

На правах рукописи

Клементьев
Алексей Владимирович

**КЛИНИКО-ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ
СОЧЕТАННОГО ПРИМЕНЕНИЯ ПЕРФТОРАНА И ПРОПОФОЛА В
КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ТЯЖЕЛОЙ
ИЗОЛИРОВАННОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМОЙ**

14.00.37 – анестезиология и реаниматология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Екатеринбург – 2008

Работа выполнена в Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Омской государственной медицинской академии Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор Лукач Валерий Николаевич

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор Семченко Валерий Васильевич

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор Николаев Эдуард Константинович

доктор медицинских наук, профессор Логвинов Сергей Валентинович

Ведущее учреждение:

ГОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет
Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»

Защита диссертации состоится «23» декабря 2008 года в 10 часов на заседании диссертационного совета по защите докторских диссертаций Д 208.102.01 при ГОУ ВПО «Уральская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» по адресу 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке при ГОУ ВПО УГМА Росздрава по адресу 620028, г. Екатеринбург, ул. Ключевская, д. 17, а с авторефератом на сайте академии www.usma.ru.

Автореферат разослан «19» ноября 2008 года.

Ученый секретарь совета по защите докторских диссертаций
доктор медицинских наук, профессор

Руднов В.А.

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы. Черепно-мозговая травма по своему медико-социальному значению является актуальной проблемой современной медицины. Это связано с неуклонно возрастающими частотой и тяжестью черепно-мозговых повреждений в индустриальном обществе, сложностью диагностики, высокими показателями смертности и инвалидизации после травмы мозга во всех странах мира (Коновалов А.Н. и др. 2002; Потапов А.А. и др. 2003; Лебедев В.В., Крылов В.В., 2006; Говорова Н.В. 2008; Фраерман А.П. и др., 2008; Wagner A.K. et al., 2000; Boswell J.E. et al., 2002; Leon-Carrion J. et al., 2002; Narayan R.K. et al., 2002).

Вторичные нарушения микроциркуляции, явления отека-набухания, дисбаланс тормозных и возбуждающих систем, включение отдаленных механизмов апоптоза и воспалительные процессы значительно расширяют объем повреждения и реорганизации нейронных сетей мозга, приводят к выраженным дополнительным структурно-функциональным патологическим изменениям головного мозга в посттравматическом периоде, увеличивают риск инвалидизации и летального исхода (; Siesjo B.K., 1993; Szatkowski M., Attwell D., 1994; Semchenko V.V. et al. 1996; Siesjo B.K., Siesjo P., 1996; Zipfel G.J. et al., 2000; Reed A.R., Welsh D.G., 2002, Говорова Н.В., 2008).

Накоплен большой экспериментальный материал и опыт лечения больных с инвалидизирующими травматическими повреждениями мозга (Лебедев В.В., Крылов В.В., 2000; Царенко С.В., 2003; Dearden N.M., 1998; Skell R.L. et al., 2000). Однако показатели летальности и инвалидизации у данных категорий больных за последнее время заметно не изменились и даже имеют тенденцию к росту (Dodet B., 1990; Weber O., 1990; Berney J. et al., 1994; Boswell J.E. et al., 2002; Narayan R.K. et al., 2002).

Перспективным в разработке новых подходов профилактики вторичных нарушений микроциркуляции мозга является включение в комплексное лечение пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой перфторана и пропофола. Перфторан обладает выраженной газотранспортной функцией, положительным влиянием на микроциркуляцию, реологические свойства крови и системную гемодинамику, антиоксидантным, мембраностабилизирующим, кардиопротекторным действием и повышает иммунологическую реактивность организма (Белоярцев Ф.Ф., 1984; Кузнецова И.Н., Гербут К.А., 1987; Голубев А.М., 1993; Хонда К. и др., 1993; Мороз В.В., 1995; Хрупкин В.И. и др., 1997; Усенко Л.В. и др., 2000). Фармакологические характеристики пропофола: быстрое наступление сна (30-40 с.), самый быстрый клиренс и время полувыведения (30-60 мин), ультракороткое действие (3-5 мин), отсутствие кумуляции, возможность многократного введения повторных доз без риска посленаркозной депрессии центральной

нервной системы и самая легкая управляемость наркозом (Мизиков В.М., 1995; Осипова Н.А. и др., 1996).

Однако работ, направленных на изучение эффективности сочетанного действия перфторана и пропофола на структурно-функциональное состояние различных отделов головного мозга и экспериментальное выявление механизмов положительного влияния препаратов, а также клинических исследований определения эффективности этих препаратов с учетом требований доказательной медицины практически нет.

В связи с этим представляется крайне важным изучение влияния перфторана и пропофола на структурно-функциональную организацию сенсомоторной коры головного мозга белых крыс для обоснования их клинического применения в комплексной схеме интенсивной терапии пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой и клиническое исследование эффективности сочетанного использования этих препаратов.

Цель исследования. Изучить влияние сочетанного использования перфторана и пропофола на структурно-функциональное состояние сенсомоторной коры большого мозга белых крыс в посттравматическом периоде и оценить эффективность клинического использования этих препаратов для защиты головного мозга пациентов в остром периоде изолированной черепно-мозговой травмы тяжелой степени.

Задачи:

1. Изучить деструктивные и компенсаторно-восстановительные изменения сосудистокапиллярной сети, реорганизацию нейротоархитектоники (слои III-IV) и межнейронных синапсов (слой I) сенсомоторной коры большого мозга белых крыс после тяжелой изолированной черепно-мозговой травмы.

2. Определить характер влияния сочетанного применения перфторана и пропофола в остром посттравматическом периоде на реорганизацию сосудистокапиллярной сети, нейронной популяции (слои III-IV) и межнейронных синапсов (слой I) сенсомоторной коры большого мозга белых крыс.

3. Изучить влияние сочетанного применения перфторана и пропофола на общее состояние, неврологический статус, гемодинамику и гемостаз пациентов с изолированной тяжелой черепно-мозговой травмой. С помощью клинического псевдорандомизированного проспективного исследования определить эффективность включения в комплексное лечение пациентов с изолированной тяжелой черепно-мозговой травмой перфторана и пропофола.

Научная новизна: Впервые в эксперименте выявлено положительное влияние сочетанного применения перфторана и пропофола на ангио-, цито- и синаптоархитектонику сенсомоторной коры большого мозга при изолированной тяжелой черепно-мозговой травме. Определены структурно-функциональные механизмы нейропротекторного действия

препаратов. У пациентов с изолированной тяжелой черепно-мозговой травмой впервые установлена клиническая эффективность сочетанного применения перфторана и пропофола, показано положительное влияние сочетания этих препаратов на психоневрологический статус, гемодинамику, гемостаз и систему транспорта кислорода. Использование сочетанного воздействия пропофола и перфторана позволяет более быстро нормализовать саногенетические механизмы регуляции за счет значительного увеличения краниоспинального комплайенса в раннем посттравматическом периоде.

Практическая ценность: Результаты проведенного исследования показали целесообразность включения в комплексную терапию пациентов с изолированной тяжелой черепно-мозговой травмой сочетание двух препаратов: гипнотика ультракороткого действия пропофола и кровезаменителя с газотранспортной функцией – перфторана. Оптимальным временем для начала использования являются первые 6 часов с момента получения травмы. Сочетанное применение перфторана и пропофола в эти сроки улучшает микроциркуляцию головного мозга, предотвращает повреждение и гибель нейронов, межнейронных синоптических контактов, улучшает прогноз и исход при данной патологии.

