

ВЛИЯНИЕ ПЕРФТОРАНА НА КРОВОТОК ПРИ ИШЕМИЧЕСКИХ ПОРАЖЕНИЯХ СОСУДИСТОГО ГЕНЕЗА

Н.Б.Кармен^{1,2}, А.М.Закаров^{1,3}, И.Э.Лежнева², Е.И.Маевский¹

¹Институт экспериментальной и теоретической биофизики РАН (Пушино),

²Центральный НИИ стоматологии МЗ и СР РФ (Москва)

³Больница Пушкинского Научного центра РАН (Пушино)

Проблема лечения ишемических поражений остается наиболее значимой в ангиологии как при хронических, так и при острых сосудистых патологиях. Представленный в литературе клинический материал [4,5,6] свидетельствует о том, что перфторуглеродный кровезаменитель перфторан обладает выраженным противоишемическим действием, которое связывают с его кислородтранспортными и реологическими свойствами, особенно заметными в условиях массивной кровопотери. Поскольку цитопротекторная [1] и вазодилатационная активность [2,8] могут вносить значимый вклад в противоишемические эффекты перфторана, мы провели исследование по оценке эффективности перфторана у больных с воспалительными посттравматическими нарушениями локального кровотока в челюстно-лицевой области, а также у группы пациентов, имеющих выраженные хронические ишемические поражения конечностей.

Цель исследования – оценка влияния перфторана на локальный кровоток после челюстно-лицевой травмы и на фоне хронического нарушения кровотока в нижних конечностях.

Материалы и методы

Было обследовано две группы больных: с локальными нарушениями кровотока после челюстно-лицевых операций и проведено динамическое исследование срочных и отдаленных эффектов перфторана у больных, страдающих хронической выраженной ишемией конечностей.

Лазерное доплерометрическое обследование при введении перфторана было выполнено у трех больных, перенесших оперативные вмешательства в челюстно-лицевой области: после реконструктивной операции скуло-орбитального комплекса справа; после пластики дна орбиты и скуло-орбитального комплекса справа; и по поводу хронического одонтогенного гайморита со свищем в области правого альвеолярного отростка. Допплерометрию проводили с помощью лазерного анализатора капиллярного кровотока ЛАКК – 01 (НПП «ЛАЗМА», Россия) в нескольких симметрично расположенных точках

на обеих сторонах лица до и после внутривенного введения перфторана в дозе 1,5-2 мл на кг веса тела.

В группе с окклюзионными заболеваниями магистральных артерий (вследствие диабетической ангиопатии или облитерирующего эндоартериита), характеризующимися выраженной ишемией нижних конечностей (неконструктабельный дистальный тип поражения сосудов) было обследовано 22 мужчины в возрасте 50–60 лет с длительностью заболевания от 5 до 10 лет. У 7 больных были выполнены ампутации одной из конечностей выше колена, у 5 – до колена, у 9 - малые ампутации (одного или нескольких пальцев). Всем больным проводилась базовая медикаментозная терапия, включающая антикоагулянты (гепарин), антиагреганты (ацетилсалициловая кислота, пентоксифиллин) и никотиновую кислоту (в качестве гиполипидемического, сосудорасширяющего и антиагрегирующего средства). Все больные были случайным образом распределены на 2 группы. Контрольная группа включала 10 пациентов, у которых базовую терапию сочетали с внутривенным введением реополиглюкина в дозе 2,0-2,5 мл на кг массы тела ежедневно в течение 5-7 дней. Основная группа включала 12 пациентов, у которых базовая терапия дополнялась внутривенным введением перфторана в дозе 2-2,5 мл на кг массы тела. Курс лечения состоял из 3 инфузий, проводимых через 1-2 суток. Использовался перфторан серии 340505, производства ОАО НПФ «Перфторан» (Пушино).

Поражение сосудов нижних конечностей соответствовало 3-4 стадиям ишемии по классификации Покровского-Фонтейна. У всех пациентов были поражены сосуды ниже подколенной артерии. Кровоток исследовали методом ультразвуковой доплерометрии с помощью ультразвукового сканера «Biomedical AU-5» (Италия) линейным датчиком с частотой 10-13 мГц по методу, описанному Лелюк [3]. Регистрировали следующие параметры кровотока: максимальную систолическую (пиковую) скорость (мл/сек) - V_{max} ; минимальную диастолическую линейную скорость кровотока вдоль сосуда (мл/сек) - V_{min} ; среднюю скорость (или скоростной интеграл) - V_{mean} ; индекс пульсации (Гослинга) - PI, характеризующий кровенаполнение данной области; индекс дистального (относительно места измерения) сопротивления кровотоку или резистентности сосудов (Пурсело) – RI. Больных обследовали до начала лечения, через 1 час после первой инфузии, через 1 сутки после первой инфузии, через 7 суток и через 3 месяца после окончания курса лечения.

