

УДК 616.831—001.31/.35:615.348:547.221

Клиническая эффективность применения перфторана при тяжелой травме головного мозга

Усенко Л.В., Клигуненко Е.Н.

Днепропетровская государственная медицинская академия, г.Днепропетровск, Украина

Ключевые слова: черепно-мозговая травма, перфторуглероды, защита мозга от гипоксии, перфторан.

Бурное развитие химии органических соединений, будучи неразрывно связано с фармацевтической промышленностью, обусловило синтез целого ряда новых химических соединений, среди которых одно из первых мест занимают перфторуглероды (ПФУ). ПФУ — это линейные или циклические углеводороды низкой молекулярной массы (450—500 Д), содержащие случайно расположенные атомы кислорода и азота и у которых все атомы водорода в углеродной цепи заменены фтором. Последнее ведет к их полной химической инертности и исключению из метаболизма *in vivo* [16].

ПФУ представляют собой плотные прозрачные жидкости с низким поверхностным натяжением, не смешивающиеся с водой и нерастворимые в ней. Для биологии наиболее важной оказалась их способность растворять газы без ковалентного связывания с последними. Причем перенос и высвобождение газов ПФУ основаны на законах физической растворимости газов, когда количество растворенного газа линейно зависит от его парциального давления. Применительно к биологическим объектам это позволило выявить кислородтранспортные свойства ПФУ, теоретически позволяющие использовать ПФУ для коррекции различного рода гипоксий. Однако физико-химические свойства ПФУ не допускали введения их в кровоток в чистом виде и потребовали создания эмульсий, состоящих из взвеси плотных частиц ПФУ в изотонических растворах электролитов. Для устойчивости во взвесь добавляли эмульгаторы различного состава. Создавая эмульсию ПФУ, которую можно было бы использовать в качестве кровезаменителя, моделирующего кислородтранспортные свойства крови, исходили

ли из характеристик идеального кровезаменителя.

Характеристика идеального кровезаменителя (по Рету В. и соавт., 2000)

1. Перенос и высвобождение O_2 и CO_2 подобно нативному гемоглобину.
2. Поддержание артериального давления.
3. Вязкость, равная таковой крови.
4. Поддержание pH артериальной крови.
5. Длительная циркуляция в организме в неизменном виде.
6. Отсутствие нефротоксичности.
7. Препарат не перегружает ретикулоэндотелиальную систему.
8. Отсутствие антигенных свойств.
9. Препарат не вступает в химические реакции с кислородом, не активизирует комплемент, не увеличивает количество лейкоцитов, не взаимодействует с компонентами плазмы крови и тромбоцитами, обладает низкой способностью к образованию метгемоглобина.
10. Стабильность при комнатной температуре.
11. Возможность длительного хранения.
12. Умеренная стоимость.
13. Простота использования.
14. Доступность препарата.

Экспериментально установлено, что на фоне эмульсий ПФУ кривая насыщения оксигемоглобина для эритроцитов имеет сигмоидный характер и падение парциального давления со 150 до 50 мм рт. ст. приводит к высвобождению 25% связанного кислорода, что чрезвычайно важно для коррекции состояний, сопровождающихся гипоксией различного генеза.

Первая эмульсия ПФУ была создана в 1967 г., однако из-за большого размера частиц людям ее не вводили. 20% раствор Fluosol-ДА

был создан в Японии в 1979 г. и в том же году был впервые введен больному, перенесшему тяжелую черепно-мозговую травму и находящемуся в апаллическом синдроме [1]. В 1982 г. в СССР под руководством профессора Ф.Ф.Белоярцева был создан плазмозаменитель с газотранспортными свойствами на основе ПФУ — препарат “Перфторан”, опыт работы с которым у авторов исчисляется с 1984 г. [7]. Физико-химические свойства перфторана представлены в табл.1.

Основой газотранспорта в перфторане является перфтордекалин (ПФД) и перфторметилциклогексилпиперидин (ПФМЦП) в соотношении 2 : 1.

ПФД является инстинным циклическим перфторуглеродом, который благодаря циклической структуре выводится из организма в течение 1 мес. Однако он не дает устойчивой эмульсии, поэтому был добавлен ПФМЦП — фторуглерод второго поколения, имеющий две циклические структуры, гетероатом азота и группы CF_3 . Именно последние обеспечивают хорошую стабильность эмульсии. Кроме газотранспортных свойств, химически инертные перфторуглероды обладают сродством к фосфолипидам, благодаря чему возможно гидрофобное взаимодействие ПФОС с мембранами клеток организма с последующими конформационными изменениями в них.