Внедрение в практику: Результаты исследования внедрены в практическую работу отделений реанимации и интенсивной терапии МУЗ городская клиническая больница скорой медицинской помощи №1 г. Омска, МУЗ городская клиническая больница №1 им. Кабанова А.Н. г. Омска; данные о закономерностях структурно-функциональной реорганизации неокортекса в остром посттравматическом периоде используются в Омской государственной медицинской академии в учебном процессе на кафедре гистологии, цитологии и эмбриологии при изучении нервной ткани и гистофизиологии органов нервной системы; в лекционном цикле для врачей анестезиологов-реаниматологов на кафедре анестезиологии, реанимации и скорой медицинской помощи по теме "Постреанимационная энцефалопатия", в монографии «Синаптическая пластичность головного мозга» (Омск: омская областная типография, 2008) результаты исследования использованы при написании главы «Пластичность синапсов при черепно-мозговой травме».

Положения, выносимые на защиту:

1) Сочетанное использование перфторана и пропофола при изолированной черепно-мозговой травме восстанавливает микроциркуляцию, снижает содержание необратимо поврежденных нейронов и синапсов, уменьшает дефицит их общей численной плотности в неокортексе экспериментальных животных в посттравматическом периоде.

2) Включение перфторана и пропофола в интенсивную комплексную терапию пациентов с изолированной черепно-мозговой травмой

увеличивает вероятность положительного исхода лечения, улучшает общее состояние организма, психоневрологический статус, гемодинамику, гемостаз и сокращает срок пребывания пациентов в отделении реанимации.

Апробация: Материалы диссертации доложены и обсуждены на российской научной конференции «Морфологические науки практической медицине» (Омск, 2004); международной научно-практической конференции «Морфофункциональные аспекты регенерации и адаптационной дифференцировки структурных компонентов опорно-двигательного аппарата в условиях механических воздействий» (Курган, 2004); ежегодной научно-практической конференции «Нейроонкология. Травма нервной системы» (Омск, 2004); IX съезде Федерации анестезиологов и реаниматологов (Иркутск, 2004) эмбриологическом симпозиуме «ЮГРА-ЭМБРИО. Закономерности эмбрио-фетальных морфогенезов у человека и позвоночных животных» (Ханты-Мансийск 2004); 4-й всероссийской научно-практической конференции «Бабухинские чтения в Орле» (Орел, 2005); научно-практической конференции «Сочетанная черепно-мозговая травма» (Омск, 2005); X съезде Федерации анестезиологов и реаниматологов (Санкт-Петербург, 2006); международном научном конгрессе «Бехтерев-основоположник нейронаук: творческое наследие, история и современность» (Казань, 2007) научно-практической конференции «Клинические и фундаментальные аспекты критических состояний» (Омск, 2007); зональной научно-практической конференции «Сочетанная черепно-мозговая травма. Проблемы и поиски их решения» (Омск, 2007); всероссийском конгрессе анестезиологов-реаниматологов и главных специалистов «Современные достижения и будущее анестезиологии и реаниматологии в Российской Федерации» (Москва, 2007);

Публикации: По теме диссертации опубликовано 12 научных работ, из них 4 в журналах, рекомендованных ВАК. Глава в монографии «Синаптическая пластичность головного мозга» (Омск: омская областная типография, 2008).

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 186 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования, главы собственных исследований, обсуждения результатов, выводов и результатов внедрения в практику. Фактические данные иллюстрированы 26 рисунками и 30 таблицами. Список литературы включает 284 источников (158 отечественных и 126 иностранных авторов). Все материалы, представленные в диссертации, получены, обработаны и проанализированы лично автором.

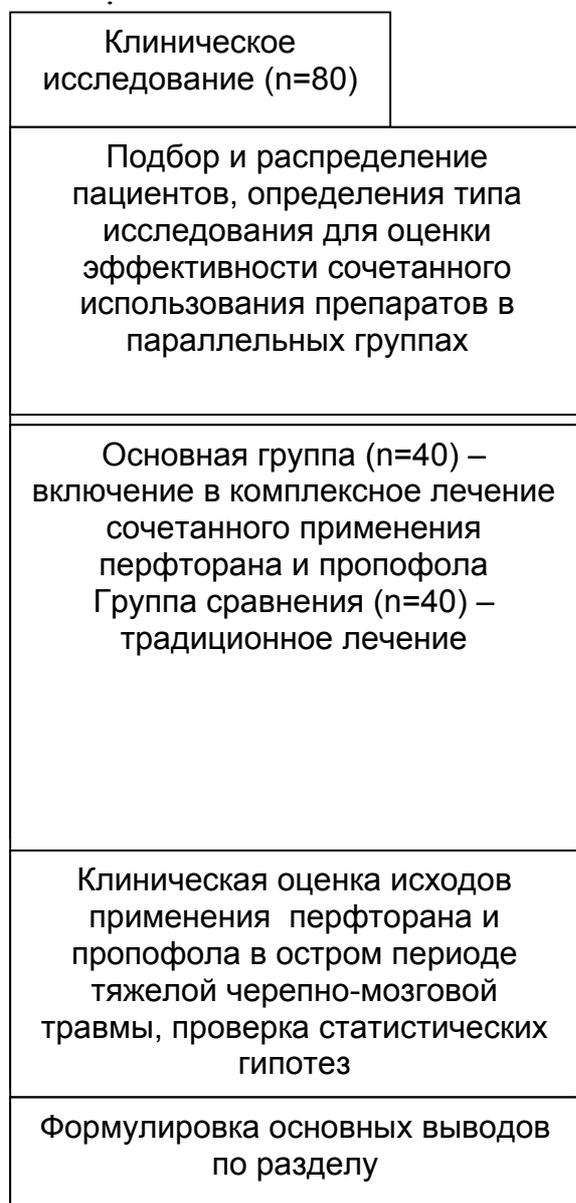
Обсуждение полученных результатов, формулировка общих выводов и практических рекомендаций сочетанного использования перфторана и пропофола в остром периоде тяжелой черепно-мозговой травмы

СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Структура данного клинико-морфологического исследования имеет смешанный характер (рис 1).

Рис. 1.

Дизайн диссертационной работы и уровни доказательности исследований.



В основе экспериментальной и клинической ее частей лежало исследование в параллельных группах, отличающихся только фактом сочетанного использования перфторана и пропофола. При оценке уровня доказательности данное исследование можно отнести к средней категории (Бащинский С.Е., 2004).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

1. Экспериментальное исследование

Эксперименты проводились с соблюдением принципов гуманного обращения с экспериментальными животными (приложение к приказу МЗ СССР № 755 от 12.08.77) и в соответствии с рекомендациями международного комитета по науке о лабораторных животных, поддержанных ВОЗ на 176 беспородных белых крысах самцах массой 200-250 г под эфирным наркозом.

1.1. Экспериментальная модель и группы

Использовалась модель дозированной тяжелой черепно-мозговой травмы падающим грузом по методике Т.Ф. Соколовой (1986). Летальность составила 34,3% (из 166 животных выжило 57), что характеризует модель травмы как тяжелую (Угрюмов Б.М. и др., 1974). В качестве контроля служили наркотизированные крысы без травматического воздействия (n=10).

Группы формировались путем использования рандомизации (метод случайных чисел). Все выжившие животные делились на две группы: группа сравнения (n=54) – внутрибрюшинное введение физиологического раствора хлорида натрия в дозе 20 мл/кг, основная группа (n=55) – сочетанное введение перфторана 6 мл/кг и пропофола 3 мг/кг.