Результаты

У больных, перенесших челюстно-лицевые операции, выявлена следующая закономерность в реакции кровотока на введение перфторана. На пострадавшей половине

лица перфторан способствовал статистически значимому улучшению кровотока у всех обследованных больных без исключения. В симметричных точках на здоровой половине лица после введения перфторана наблюдались три вида ответной реакции: либо не происходило значимых изменений кровотока (№1), либо они были отрицательными (№2), либо кровоток улучшался (№3), но в 3 раза слабее, чем на поврежденной половине лица.

Таблица 1

Изменение средней амплитуды сигнала ЛДФ-граммы кожи и слизистой после однократного внутривенного введения перфторана в дозе 1,5- 2.0 мл/кг

№№ пациентов	Оперативное вмешательство	Изменение величины амплитуды ЛДФ сигнала	
		Симметричные точки на здоровой половине лица	Пострадавшая половина лица
1.	Реконструктивная операция скуло-орбитального комплекса справа (замеры в 10 точках)	-0,16±0,07	+3,79±0,4 <i>p</i> <0,01
2.	Пластика дна орбиты и скуло-орбитального комплекса справа (замеры в 8 точках)	-0,08±0,03 <i>p</i> <0,05	+1,59±0,2 <i>p</i> <0,01
3.	Хронический одонтогенный гайморит со свищем в области правого альвеолярного отростка (замеры в 6 точках)	+1,2±0,2 <i>p</i> <0,05	+3,10±0,5 <i>p</i> <0,01

p – указаны уровни достоверности различий при сравнении методом прямой разности, по изменению кровотока в одной и той же области до и после введения перфторана.

Как видно из представленных в таблице 2 данных, у больных с хронической ишемией конечностей, получавших базовую терапию в сочетании с реополиглоукином, в процессе лечения не происходило значимых улучшений скоростных параметров кровотока в области подколенной артерии. Через 3 месяца после окончания курса лечения зарегистрировано снижение линейных скоростей кровотока как по сравнению с исходными значениями, так и со значениями, наблюдаемыми непосредственно по окончании курса лечения. Отмечено существенное уменьшение кровенаполнения в этой области – пульсовой индекс уменьшился к этому сроку обследования более чем в 1,5 раза на фоне увеличения резистентности сосудов (RI). Кровоток в артериях, расположенных ниже места окклюзии (стопная артерия), не определялся ни во время лечения, ни после его окончания. Больных контрольной группы продолжали беспокоить достаточно интенсивные боли, усиливающиеся ночью. Интенсивность болей, оцениваемая по болевой аналоговой шкале, составила до начала лечения в среднем 8,3±0,5 балла; на 7 сутки после

окончания курса лечения – $7,5 \pm 0,3$ балла, а через 3 месяца – $9,0 \pm 0,6$ баллов. Длина маршрута «безболевого» ходьбы составляла до лечения $110,5 \pm 9,3$ м, через 7 суток после курса лечения $126,2 \pm 11,5$ м, а через 3 месяца сократилась до $90,6 \pm 5,2$ м.

Таблица 2

Динамика параметров кровотока в области подколенной артерии у пациентов с базовой терапией в сочетании в реополиглукином (n=10).

Регистрируемые параметры кровотока	Этапы обследования				
	до начала лечения	через 1 час после инфузии	через сутки после первой инфузии	7 суток после окончания курса лечения	3 месяца после курса лечения
PI, относ. ед	$4,39 \pm 0,31$	$4,78 \pm 0,23$	$4,81 \pm 0,28$	$4,72 \pm 0,30$	$2,85 \pm 0,26$ <i>p_{исх.} < 0,01</i> <i>p₄ < 0,01</i>
RI, относ. ед	$1,0 \pm 0,09$	$0,9 \pm 0,04$	$1,1 \pm 0,06$	$1,0 \pm 0,05$	$1,5 \pm 0,11$ <i>p_{исх.} < 0,01</i> <i>p₄ < 0,01</i>
V _{min} , см/сек	$9,7 \pm 0,6$	$9,4 \pm 0,5$	$9,1 \pm 0,7$	$9,2 \pm 0,4$	$4,5 \pm 0,3$ <i>p_{исх.} < 0,001</i> <i>p₄ < 0,001</i>
V _{max} , см/сек	$24,8 \pm 1,5$	$27,8 \pm 1,8$	$26,3 \pm 2,1$	$27,0 \pm 1,4$	$12,6 \pm 1,2$ <i>p_{исх.} < 0,001</i> <i>p₄ < 0,001</i>
V _{mean} , см/сек	$7,9 \pm 0,8$	$8,8 \pm 0,5$	$8,4 \pm 0,6$	$7,5 \pm 0,4$	$4,2 \pm 0,4$ <i>p_{исх.} < 0,01</i> <i>p₄ < 0,001</i>