Проксанол, включенный в состав перфторана в качестве стабилизатора ПФОС, также обладает рядом положительных биологических эффектов: улучшает микроциркуляцию, увеличивает текучесть крови, взаимодействует с гидрофобными участками мембранных белков, обратимо угнетает кальциевый ток сердечных клеток, что способствует большей сохранности миокарда при критических состояниях.

Субмикронный размер частиц эмульсии перфторана обеспечивает их проникновение в те

участки ткани, куда не может проникнуть эритроцит, размеры которого в 50—70 раз больше, что увеличивает полезную площадь капиллярного массообмена и обеспечивает снабжение кислородом тканей с плохим кровообращением.

Время циркуляции перфторана в кровотоке составляет не более 3 сут и определяется дисперсией частиц эмульсии, поверхностно-активным веществом, покрывающим частицы ПФОС, объемом введенной эмульсии. Период полувыведения эмульсии из кровотока составляет около 24 ч. Выведение перфторана осуществляется через почки (до 4%), с желчью (до 3%), через легкие (до 93%). Перфторан не обладает тератогенным эмбриотоксическими и канцерогенными свойствами.

Принципиальные преимущества перфторана перед донорской кровью состоят в отсутствии необходимости определения групповой и резус-совместимости; в отсутствии иммунологических реакций; исключении опасности заражения вирусным гепатитом, СПИДом и другими инфекционными и вирусными заболеваниями; длительной циркуляции в сосудистом русле с сохранением газотранспортной функции; отсутствии ухудшения газотранспортных свойств при длительном хранении; а также в возможности организации массового производства.

Поэтому целью настоящего исследования было выявление клинической эффективности защиты головного мозга от гипоксии при использовании плазмозаменителя с кислородотранспортными свойствами на основе ПФУ — перфторана.

Материалы и методы исследования. Для решения поставленной цели мы обследовали 90 пациентов с тяжелой травмой головного мозга с нарушением сознания по шкале ком Глазго не более 8 баллов, доставленных в клинику до 6 ч от момента травмы. В обследование включались мужчины с открытой и закрытой трав-

Таблица 1. Состав и свойства перфторана

Состав	Количество	Свойства	
Перфтордекалин ($M_w=4623$)	13 г	Содержание ионов фтора	$6,10^{-5}$ М
Перфторметилциклогексилпиперидин ($M_w=595Д$)	6,5 г	Средний размер частиц	0,03—0,15 мкм
Проксанол ($M_k=8000Д$, ПОПР 20%)	4 г	Осмотичность	280—340 Мосм
Натрия хлорид	0,6 г	Вязкость	2,5—3,0 СП
Магния хлорид	0,019 г	pH	7,2—8,0
Натрия гидрокарбонат	0,065 г	Растворимость O_2 ($pO_2=760$ мм рт.ст., $t=20^0C$)	7,0 об%
Натрия гидрофосфат	0,02 г	Растворимость CO_2 ($pCO_2=760$ мм рт.ст., $t=20^0C$)	60,0 об %
Глюкоза	0,2 г		
Вода для инъекций	100 мл		

мой головного мозга, переломами костей основания, свода или лицевого черепа. Исключались больные с сопутствующей скелетной, абдоминальной или спинальной травмой. Методом рандомизации больных разделили на 2 группы. Больные 1-й группы (n=50) на фоне стандартной интенсивной терапии для защиты головного мозга от гипоксии получали перфторан: однократно, внутривенно капельно в дозе 5—7 мл/кг в первые 6 ч от момента поступления в стационар.

Внедрение нами перфторана в клинику нейротравматологии было основано на способности препарата воздействовать на различные уровни транспорта кислорода (рисунок).