Эксперимент проведен совместно с канд. мед. наук А.С.Хижняком и канд. мед. наук Г.Ф.Соболевым.

1.2. Методы экспериментального исследования

Использовались морфологические методы (световая и электронная микроскопия, морфометрия) исследования сенсомоторной коры большого мозга (СМК) белых крыс. Забор материала в основной группе (n=55) проводили через 1 (n=10), 3 (n=11), 7 (n=11), 14 (n=12) и 30 (n=11) суток и в группе сравнения (n=54) через 1 (n=10), 3 (n=10), 7 (n=12), 14 (n=11) и 30 (n=11) суток после травмы.

Для светооптического исследования головной мозг фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина, заливали в парафин по общепринятой методике (Вайль С.С., 1947; Меркулов Г.А., 1969; Саркисов Д.С., Перов Ю.Л., 1996). С парафиновых блоков на микротоме «HISTORANGE» (Австрия) готовили фронтальные серийные срезы толщиной 5-6 мкм. Препараты окрашивали по стандартным методикам гематоксилином и эозином, а также тионином по методу Ниссля (Вайль С.С., 1947; Меркулов Г.А., 1969; Саркисов Д.С., Перов Ю.Л., 1996; Семченко В.В. и др., 2006). Микрофотосъемку гистологических препаратов производили на аппарате «ДиаМорф» (Россия).

На препаратах проводилась общая характеристика качественных и количественных изменений нейронов среднего этажа (III-IV слой) неокортекса: динамики изменения общей численной плотности нейронов,

содержания деструктивных форм нейронов. На оцифрованных снимках с помощью программы UTHSCSA Image Tool 3.0. определяли средний объем перикариона нейронов, а также их ядер, рассчитывали ядерно-цитоплазматическое отношение. Определяли относительное количество нормохромных, гиперхромных несморщенных, гиперхромных сморщенных, гипохромных нейронов и клеток-теней (%) на 100 верифицированных нейронов (Miller M.W., Potempa G., 1990). Стереологический анализ проводили на основе измерения перечисленных выше линейных и плоскостных параметров (Степанов С.С., Барашкова С.А., 2006).

Проподимость микрососудистой сети, ее объем, диаметр, численную плотность, длину микрососудов на уровне слоев III-IV сенсомоторной коры определяли с помощью метода перфузии сосудов мелкодисперсной контрастной массой (Блинков С.М., Моисеев Г.Д., 1961; Ганнушкина И.В. и др., 1977; Мотавкин П.А. и др., 1983; Семченко В.В., Классен Н.Н., 1984).

Для электронномикроскопического исследования через 1, 3, 7, 14 и 30 суток после травмы мозг белых крыс (n=2 на срок, по 10 животных в группе) фиксировали путем 15-минутной перфузии 4% параформальдегида на фосфатном буфере (рН 7,4) с 5% сахарозой через восходящую часть дуги аорты под давлением 100-110 мм рт. ст. с предварительным промыванием сосудов физиологическим раствором в течение 2-3 минут. Сенсомоторную кору верифицировали с помощью стереотаксических атласов мозга крыс (Светухина В.М., 1962; Paxinos G., Watson Ch., 1982). Все образцы заливали в эпон-аралдитную смесь плоско-параллельным способом (Боголепов Н.Н., 1976). Ультратонкие срезы молекулярного слоя неокортекса готовили на ультратоме Ultracut E (фирмы Reichert-Jung). Затем их контрастировали уранилацетатом и цитратом свинца. С каждого случая на электронном микроскопе Hitachi 600Н фотографировали 30 участков при увеличении x10000. На электронограммах проводили общую оценку ультраструктуры кровеносных капилляров, нейронов, нейропиля и морфометрический анализ межнейронных синапсов (Семченко В.В. и др. 2008).

2. Клиническое исследование

Для ретроспективного анализа особенностей течения заболевания, исходов лечения больных с тяжелой черепно-мозговой травмой (ЧМТ) использовали архивный материал, накопленный в отделении анестезиологии за 2002-2005 годы (всего 328 историй болезни).

Средний возраст больных с ЧМТ составил 41 ± 6 лет. Основная часть пострадавших (81%), приходится на трудоспособный возраст - 21-60 лет, мужчин было существенно больше (87%) чем женщин (13%). Преобладали больные с бытовой ЧМТ (72%), в 20% случаев имела место ЧМТ в результате дорожно-транспортного происшествия, а в 8% ЧМТ была производственной.

Большинство пациентов (64%) доставили в отделение нейрореанимации Городской клинической больницы скорой №1 имени Кабанова А.Н. не позднее 6 часов от момента получения травмы. Самым частым повреждением был ушиб головного мозга с образованием контузионных очагов

В ретроспективный анализ включены только случаи тяжелой черепно-мозговой травмы (n=328), общая характеристика которых по годам (2002-2005 г.г.) представлена в таблице 2. Все пациенты имели признаки тяжелого ушиба головного мозга (УГМ) в сочетании с различными гематомами. Травмы были открытые либо незакрытые, лечение – только хирургическим путем.

Ретроспективный анализ показал, что общее количество пациентов с тяжелой изолированной черепно-мозговой травмой увеличивалось с 73 (2002 год) до 95 (2005 год), а общая летальность снизилась с 33,3 до 28,1%. Самая высокая летальность отмечалась в группе пациентов, где ушиб головного мозга сопровождался сдавлением в результате появления внутримозговой гематомы. В этой клинической группе летальность составляла от 72 (2002 год) до 44,3% (2004-2005 годы)

2.1. Группы клинического исследования

Для проспективного анализа эффективности сочетанного использования перфторана и пропофола проведено контролируемое клиническое исследование на параллельных группах. По доказательности данный тип исследований лишь незначительно уступает рандомизированному клиническому испытанию, но не требуют процедуры рандомизации и ослепления (Бащинский С.Е., 2004).

Критериями включения и исключения пациентов в клиническое исследование в первые сутки после поступления в стационар служили: 1) нарушение сознания 9-7 баллов по шкале ком Глазго и 6-10 баллов по Питтсбургской шкале оценки состояния ствола мозга; 2) исходно одинаковое общее состояние (по SAPS II); 3) сходная степень дисфункции жизненно важных систем; 4) отсутствие фоновой и сопутствующей патологии; 5) возраст больных от 20 до 60 лет; 6) давность заболевания не более 6 часов от момента травмы до времени поступления в отделение нейрореанимации; 7) все пациенты оперированы по поводу сдавления головного мозга внутричерепной гематомой различной локализации в первые двое суток посттравматического периода.

Характерными особенностями пациентов, отобранных для клинического исследования были:

- 1) общее тяжелое состояние пациентов на момент поступления;
- 2) нарушение сознания как минимум до уровня сопор-кома и существенные нарушения функции ствола головного мозга (дыхательный, сосудодвигательный центры);

3) гиперкоагуляция как в системе сосудисто-тромбоцитарного гемостаза, так и системе ферментативного гемостаза с признаками ДВС-синдрома в стадии гиперкоагуляции;

4) состояние газового состава крови и кислотно-щелочного равновесия расценивалось как метаболический ацидоз, компенсированный за счет дыхательного и метаболического звеньев.

В целом состояние пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой, включенных в контролируемое клиническое исследование, можно было охарактеризовать как полиорганную недостаточность с напряжением всех компенсаторных механизмов.

