой воды легких тесно связано с динамикой внутричерепного давления и декомпенсацией функционального состояния стволовых структур головного мозга (межпиковые интервалы при исследовании АСВП), что с большой долей вероятности позволяет утверждать

об её прямом влиянии на состояние механических свойств легких и газообмена [4, 9, 14, 15].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Одним из механизмов формирования вторичного повреждения головного мозга при coma в острейшем периоде ишемического инсульта, на фоне нарушения ауторегуляции мозгового кровотока и при отсутствии выраженного повышения внутричереп-

ного давления, является нарастание дисфункции стволовых структур. Она приводит к нарушениям центральной гемодинамики, механических, газообменных свойств, и накоплению внесосудистой воды легких. Результатом этих процессов является формирование респираторного дистресс-синдрома, который является основным звеном в формировании и прогрессировании системной гипоксии, как ключевого механизма вторичного повреждения головного мозга.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Lukashev VK, Valikhmedov AZ, Churlyayev YA et al. The condition of central hemodynamics, intracranial and cerebral perfusion pressures in acute cerebral circulation. *General Intensive Care*. 2009; V (3): 29-34. Russian (Лукашев К.В., Валихмедов А.З., Чурляев Ю.А. и соавт. Состояние центральной гемодинамики, внутричерепного и церебрального перфузионного давлений при острых нарушениях мозгового кровообращения //Общая реаниматология. 2009. Т. V, № 3. С. 29-34.)
2. Respiratory medicine: a guide. ed. by AG. Chuchalin. M.: GEOTAR-Media; Vol. 1-2, 2007: 1620 p. Russian (Респираторная медицина: руководство /под ред. А.Г. Чучалина. М.: ГЭОТАР-Медиа; Т. 1-2, 2007. 1620 с.)
3. Moroz VV, Churlyayev YA. Secondary brain damage in severe traumatic brain injury. M., 2006: 403. Russian (Мороз В.В., Чурляев Ю.А. Вторичные повреждения головного мозга при тяжелой черепно-мозговой травме. М., 2006. 403 с.)
4. Shpektor VA. Hypoxia. *Bulletin of intensive therapy*. 2006; (4): 82-88. Russian (Шпектор В.А. Гипоксия //Вестник интенсивной терапии. 2006. № 4. С. 82-88.)
5. Kuroda S, Siesjo BK. Reperfusion damage following focal ischemia: pathophysiology and therapeutic windows. *Clin. Neurosci*. 1997; (4): 199-212.
6. Dirnagl U, Iadecola C, Moskowitz MA. Pathobiology of ischaemic stroke: an integrated view. *Trends Neurosci*. 1999; (22): 391-397.
7. Belkin AA, Zislin BD, Leiderman IN, Domansky DS. Syndrome of acute cerebral insufficiency (CIS). *Intensive therapy*. 2006; 3 (7): 127-134. Russian (Белкин А.А., Зислин Б.Д., Лейдерман И.Н., Доманский Д.С. Синдром острой церебральной недостаточности (ОЦН) //Интенсивная терапия. 2006. Т. 3, № 7. С. 127-134.)
8. The ARDS Definition Task Force. Acute respiratory distress syndrome. The Berlin definition of ARDS. *JAMA*. Published online, 2012. doi:10.1001/jama.2012.5669.
9. Ryabov GA. Hypoxia of critical states. M.: Medicine, 1988. 288 p. Russian (Рябов Г.А. Гипоксия критических состояний. М.: Медицина, 1988. 288 с.)
10. Gritsan AI, Dovbysh NY, Gazenkampf AA, Gritsan GV. Comparison of the severity of the condition, parameters of the biomechanics of breathing and gas exchange in patients with stroke in the development of early and late ventilator-associated pneumonia. *J. Anesthesiology and Resuscitation*. 2013; 10 (4): 26-33. Russian (Грицан А.И., Довбыш Н.Ю., Газенкампф А.А., Грицан Г.В. Сравнение тяжести состояния, параметров биомеханики дыхания и газообмена у больных с инсультами при развитии ранней и поздней вентилятор-ассоциированной пневмонии //Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2013. Т. 10, № 4. С. 26-33.)
11. The Helsinki Declaration of the world medical Association. Available at: http://acto-russia.org/index.php?option=com_content&task=view&id=21.
12. Teasdale P, Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness. *Lancet*. 1974; 2 (13): 1-84.
13. Lang EW, Diehl RR, Mehdorn HM 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; Jan; 29 (1): 158-63.
14. Gnezditsky VV. The evoked potentials in clinical practice. Taganrog: TSURE, 2003: 264. Russian (Гнездицкий В.В. Вызванные потенциалы мозга в клинической практике. Таганрог: ТПТУ, 2003. С. 264.)
15. MacDougall NJ, Amarasinghe S, Muir KW. Secondary prevention of stroke. *Expert Rev. Cardiovasc. Ther*. 2009; Sep; 7 (9): 1103-1115.
16. Platonov AE. Statistical analysis in medicine and biology: challenges, terminology, logic, computer methods. M.: Publishing house of RAMS, 2000: 52. Russian (Платонов А.Е. Статистический анализ в медицине и биологии: задачи, терминология, логика, компьютерные методы. М.: Изд-во РАМН, 2000. С. 52.)