Введение препарата мы проводили с целью защиты клеток головного мозга от гипоксии при травматическом повреждении его. Клиническому применению перфторана предшествовала большая экспериментальная работа на животных, позволившая установить однократную эффективную дозу препарата, основанную на выявленном специфическом действии его на травмированный мозг. Мы установили, что под влиянием перфторана уменьшается отек глиальных клеток головного мозга, предупреждается отек эндотелиальных клеток мозговых сосудов [6], что позволяет не только нормализовать нарушенные в результате травмы мозговые гемо-

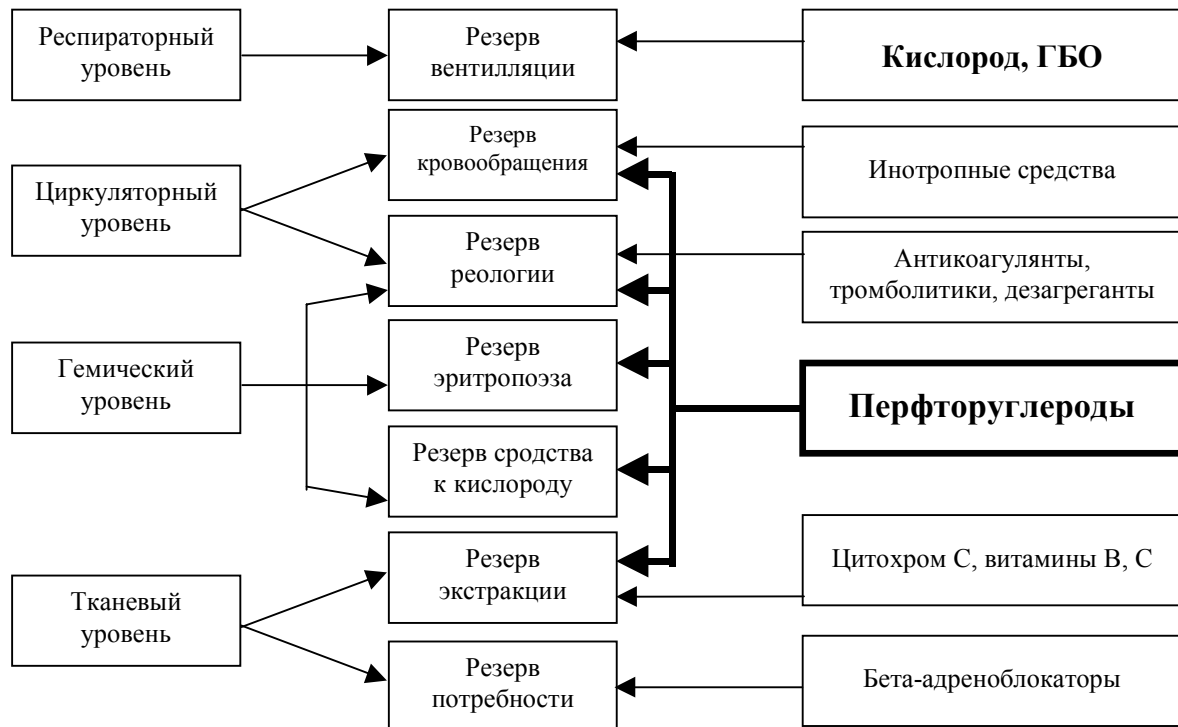
макро- и микродинамики, но и сохранить нормальную проницаемость гематоэнцефалического барьера [4, 9].

Средняя продолжительность коматозного периода у больных этой группы составляла 5,4 сут при летальности 34,8%.

Больные 2-й группы (n=40) получали стандартную интенсивную терапию, состоящую из инфузии солевых растворов, плазмы крови или альбумина, введения неспецифических противовоспалительных препаратов типа глюкокортикоидов, пентоксифиллина, раннего использования ноотропов в сочетании с фармакологической защитой головного мозга от гипоксии субнаркозными дозами тиопенталнатрия и ГОМКа [13].

Средняя продолжительность коматозного периода у больных этой группы составила 6,5 сут, летальность — 43,1%.

Мы исследовали неспецифические стрессорные системы по уровню в сыворотке крови АКГГ, гормонов коркового и мозгового слоя надпочечников, экскреции с суточной мочой гистамина, серотонина, адреналина, норадреналина, дофамина, ДОФА, по состоянию кислородного обмена организма, мозговой гемодинамики и реологических свойств крови. Регистрацию вышеуказанных параметров проводили



Уровни транспорта кислорода, их компенсаторные резервы и место перфторана среди медикаментозных методов коррекции транспорта кислорода (по Л.В. Усенко, Е.Н. Клигуненко и соавт., 1999)

в 1, 3, 5, 7, 10—14-е сутки от момента поступления больного в клинику.