Для проведения сравнительного проспективного контролируемого клинического исследования эффективности сочетанного использования перфторана и пропофола с помощью псевдорандомизации (четные и нечетные дни недели поступления в стационар) формировали две группы пациентов: основную (n=40) и группу сравнения (n=40). Пациентам основной группы в комплексное лечение тяжелой ЧМТ дополнительно включали пропофол в дозе 3-4 мг/кг/ч (медленно, капельно, с помощью перфузора) во время оперативного вмешательства и в течение 3-4 суток посттравматического периода и перфторан в дозе 6-8 мл/кг в течение первых 6 часов, внутривенно, капельно. Пациентам группы сравнения (n=40) применялась стандартная интенсивная терапия тяжелой черепно-мозговой травмы. В этой группе в качестве гипнотика служил натрия оксибутират. На момент поступления статистически значимых различий по критериям отбора в клиническое исследование между группами выявлено не было, что свидетельствовало об идентичности пациентов основной группы и группы сравнения до лечения. Комплексное этапное лечение пациентов основной группы и группы сравнения в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) отличалось только включением в него сочетанного использования перфторана и пропофола.

2.2. Методы клинического исследования

Оценка общего состояния: Общее состояние пациентов всех групп оценивалось с помощью шкалы ком Глазго и SAPS II (Marino P.L., 1998). Оценку состояния различных систем организма проводили по данным общеклинических лабораторных методов исследования.

В процессе исследования гемостаза определяли коагуляционное звено гемостаза (активированное парциальное тромбопластиновое время, протромбиновое время, тромбиновое время, протромбиновый индекс, фибриноген), первичные антикоагулянты (антитромбин III) (Баркаган З.С., Момот А.П., 1998).

Показатели кровообращения. Для оценки показателей центральной гемодинамики использовали монитор анестезиолога-реаниматолога компьютеризированный для гемодинамического мониторинга MAPG 10-01 «Микролюкс», аппараты для реографии 4РГ-2М и Р-4-02. Рассчитывали ударный объем сердца (УО, мл), минутный объем кровообращения (МОК,

мл/мин), общее периферическое сопротивление сосудов (ОПСС, $\text{дин}\times\text{сек}\times\text{см}^{-5}$). Сердечный индекс (СИ, $\text{л}\times\text{мин}^{-1}/\text{м}^2$) и индекс доставки кислорода (ИДК $\text{мл}\times\text{мин}^{-1}/\text{м}^2$) определяли с помощью монитора МАРГ 10-01 «Микролюкс» и пакета компьютерных программ «Кентавр» фирмы «Микролюкс».

Для оценки газового состава крови и КОС применяли анализатор рН/газов крови Rapid lab 248 фирмы «Bayer». Определяли pO_2 и pCO_2 (мм рт. ст.), рН, АВ и ВЕ (мм/л) и концентрацию молочной кислоты (мм/л).

Ликворное давление и краниоспинальный комплайнс измеряли с помощью тонометра низких давлений ИиНД 500/75 фирмы «Тритон» (г. Екатеринбург), который позволяет регистрировать давление в пределах от 1 до 36 мм рт. ст. с погрешностью ± 1 мм рт. ст. В наших исследованиях соблюдался стандартный протокол измерений, оценивали ликворное давление (P_0), на основании которого рассчитывали индекс давление-объем (PVI) и краниоспинальный комплайнс (Cc) (Доманский Д.С. и др., 2004; Marmarou A. et al., 1976, 2000).

Инструментальные методы. Для выявления нарушений биоэлектрической активности сердца у больных с тяжелой черепно-мозговой травмой при поступлении регистрировали ЭКГ во II стандартном отведении с использованием усилителя биопотенциалов УБФ 4-03. О нарушении функции автоматизма и проводимости сердца судили по частоте и ритмичности сокращений, длительности интервалов PQ, QT и амплитуде зубцов P, R.

Компьютерную томографию головного мозга осуществляли на многосрезовом компьютерном спиральном томографе «Hitachi Presto», дающем объемное изображение любого органа. Данный томограф по своим характеристикам существенно превосходит возможности обычной компьютерной томографии, широко используемой в клинической практике, и не уступает магнитноядерной томографии (Коновалов А.Н., Корниенко В.Н., 1985; Верещагин Н.В. и др., 1986; Корниенко В.Н. и др., 1987; Коновалов А.Н. и др., 1998; Доровских Г.Н. и др., 2007).

Критериями оценки эффективности препаратов были различные исходы лечения: динамика восстановления психоневрологического статуса, витальных функций организма, продолжительность ИВЛ, средние сроки пребывания в ОРИТ, сроки восстановления нарушенного сознания, рефлекторной и психомоторной функций. Для сравнения основной группы и группы сравнения по исходам лечения использовали таблицу сопряженности. Сравнение исходов осуществляли с помощью расчета таких показателей как снижение или повышение абсолютного и относительного риска развития того или иного исхода.

3. Статистический анализ

Количественные данные обработаны с помощью методов системного анализа (Лакин Г.Ф., 1980; Славин М.Б., 1989) с использованием программы "Statistica-6" (Боровиков В., 2001; Реброва О.Ю., 2002),

согласно современным требованиям к проведению анализа медицинских данных (Гланц С., 1998). Различия между независимыми выборками определяли с помощью рангового дисперсионного анализа Краскела-Уоллиса (ANOVA) и критерия Колмогорова-Смирнова, зависимых - критерия Вилкоксона и дисперсионного анализа Фридмана. Для категориальных переменных применяли Хи-квадрат (χ^2) и точный критерий Фишера. Материал в таблицах представлен как среднее \pm стандартное отклонение, а на графиках – как медиана, верхний и нижний квартиль (Гланц С., 1998).

Все эксперименты и морфологические исследования выполнены на базе Омской государственной медицинской академии (ЦНИЛ, кафедра гистологии, цитологии и эмбриологии) и частично в лаборатории ультраструктуры и патоморфологии института молекулярной биологии научного центра “Вектор” МЗ РФ (зав. лабораторией доктор биологических наук Рябчикова Е.И) под руководством зав. кафедрой гистологии, цитологии и эмбриологии ОмГМА профессора Семченко В.В.. Статистический анализ осуществлен при консультативном участии доктора медицинских наук Степанова С.С.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

1. Влияние сочетанного применения перфторана и пропофола на структурно-функциональное состояние сенсомоторной коры белых крыс после тяжелой изолированной черепно-мозговой травмы

Тяжелая изолированная черепно-мозговая травма приводила к острому расстройству кровообращения в сенсомоторной коре. Изменялись все основные морфометрические параметры, характеризующие состояние сосудисто-капиллярной сети, нейронной популяции и межнейронных синапсов. Максимальные изменения отмечались через 1 и 3 суток после травмы.

Ангиоархитектоника. В неокортексе (слой III-IV) после травмы изменялись все показатели, характеризующие состояние капиллярной сети (табл. 1). Характер этих изменений свидетельствовал о выраженных вторичных нарушениях микроциркуляции в перифокальной зоне СМК.

На фоне нарушений микроциркуляции в группе сравнения значительным изменениям после тяжелой ЧМТ подвергалась нейронная популяция слоев III-IV СМК. По данным дисперсионного анализа (ANOVA Краскел-Уоллиса), после травмы статистически значимо изменялась общая численная плотность нейронов (критерий Краскел-Уоллиса = 9,27, $p=0,01$), содержание нормо- (11,51, $p=0,002$), гипо- (12,45, $p=0,002$), гиперхромных сморщенных (8,21, $p=0,01$), несморщенных нейронов (10,23, $p=0,003$) и клеток-теней (14,76, $p=0,001$).