Большой объем фактического материала не позволяет нам провести детальный анализ всех полученных результатов. Поэтому в данной статье мы представляем анализ состояния симпатико-адреналовой, гистамин-реактивной и серотонинергической систем.

Результаты. Средний возраст больных составил 35,8 года \pm 12,5 года и достоверно не отличался по группам обследованных пациентов. Нами установлено, что под влиянием перфторана происходило восстановление адренкортикотропной функции гипофиза и уменьшалось возбуждение неспецифических стрессреализующих систем организма [2]. Это сопровождалось качественной перестройкой реакции организма пострадавшего на стресс в виде стабильного преобладания гормонального адреналового звена симпатико-адреналовой системы над медиаторным — норадреналовым (табл. 2, 3). Известно, что норадреналин контролирует уровень артериального давления, проницаемость гематоэнцефалического барьера, мозговой кровотоков [15], а избыток его при черепно-мозговой травме увеличивает летальность [17]. В свою очередь адреналин обладает способностью расширять сосуды головного мозга, увеличивать мозговой кровоток. То есть, мы можем отмечать, что под влиянием перф-

торана, благодаря рациональной перестройке внутри симпатико-адреналовой системы, приводятся в соответствие функциональные потребности организма и интенсивность обменных процессов.

Анализ выявил также выраженное дофаминстимулирующее действие перфторана (табл. 2). Поскольку дофамин ингибирует АКГТГ-индуцируемый биосинтез кортикостерона в надпочечниках [14] и выступает в роли стресслимитирующего фактора [5], мы вправе говорить о количественном усилении стресслимитирующих процессов в организме под влиянием перфторана.

Вместе с тем, мы не выявили значительного снижения уровня экскретируемого с мочой гистамина под влиянием перфторана (табл. 4, 5). Однако он достоверно увеличивал уровень экскреторного серотонина (табл. 4). На протяжении всего срока наблюдения экскреция последнего колебалась от 6,4 нмоль/сут \pm 1,6 нмоль/сут до 16,4 нмоль/сут \pm 1,9 нмоль/сут против 4,0 нмоль/сут \pm 1,1 нмоль/сут — 1,6 нмоль/сут \pm 0,3 нмоль/сут у лиц контрольной группы. Известно, что серотонин как нейромедиатор регулирует секрецию гормонов гипофиза, снижает потребление кислорода головным мозгом, способствует восстановлению функционального состояния центральной нервной системы [8].

Последнее, по нашему мнению, обуслав-

Таблица 2. Показатели синтеза и метаболизма катехоламинов (нмоль/сут) у больных (n=40) с тяжелой черепно-мозговой травмой при защите головного мозга от гипоксии перфтораном (P>0,05)

Сутки	Адреналин	Норадреналин	Дофамин	ДОФА
Норма	63,8 \pm 6,7	73,2 \pm 9,0	755,9 \pm 83,5	767,5 \pm 85,5
1-е	457,9 \pm 119,5	982,7 \pm 279,7	981,0 \pm 229,0	747,7 \pm 158,0
3-и	250,2 \pm 65,6	414,7 \pm 155,6	3217,5 \pm 659,3	451,0 \pm 131,7
5-е	278,4 \pm 51,1	154,0 \pm 32,5	2139,0 \pm 271,9	449,6 \pm 66,5
7-е	373,9 \pm 85,1	167,7 \pm 43,9	3088,1 \pm 616,1	560,8 \pm 114,5
10—14-е	98,9 \pm 28,2	289,4 \pm 56,1	988,0 \pm 156,3	217,1 \pm 54,0

Таблица 3. Показатели синтеза и метаболизма катехоламинов (нмоль/сут) у больных (n=30) с тяжелой черепно-мозговой травмой при стандартной терапии (P>0,05)

Сутки	Адреналин	Норадреналин	Дофамин	ДОФА
Норма	63,8 \pm 6,7	73,2 \pm 9,0	755,9 \pm 83,5	767,5 \pm 85,5
1-е	501,1 \pm 38,3	1082,8 \pm 117,2	1408,9 \pm 114,3	805,6 \pm 114,3
3-и	470,3 \pm 51,0	572,2 \pm 107,5	794,1 \pm 264,6	738,8 \pm 158,2
5-е	338,0 \pm 29,8	240,5 \pm 79,0	1136,8 \pm 318,4	1114,0 \pm 225,5
7-е	387,5 \pm 46,9	172,3 \pm 29,9	1566,6 \pm 303,6	1124,6 \pm 304,8
10—14-е	109,9 \pm 26,5	279,3 \pm 25,8	1047,4 \pm 126,8	903,9 \pm 250,9

Таблица 4. Динамика суточной экскреции с мочой гистамина и серотонина (нмоль/сут) у больных (n=40) с тяжелой травмой головного мозга при защите его от гипоксии перфтораном (P>0,05)

Сутки	Норма	1-е	3-и	5-е	7-е	10—14-е
Гистамин	1,9 ± 0,2	27,1 ± 5,4	9,1 ± 3,3	7,9 ± 1,9	11,0 ± 1,3	3,6 ± 1,2
Серотонин	0,9 ± 0,1	6,4 ± 1,6	6,9 ± 1,1	7,0 ± 1,4	16,4 ± 1,9	12,1 ± 1,1

Таблица 5. Динамика суточной экскреции с мочой гистамина и серотонина (нмоль/сут) у больных (n=30) с тяжелой травмой головного мозга при стандартной терапии (P>0,05)

Сутки	Норма	1-е	3-и	5-е	7-е	10—14-е
Гистамин	1,9 ± 0,2	19,9 ± 2,6	17,1 ± 3,1	8,1 ± 0,8	12,5 ± 0,5	3,2 ± 0,6
Серотонин	0,9 ± 0,1	4,0 ± 1,1	2,8 ± 0,8	1,8 ± 0,4	2,9 ± 0,8	1,6 ± 0,3

ливалось ускоренный выход пострадавших из коматозного состояния и улучшение качества восстановления психических процессов под влиянием перфторана [3, 10].

Мы выявили три варианта выхода из комы больных, получавших перфторан: стремительный, плавный и замедленный. При стремительном выходе из комы сознание восстанавливалось в течение 20—30 мин после введения препарата. Быстрое восстановление речевой и двигательной активности сопровождалось выраженной ретроградной амнезией на фоне полного восстановления продуктивного контакта. При плавном выходе из комы сознание восстанавливалось в течение 3—5 сут после введения препарата при быстром и качественном восстановлении мыслительных процессов. При замедленном выходе из комы, что наблюдалось, как правило, у больных, имевших при поступлении 4—5 баллов по шкале ком Глазго, коматозный период продолжался до 10—12 сут с последующим удовлетворительным восстановлением психических процессов.

Улучшение восстановления качества психических процессов, наблюдаемое после введения перфторана, мы связываем также с ускоренной нормализацией газового состава крови, увеличением потребления тканью головного мозга пировиноградной кислоты и лактата, что, вероятно, улучшало энергообеспечение клеток головного мозга и позволяло увеличить функциональную сохранность нейронов [11]. Мы отмечали также улучшение мозгового кровообращения под влиянием перфторана. У больных, получавших перфторан, увеличивалось пульсовое кровенаполнение мозга, уменьшались спазм артерий и венозный застой, что обуславливало нормализацию мозговой гемодинамики к 5-м суткам посттравматического периода [11, 12].

Все вышесказанное объясняет тот факт, что

в отдаленный период до 3 лет от момента травмы у больных, получавших перфторан, полная социально-трудовая адаптация восстановилась на 21,5% случаев чаще, чем у больных контрольной группы, работоспособность была снижена всего лишь на 15% (против 75,1% у больных контрольной группы), кратковременная память была снижена на 28,9% (против 39,9%), внимание у всех больных восстанавливалось до нормы (против сниженного на 8,6% у больных контрольной группы).

Выводы. Клиническая эффективность перфторана, проявляющаяся укорочением длительности коматозного состояния, улучшением качества восстановления психических процессов и уменьшением на 8,3% летальности у больных с тяжелой травмой головного мозга, позволяет считать однократное введение препарата обязательным компонентом алгоритма интенсивной терапии тяжелой травмы головного мозга.