Таблица 1

Результаты однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA Краскела-Уоллиса) показателей, характеризующих состояние капиллярной сети сенсомоторной коры большого мозга белых крыс группы сравнения

Показатель	Критерий Краскела-Уоллиса (H), уровень значимости различий (p)
1. Численная плотность капилляров	H=9,67; p=0,01*
2. Диаметр капилляров	H=8,78; p=0,03*
3. Длина капилляров	H=10,55; p=0,01*
4. Объемная плотность капилляров	H=16,66; p=0,001*
5. Степень искривления капилляров	H=7,55; p=0,03*
6. Плотность капиллярных узлов	H=6,98; p=0,04*

Примечание. * - наличие статистически значимых изменений признака в динамике наблюдения (контроль, через 1, 3, 7, 14 и 30 суток после ЧМТ).

По сравнению с контролем ($71,3 \pm 4,8$ на $0,001 \text{ мм}^3$), уже через 1 сутки после ЧМТ общая численная плотность нейронов на уровне слоев III-IV СМК животных группы сравнения статистически значимо уменьшалась до $61,1 \pm 7,4$ (на 14,3%, $Me \pm Q$, $p < 0,05$, критерий Колмогорова-Смирнова). При этом относительное содержание (доля) гипохромных нейронов составило 12%, клеток-теней – 18%, гиперхромных несморщенных нейронов – 23%, а гиперхромных сморщенных – 15%, что было статистически значимо выше, чем в контроле ($p < 0,01$, точный критерий Фишера). Через 3 суток общая численная плотность нейронов снижалась до $57,5 \pm 9,2$, а их дефицит, по сравнению с контролем, составил 19,4% ($p < 0,01$, критерий Колмогорова-Смирнова). Через 7 суток дефицит нейронов увеличивался до 26,4% ($52,5 \pm 7,5$, $p < 0,01$), через 14 суток - до 29,2% ($50,5 \pm 7,0$, $p < 0,01$), а через 30 суток этот показатель составил 35,4% ($46,1 \pm 8,5$, $p < 0,01$). При этом относительное содержание гиперхромных сморщенных нейронов и клеток-теней в сумме через 3 суток составило 43,5%, через 7 суток - 35,2%, через 14 суток - 27,5%, а через 30 суток - 21%.

В остром периоде после ЧМТ выраженным деструктивным изменениям подвергались и межнейронные синапсы. Через 1 сутки их общая численная плотность в слое I СМК с $25,8 \pm 2,2$ (контроль, на 100 мкм^2 нейропиля) уменьшилась до $18,5 \pm 1,5$ (на 28,3%, $p < 0,01$, критерий Колмогорова-Смирнова), а через 3 суток - до $17,1 \pm 0,8$ (на 33,7%, $p < 0,01$). Затем этот показатель несколько увеличивался: через 7 суток - до $19,6 \pm 1,5$ (дефицит - 24,0%, $p < 0,01$) и через 30 суток - до $21,8 \pm 3,2$ (дефицит - 15,5%, $p < 0,05$).

Таким образом, у животных группы сравнения (без лечения) потенциальные структурно-функциональные резервы нейронной популяции СМК после тяжелой ЧМТ существенно снижались. Гибель

нейронов и синапсов в СМК происходила на протяжении всего изученного посттравматического периода, что свидетельствовало о развитии вторичного повреждения вещества мозга.

Динамика изменения численной плотности, диаметра, длины капилляров, объемной плотности капилляров, конфигурации капилляров и численной плотности капиллярных узлов в посттравматическом периоде у животных основной группы статистически значимо отличается от таковых группы сравнения.

Таблица 2

Результаты многофакторного дисперсионного анализа (MANOVA) показателей, характеризующих состояние проходимости капилляров сенсомоторной коры большого мозга у животных основной группы и группы сравнения.

Показатели	Критерии MANOVA и степень значимости различий		
	Wilks' Lambda	Rao's R	$p=$
1. Численная плотность капилляров	0,61	4,44	0,001*
2. Диаметр капилляров	0,75	3,22	0,01*
3. Длина капилляров	0,65	4,18	0,01*
4. Объемная плотность капилляров	0,61	4,66	0,001*
5. Степень искривления капилляров	0,66	3,50	0,006*
6. Численная плотность узлов	0,67	3,08	0,01*

Примечание. * - наличие статистически значимых различий между группами по данному показателю при множественном сравнении в динамике наблюдения (по 6 срокам исследования: контроль, 1, 3, 7, 14 и 30 сут).

Сочетанное использование пропофола и перфторана в остром периоде после травмы у животных основной группы снижало проявления перикапиллярного отека, агрегации и тромбообразования, способствовало сохранению структурной целостности эндотелиальной выстилки и уменьшало содержание зон перикапиллярного некроза в сенсомоторной коре (в 1,5 раза, $p<0,01$, точный критерий Фишера) в остром периоде тяжелой черепно-мозговой травмы. У животных основной группы, в отличие от животных группы сравнения, на уровне нормы сохранялись показатели диаметра капилляров, степени искривления и численной плотности капиллярных узлов.

Статистически значимое снижение численной плотности капилляров в СМК животных основной группы появлялись только через 3 суток, а в группе сравнения уже через 1 сутки после ЧМТ. Низкая численная плотность капилляров у животных основной группы сохранялась в течение

7 суток, а в группе сравнения – 30 суток. Максимальное различие по этому показателю (на 25,5%, $p < 0,01$, критерий Колмогорова-Смирнова) между группами было выявлено через 1 сутки после ЧМТ.

Длина и объем капилляров через 1 сутки после ЧМТ уменьшались в обеих группах. Однако в основной группе эти показатели сохранялись ниже контрольного уровня в течение 3 суток, а затем достоверно не отличались от нормы и превышали уровень показателей животных группы сравнения до конца наблюдения (30 суток). Различия между группами по степени искривления капилляров были выявлены через 1, 3, 7, 14 и 30 суток после ЧМТ. В период максимального развития вторичных микроциркуляторных нарушений (через 3 суток) данный показатель в основной группе был ниже такового в группе сравнения на 85,0% ($p < 0,001$), а содержание искривленных и варикозно расширенных капилляров в СМК животных основной группы было меньше, чем в группе сравнения, на 25,0% (точный критерий Фишера, $p < 0,01$).

Цитоархитектоника. Сравнительный анализ цитоархитектоники животных основной группы и группы сравнения показал, что при сочетанном использовании перфторана и пропофола после ЧМТ выпадение нейронов было менее выраженным. Так, по сравнению с контролем через 1 сутки после ЧМТ в группе сравнения общая численная плотность нейронов уменьшалась на 14,3%, а в основной группе оставалась на уровне контрольного значения ($68,6 \pm 11,8$ на $0,001 \text{ мм}^3$). Статистически значимое снижение общей численной плотности нейронов до $63,2 \pm 9,3$ (на 11,4%, $p < 0,05$, критерий Колмогорова-Смирнова) в основной группе было выявлено только через 3 суток после ЧМТ. В более отдаленном периоде дефицит нейронов увеличивался и через 30 суток достигал 23,6% ($54,5 \pm 7,3$, $p < 0,01$) по сравнению с контролем.