Список литературы

1. Иванов К.П. Об инфузии человеку перфторуглеродов в качестве кровезаменителя // Гематология и трансфузиология — 1984. — №7. — С.40—47.
2. Клигуненко Е.Н. Механизмы адаптации к тяжелой травме головного мозга и способы защиты его от гипоксии: автореф. ... дис. д-ра мед. наук. — М., 1991. — 39 с.
3. Клигуненко Е.Н. Перфторан и эффективность защиты головного мозга от гипоксии (по неврологическому дефициту в катамнезе) / Физиологическая активность фторсодержащих соединений (эксперимент и клиника). — Пушино, 1995. — С.176—183.
4. Котляров В.С., Клигуненко Е.Н., Доронин А.Г. Морфологические изменения в клетках головного мозга при лечении перфтораном экспериментальной черепно-мозговой травмы

- // Физиологическая активность фторсодержащих соединений (эксперимент и клиника). — Пуццо, 1995. — С.153—163.
5. Меерсон Ф.З., Пшеничкова М.Г. Адаптация к стрессорным ситуациям и физическим нагрузкам. — М.: Медицина, 1988. — 256 с.
 6. Противоотечное средство//Л.В.Усенко и др. / патент РФ № 2049464 от 1 августа 1988 г.
 7. Перфторан в интенсивной терапии критических состояний / Под ред Л.В.Усенко, Е.Н. Клигуненко. — Днепропетровск, 1999. — 56 с.
 8. Советов А.Н. Восстановительные и компенсаторные процессы в центральной нервной системе. — М.: Медицина, 1988. — 144 с.
 9. Усенко Л.В., Клигуненко Е.Н., Доронин А.Г. Экспериментальное обоснование использования перфторана в лечении тяжелой травмы головного мозга // Перфторуглеродные активные среды для медицины и биологии (новые аспекты исследований). — Пуццо, 1993. — С.47—63.
 10. Усенко Л.В., Клигуненко Е.Н., Криштафор А.А., Канюка Г.С. Перфторан и жизнь в обществе после перенесенной травматической и нетравматической ишемии головного мозга// Перфторорганические соединения в биологии и медицине. — Пуццо, 2001 — С. 156—165.
 11. Усенко Л.В., Клигуненко Е.Н. Механизмы адаптации при использовании перфторана в лечении тяжелой травмы головного мозга// Физико-химические и клинические исследования перфторорганических соединений. — Пуццо, 1994. — С. 95—115.
 12. Усенко Л.В., Клигуненко Е.Н., Криштафор А.А., Царев А.В. Перфторуглеродные соединения в биологии и медицине. Ч. II// Укр. мед. часопис. — 2000. — №6. — С. 27—33.
 13. Усенко Л.В., Клигуненко Е.Н. Принципы интенсивной терапии тяжелого ушиба головного мозга: Метод. рекомендации. — Днепропетровск, 1992. — 24 с.
 14. Beaulsen S. et al. The predictive value of catecholamines in assessing outcome in traumatic brain injury // Canad. J. Neural. Sci. — 1985. — V.12. — P.214—215.
 15. Laverty R. Catecholamines Role in health and disease// Krugs. — 1978. — V.16, № 5. — P.418—440.
 16. Remy A.B., Keby-Kupont., Lamy M. Red blood cell substitutes: fluoro-carbon emulsions and haemoglobin solutions// Brit. Med. Bull. — 2000. — V.55, №1. — P.277—298.
 17. Wolf P.K. et al. Roles of noradrenergic dopaminergic and serotonergic systems in the modulation of ACTH response to stress/ / Neurosurg. J. — 1987. — V.66, №6. — P.875—882.

Клінічна ефективність застосування перфторану при важкій травмі головного мозку

Усенко Л.В., Клигуненко О.М.

У роботі на прикладі обстеження 90 хворих з важкою травмою головного мозку доведено клінічну ефективність плазмозамінника з функцією переносу кисню на основі перфторуглеродів препарату перфторан. Під впливом введення останнього в дозі 4—5 мл/кг у перші 6 год з моменту травми нормалізується обмін біогенних амінів, скорочується на 1,5 доб тривалість коматозного стану, зменшується на 8,3% летальність при значному покращенні якості життя травмованих.

Clinical efficiency of application of Perftoran at a heavy trauma of a head brain

Usenko L.V., Kligunenko E.N.

In work on an example of inspection 90 patients with a heavy trauma of a head brain the clinical efficiency of plasmasubstitute with function of carry of oxygen on a basis of perfluorocarbons — Perftoran is proved. Under influence of Perftoran in a doze of 4—5 ml/kgs in first 6 hours from the moment of a trauma the exchange of biogens amines is normalized, the duration of somatose period is reduced to 1,5 day, letality decreases on 8,3 % and significant improvement of quality of life victims.