Таким образом, при использовании тестируемых препаратов общая численная плотность нейронов в слоях III-IV СМК в течение 30 суток уменьшалась до $54,5 \pm 7,3$ (на 23,6%), а без препаратов - до $46,1 \pm 8,5$ (на 35,4% по сравнению с контролем). Разница составила 11,8% ($p < 0,05$).

Относительное содержание клеток-теней и гиперхромных сморщенных нейронов в сумме при использовании препаратов было ниже, чем в группе без лечения: через 1 сутки - на 19,6% ($p < 0,01$, точный критерий Фишера), 3 суток - 24% ($p < 0,01$), 7 суток - 18% ($p < 0,05$), 14 суток - 20% ($p < 0,01$) и 30 суток - 10% ($p < 0,05$).

Синаптоархитектоника При использовании препаратов отмечались менее выраженная деструкция и более полное восстановление синаптической популяции молекулярного слоя СМК, чем без лечения. Общая численная плотность синапсов в течение трех суток после ЧМТ уменьшалась до $19,6 \pm 2,2$ (на 24,0%, $p < 0,05$, критерий Колмогорова-Смирнова). Через 7 суток после ЧМТ дефицит синапсов снизился до 14,4% ($p < 0,05$), а через 14 и 30 суток - общая численная плотность синапсов была на уровне контрольного значения (контроль - $25,8 \pm 2,2$). В группе

сравнения даже через 30 суток после ЧМТ дефицит общей численной плотности синапсов составлял 15,5%.

Таким образом, в ходе экспериментального исследования установлено нейропротекторное действие раннего сочетанного использования пропофола и перфторана. При использовании препаратов улучшается проходимость микрососудистого русла сенсомоторной коры, снижается содержание необратимо измененных нейронов и синапсов, уменьшается дефицит общей численной плотности нейронов и синапсов в посттравматическом периоде.

2. Контролируемое клиническое испытание эффективности сочетанного применения перфторана и пропофола у пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой

По данным ретроспективного клинического исследования исход острого периода тяжелой ЧМТ прежде всего зависит от 1) механизма травмы, 2) характера и множественности повреждения мозга, 3) тяжести состояния пациента при поступлении, 4) состояния витальных функций, 5) выраженности внутричерепной гипертензии, 6) общемозговых и очаговых признаков повреждения мозга, 7) степени смещения и дислокации мозговых структур, 8) сроков проведения оперативного вмешательства, 9) динамики состояния витальных функций и 10) сознания в остром периоде. Очевидно, что изменение протокола лечения в остром периоде не может повлиять на механизм травмы и характер повреждения мозга, но остальные показатели зависят от лечения.

Сравнение данных исследования внутри группы и между группами проводили с учетом естественных этапов течения посттравматического периода: этап I – исходное состояние, этап II – восстановление сознания, этап III – перевод на самостоятельное дыхание и этап IV – перевод из отделения реанимации. Продолжительность этапов у пациентов группы сравнения и основной группы представлена в таблице 1

Таблица 3

Продолжительность естественных этапов течения посттравматического периода от момента травмы

Группы	Этапы			
	I (исходное состояние)	II (восстановление сознания)	III (перевод на самостоятельное дыхание)	IV (перевод из отделения реанимации)
Сравнения (n=40)	5,2±1 ч	119±3 ч	193±1 ч	20±3 сут
Основная (n=40)	4,8±1,5 ч	101±3 ч	186±1 ч	15±2 сут ($p < 0,05$, критерий Колмогорова- Смирнова)

При поступлении пациенты группы сравнения (стандартная терапия) и основной группы (стандартная терапия + пропофол и перфторан) по ключевым признакам ЧМТ статистически значимо не отличались.

Неврологический статус: Через 5 суток после оперативного вмешательства и начала интенсивной терапии между сравниваемыми группами пациентов выявлялись статистически значимые различия по частоте проявлений неврологических симптомов повреждения головного мозга (табл. 2). В основной группе (перфторан + пропофол) было меньше пациентов с менингеальными симптомами, анизорефлексией, рефлексом Бабинского, психомоторным возбуждением и застойными изменениями глазного дна.

В основной группе преобладали пациенты с уровнем сознания по ШКГ, который соответствует умеренной (9 баллов) декомпенсации и субкомпенсации (10 баллов) (n=31). У 9 пациентов сохранялась выраженная декомпенсация сознания. В группе сравнения выраженная декомпенсация сознания сохранялась у 20 пациентов, что было статистически значимо выше, чем в основной группе (*p=0,01; ^p=0,02).

Таблица 4

Неврологическая симптоматика у пациентов группы сравнения (группа I) и основной группы (группа II) на этапе II (≈ 5 сут) интенсивной терапии

Симптомы	Частота проявления	
	Группа I (n=40)	Группа II (n=40)
Менингеальные симптомы		
Ригидность затылочных мышц♣	12	4 (*p=0,04; ^p=0,03)
Симптом Кернига♣	7	1 (*p=0,03; ^p=0,05)
Симптом Брудзинского	2	0
Реакция зрачков		
Анизокория	2	1 (*p=0,55; ^p=0,62)
Парез взора	1	1
Сухожильные рефлексy		
Анизорефлексия♣	9	2 (*p=0,02; ^p=0,05)
Гемипарез		
2 балла	26	22 (*p=0,36; ^p=0,49)
3 балла	14	18 (*p=0,36; ^p=0,49)
Патологические рефлексy		
Рефлекс Бабинского♣	9	2 (*p=0,02; ^p=0,04)
Нарушение психических функций		
Психомоторное возбуждение♣	15	6 (*p=0,02; ^p=0,04)*
Состояние глазного дна		
Сосудистая дистония сетчатки	8	5 (*p=0,36; ^p=0,54)
Застойная нейропатия♣	16	7 (*p=0,02; ^p=0,05)
Уровень сознания по ШКГ		

10 баллов♣	7	18 (* $p=0,02$; ^ $p=0,008$)
9 баллов	14	16 (* $p=0,64$; ^ $p=0,81$)
8 баллов♣	17	8 (* $p=0,02$; ^ $p=0,05$)
7 баллов	3	1 (* $p=0,31$; ^ $p=0,61$)

Примечание: ♣ – статистически значимые различия между группами при $p \leq 0,05$. Четырехпольная таблица (* – точный критерий Фишера двусторонний, ^ – критерий χ^2).

Применение сочетания перфторана и пропофола, в сравнении с традиционной терапией тяжелой черепно-мозговой травмы, позволило уменьшить среднее пребывание пациентов в отделении нейрореанимации с $20,8 \pm 2$ до 15 ± 3 ($p=0,041$).

Центральная гемодинамика и транспорт кислорода. Влияние перфторана и пропофола проявлялось, при его использовании у пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой, увеличением ударного объема на 12,3% ($p < 0,01$, здесь и далее - t-критерий Стьюдента для независимых выборок). Параллельно с увеличением ударного объема увеличивались минутный объем кровообращения (на 8,6%, $p < 0,01$) и центральное венозное давление (на 15,6%, $p < 0,001$). На этом фоне снижалось общее периферическое сосудистое сопротивление (на 36,2%, $p < 0,001$), частота сердечных сокращений (на 8,5%, $p < 0,05$), диастолическое давление достоверно не изменялось, но оно было ниже, чем в группе с традиционной терапией (на 9,4%, $p > 0,05$). Сердечный индекс увеличивался (на 15,6%, $p < 0,001$). Индекс доставки кислорода в группе с применением сочетания пропофола и перфторана был выше (на 12,3%, $p < 0,001$), достигал нормальных значений уже через $2,1 \pm 0,6$ сутки от начала заболевания, в группе пациентов получающих традиционную инфузионную терапию нормализация индекса доставки кислорода происходила только через $5,2 \pm 0,4$ ($p < 0,001$) суток.

Положительное влияние на состояние системной гемодинамики и транспорта кислорода при комплексном использовании перфторана и пропофола было выражено сильнее, чем при традиционной терапии ($p < 0,01$, ANOVA).

Гемостаз. Использование сочетанного применения пропофола и перфторана более значительно, чем стандартная комплексная терапия, уменьшало содержание фибриногена. Снижение содержания фибриногена при использовании пропофола и перфторана было статистически значимо меньше, чем при обычном лечении, соответственно ($3,8 \pm 0,8$ г/л \rightarrow $3,5 \pm 0,8$ г/л и $4,1 \pm 0,8$ г/л \rightarrow $2,8 \pm 0,5$ г/л, $p < 0,01$). Протромбиновый индекс снижался на фоне сочетанного применения пропофола и перфторана, а у пациентов с традиционной терапией только на третьи сутки. Активированное частичное тромбопластиновое время у пациентов с перфтораном и пропофолом было статистически значимо выше такового у пациентов без

этих препаратов. Тромбиновое время при использовании сочетания этих препаратов также было выше. Все это свидетельствует в пользу того, что при стандартной комплексной терапии у больных с тяжелой черепно-мозговой травмой имеется тенденция развития гиперкоагуляции, а при использовании пропофола и перфторана – гипокоагуляции. Умеренная гипокоагуляция в условиях нарушения микроциркуляции мозга имеет положительное влияние на его кровоснабжение (Семченко В.В. и др., 2003).

Таким образом, при тяжелой черепно-мозговой травме имеет место выраженное нарушение гемостаза, что неизбежно приводит к микроангиопатии, а положительное гемостаз-регулирующее действие перфторана реализуется посредством его гипокоагуляционного действия.

Парциальное напряжение газов крови и кислотно-основное состояние (КОС). При оценке газового состава крови, КОС у больных с тяжелой черепно-мозговой травмой был выявлен метаболический ацидоз на фоне артериальной гипоксемии в стадии субкомпенсации (следствие циркуляторной и смешанной гипоксии). В результате развивался дыхательный алкалоз при наличии признаков напряжения метаболического звена компенсации нарушения КОС. Сочетанное использование перфторана и пропофола более значительно, чем традиционная терапия, увеличивало pO_2 артериальной крови, приводило к нормализации рН и показателей, характеризующих буферную систему артериальной и венозной крови ($p < 0,01$, ANOVA). Все это также свидетельствовало о целесообразности использования этих препаратов при лечении больных с изолированной ТЧМТ.

Внутричерепное давление и краниоспинальный комплайнс. Использование пропофола и перфторана оказало статистически значимое влияние на динамику показателей, характеризующих внутричерепное давление и плотность мозга. В динамике посттравматического периода ликворное давление в основной группе снижается с 24-26 мм рт. ст. (медиана) при поступлении до 11-15 мм рт. ст. через 2 суток после травмы. При этом краниоспинальный комплайнс увеличивался от 0,4-0,6 до 0,9-1,2 мм рт. ст.

Таким образом, у всех пациентов с тяжелой ЧМТ исходно имела место ликворная гипертензия с низкими показателями индекса PVI и Cс. Эффект сочетанного применения пропофола и перфторана, снижающий ликворное давление и ВЧД, приводит к клинически значимому увеличению комплайнса, а, следовательно, и к увеличению компенсаторных возможностей механизмов церебральной защиты.

На фоне сочетанного применения пропофола и перфторана отмечалось снижение относительного риска (COP) усиления внутричерепной гипертензии, общемозговых и очаговых неврологических нарушений, смещения и дислокации мозговых структур на КТ и МРТ за счет уменьшения проявлений отека-набухания мозга (табл. 5).

Таблица 5

Влияние сочетанного использования пропофола и перфторана на исходы комплексного лечения тяжелой черепно-мозговой травмы в остром периоде (5 сут) у пациентов группы сравнения (I) и основной группы (II)

Признаки	Группа	
	I (n=40)	II (n=40)
Неблагоприятный исход (смерть в течение 5 сут после травмы)	9	4 (САР=0,13, ДИ: -0,03; 0,39); (ОР=0,44, ДИ: 0,18; 1,05)
Внутричерепная гипертензия (ликворное давление, коэффициент давление-объем и краниоспинальный комплайнс)	13	5 (СAB = 0,15, ДИ: 0,02; 0,38)*; (ОВ=0,39, ДИ: 0,19; 0,79)*
Неврологические нарушения (менингеальные симптомы, патологические рефлексy, анизорефлексия)	16	6 (СAB = 0,25, ДИ: 0,07; 0,43)* (ОВ=0,27, ДИ:0,15; 0,49)*
Смещение и дислокация мозговых структур (по данным КТ)	12	4 (СAB = 0,20, ДИ: 0,02; 0,38)*(ОВ=0,20, ДИ:0,10; 0,42)*
Положительная динамика по ШКГ и Питтсбургской шкале	7	18 (ПАВ = 0,27, ДИ: 0,08; 0,72)*(ОВ=2,50, ДИ: 1,02; 6,18)*
Положительная динамика витальных функций (комплексная оценка дыхания, гемодинамики)*	27	35 (ПАВ = 0,20, ДИ: 0,02; 0,38)*(ОВ=1,29, ДИ:1,02; 1,65)*
Гиперосмолярность крови	7	4 ♠
Гипергликемия	6	3 ♠
Креатинемия	4	2 ♠
Уремия	5	3 ♠
Анемия	14	10 ♠

Примечание. * – ДИ, при сравнении АВ, не включает 0, различия между группами по изученному признаку статистически значимы. ♠ – ДИ включает 0, различия между группами по изученному признаку статистически незначимы. САР или СAB – снижение абсолютного риска (или вероятности), ПАВ – повышение абсолютной вероятности. ОР или ОВ – относительный риск (или вероятность) ДИ – доверительный интервал. Расчеты проведены с учетом того, что у одного пациента отмечалось несколько симптомов.

При сочетанном применении пропофола и перфторана повышалась вероятность положительной динамики сознания по шкале ком Глазго и витальных функций. Риск развития гиперосмолярности крови,

гипергликемии, креатинемии, уремии и анемии статистически значимо не различался в сравниваемых группах пациентов. Не удалось выявить статистически значимых различий по уровню летальности через 5 сут наблюдения. Снижение абсолютного риска развития летального исхода составило 0,13 (ДИ: -0,03; 0,39). Так как ДИ включает 0, следовательно, различие между группами по изученному признаку являются статистически незначимым.

При традиционном лечении (группа I) средняя продолжительность пребывания пациента в ОРИТ составила 20 ± 2 суток, а при использовании пропофола и перфторана сократилось до 15 ± 3 суток ($p < 0,05$, критерий Колмогорова-Смирнова). Это также свидетельствует в пользу того, что включение данных препаратов в схему лечения позволяет улучшить течение и исход повреждения головного мозга при тяжелой ЧМТ.

Таким образом, в ходе экспериментального и клинического исследования установлено, что сочетанное использование в остром периоде после тяжелой ЧМТ, сопровождающейся нарушением витальных функций организма, пропофола и перфторана оказывает положительное терапевтическое действие. Их применение в комплексной терапии посттравматического критического состояния уменьшает выраженность повреждений головного мозга и улучшает восстановление функций мозга в послеоперационном периоде.

ВЫВОДЫ

1. После тяжелой черепно-мозговой травмы в сенсомоторной коре большого мозга белых крыс на фоне нарушения микроциркуляции развиваются деструктивные изменения нейронов и синапсов. В слоях III-IV через 1 сутки общая численная плотность нейронов уменьшается на 14,3%, через 3 суток - на 19,4%, через 7 суток - на 26,4%, через 14 суток - на 29,2% и через 30 суток - на 35,4%. При этом общая численная плотность межнейронных синапсов соответственно снижается на 28,3, 33,7, 24,0, 20,5 и 15,5%.

2. Сочетанное использование перфторана и пропофола в раннем посттравматическом периоде изменяет особенности реорганизации цито- и синаптоархитектоники сенсомоторной коры большого мозга, способствует нормализации проходимости, пространственной организации и ультраструктуры микрососудистой сети, обеспечивает более высокую сохранность нейронов (через 30 суток - на 11,8%) и синапсов (через 3 суток - на 9,7%, через 7 суток - на 9,6%) и восстановлению общей численной плотности синапсов до контрольного уровня через 14 и 30 суток после черепно-мозговой травмы.

3. Включение перфторана и пропофола в комплексное лечение изолированной черепно-мозговой травмы улучшает общее состояние и неврологический статус пациентов, уменьшает тяжесть очаговых

неврологических расстройств, снижает среднее пребывание больных в отделение нейрореанимации с 15 ± 2 до 20 ± 3 суток.

4. Благоприятный исход тяжелой черепно-мозговой травмы во многом зависит от проведения дополнительной комплексной защиты поврежденного головного мозга в остром периоде. Сочетанное применение перфторана и пропофола в комплексном лечении тяжелой черепно-мозговой травмы снижает содержание глюкозы, уменьшает СОЭ, способствует росту ударного объема, минутного объема кровообращения, фракции выброса, индекса доставки кислорода, приводит к более значительному увеличению комплайенса, что позволяет эффективно корригировать гиповолемию и мозговой кровоток.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Клементьев А.В. Опыт ведения анестезиологического пособия у пациентов с черепно-мозговой травмой в сочетании с повреждениями органов грудной клетки / Мохов В.А., Калиничев А.Г., Лалов Ю.В., Войнов А.Ю // Омский научный вестник: материалы научно-практической конференции (март 2004 г., Омск) – Омск, 2004. – С.144-145.
2. Соболев Г.Ф. Реорганизация синаптоархитектоники сенсомоторной коры большого мозга белых крыс после экспериментальной черепно-мозговой травмы и влияние на этот процесс кортексина / Хижняк А.С., Ефимович И.В., Клементьев А.В., Затворницкая Ю.В., Степанов С.С.// Нейроонкология. Травма нервной системы: материалы научно-практической конференции (19-20 октября 2004 г., Омск) – Омск, 2004. – С.146-148.
3. Соболев Г.Ф. Влияние пневмонии на характер посттравматической реорганизации цитоархитектоники сенсомоторной коры большого мозга белых крыс /Ефимович И.В., Клементьев А.В., Хижняк А.С.// Югра-Эмбрио. Закономерности эмбриофетальных морфогенезов у человека и позвоночных животных: материалы международного эмбриологического симпозиума (21-22 октября 2004 г., Ханты-Мансийск). – Ханты-Мансийск: издательский центр ХМГМИ, 2004. – С. 281-285.
4. Соболев Г.Ф. Влияние пневмонии на характер посттравматической реорганизации синаптоархитектоники сенсомоторной коры большого мозга белых крыс /Клементьев А.В., Ефимович И.В., Хижняк А.С., Степанов С.С., Семченко В.В.// Морфо-функциональные аспекты регенерации и адаптационной дифференцировки структурных компонентов опорно-двигательного аппарата в условиях механических воздействий: материалы международной научно – практической конференции – Курган, 2004. – С. 279-282.
5. Семченко В.В. Морфология синапсов и нейропластичность / Степанов С.С., Соболев Г.Ф., Клементьев А.В., Ефимович И.В.//

Бабухинские чтения в Орле: материалы 4-й всероссийской конференции (3-4 июня 2005, Орел). – Орел, 2005. – С.91-95.

6. Клементьев А.В. Возможности применения перфторана и пропофола при черепно-мозговой травме в сочетании с повреждением органов грудной клетки./ Калинин А.Г., Ефимович И.В., Хижняк А.С.// Сочетанная черепно-мозговая травма: материалы научно – практической конференции (27 октября 2005 г., Омск). – Омск, 2005. – С.144-148.

7. Клементьев А.В. Морфологические основы дыхательной недостаточности при кранио-торакальной травме./Калинин А.Г., Хижняк А.С., Семченко В.В.// Морфология: материалы докладов VIII конгресса международной ассоциации морфологов (2006 г). – 2006. – Т.129,№4. – С.58.

8. Мангус А.Э. Ультраструктурные проявления повышения судорожной готовности головного мозга белых крыс в посттравматическом периоде./Клементьев А.В., Хижняк А.С., Семченко В.В.// Морфология: материалы докладов VIII конгресса международной ассоциации морфологов (2006 г). – 2006. – Т.122,№5. – С.61.

9. Клементьев А.В. Сочетанное применение пропофола и перфторана в лечении пациентов с изолированной черепно-мозговой травмой./ Семченко В.В., Лукач В.Н., Мангус А.Э.// Современные достижения и будущее анестезиологии и реаниматологии в Российской Федерации: материалы всероссийского конгресса анестезиологов-реаниматологов и главных специалистов.(3 мая 2007г, Москва). – Москва, 2007 – С.88-89.

10. Клементьев А.В. Применение перфторана и пропофола в комплексном лечении пациентов с изолированной тяжелой черепно-мозговой травмой.// Клинические и фундаментальные аспекты критических состояний: материалы научно – практической конференции (2007 г., Омск). – Омск, 2007. – С.59-62.

11. Клементьев А.В. Комплексное лечение изолированной тяжелой черепно-мозговой травмы / Семченко В.В., Степанов С.С., Соболев Г.Ф., Мангус А.Э.// Общая реаниматология: научно-практический журнал.(2008). – Т.IV, № 2 – С14-19.

12. Клементьев А.В. Влияние сочетанного применения пропофола и перфторана на структурно-функциональное состояние синапсов продолговатого мозга белых крыс при тяжелой черепно-мозговой травме./ Семченко В.В., Степанов С.С.// Морфология: материалы докладов IX конгресса международной ассоциации морфологов (2008 г). – 2008. – Т.133,№2. – С.63.

13. Семченко В.В.Пластичность синапсов при черепно-мозговой травме /Хижняк А.С., Щербаков П.Н., Соболев Г.Ф., Войнов А.Ю., Клементьев А.В., Степанов С.С., Соколова Т.Ф.// Синаптическая пластичность головного мозга (фундаментальные и прикладные аспекты). – Омск: Омская областная типография, 2008.-С 246-260.

На правах рукописи

Клементьев
Алексей Владимирович

**КЛИНИКО-ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ
СОЧЕТАННОГО ПРИМЕНЕНИЯ ПЕРФТОРАНА И ПРОПОФОЛА В
КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ТЯЖЕЛОЙ
ИЗОЛИРОВАННОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМОЙ**

14.00.37 – анестезиология и реаниматология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Екатеринбург – 2008