p_{исх.} – указывает уровень достоверности различий по сравнению с 1 этапом обследования (до введения препаратов); *p₄* – по сравнению с 4 этапом обследования (после окончания курса лечения).

В группе больных с хронической ишемией конечностей, получавших дополнительно к базовой терапии перфторан, отмечена позитивная динамика параметров кровотока в области подколенной артерии уже через час после первой инфузии и во все последующие сроки обследования (таблица 3). В отличие от больных, получавших реополиглукин, после введения перфторана сканирование ниже места окклюзии (в области стопных артерий) показало восстановление кровотока: через неделю после окончания курса лечения максимальная скорость кровотока достигала в среднем $20,1$ см/сек при пульсовом индексе $2,86$ и индексе резистентности $0,55$. Через 3 месяца максимальная скорость кровотока в этой области составила в среднем $10,9$ см/сек, пульсовой индекс – $1,73$, индекс резистентности – $0,92$. У 9 пациентов отмечено уменьшение болевого синдрома с $8,0 \pm 0,4$ балла (до начала лечения) до $2,1 \pm 0,4$ балла (через 7 суток) и до $3,2 \pm 0,3$ балла (через 3 месяца). Вообще не отмечали наличия болей

после завершения курса лечения 3 пациента. Длина маршрута «безболевого» ходьбы возрастала со $110,6 \pm 12,3$ м (до начала лечения) и до 2000 ± 100 м через 7 суток после последней инфузии перфторана и составляла 1524 ± 205 м через 3 месяца после окончания курса лечения.

Таблица 3

Динамика параметров кровотока в области подколенной артерии у больных, получавших базовую терапию в сочетании с инфузиями перфторана (n=12)

Регистрируемые параметры кровотока	Этапы обследования				
	до начала лечения	через 1 час после инфузии	через сутки после первой инфузии	7 суток после окончания курса лечения	3 месяца после курса лечения
PI, <i>относ. ед</i>	$3,56 \pm 0,24$	$7,78 \pm 0,41$ <i>p_{исх.} < 0,01</i>	$7,81 \pm 0,36$ <i>p_{исх.} < 0,01</i>	$7,12 \pm 0,29$ <i>p_{исх.} < 0,01</i>	$5,93 \pm 0,25$ <i>p_{исх.} < 0,01</i> <i>p_{д.} < 0,02</i>
RI, <i>Относ. ед</i>	$1,20 \pm 0,05$	$0,76 \pm 0,03$ <i>p_{исх.} < 0,01</i>	$0,72 \pm 0,04$ <i>p_{исх.} < 0,01</i>	$0,70 \pm 0,06$ <i>p_{исх.} < 0,01</i>	$0,82 \pm 0,05$ <i>p_{исх.} < 0,01</i>
V _{min} , <i>см/сек</i>	$9,7 \pm 0,6$	$14,8 \pm 1,1$ <i>p_{исх.} < 0,01</i>	$15,2 \pm 0,9$ <i>p_{исх.} < 0,001</i>	$14,2 \pm 1,4$ <i>p_{исх.} < 0,01</i>	$11,9 \pm 0,8$ <i>p_{исх.} < 0,05</i>
V _{max} , <i>см/сек</i>	$24,8 \pm 1,5$	$40,2 \pm 3,4$	$35,7 \pm 2,5$	$42,6 \pm 2,9$	$34,4 \pm 2,7$ <i>p_{исх.} < 0,001</i>
V _{mean} , <i>см/сек</i>	$7,9 \pm 0,8$	$14,4 \pm 1,2$	$13,6 \pm 1,0$	$14,6 \pm 1,5$	$10,3 \pm 0,6$ <i>p_{исх.} < 0,01</i> <i>p_{д.} < 0,05</i>

Представленные данные свидетельствуют о том, что сразу же после введения перфторана как при посттравматическом нарушении кровотока в челюстно-лицевой области, так и при хронической ишемии конечностей сосудистого генеза наблюдается существенное улучшение кровотока. Эти быстро развивающиеся изменения кровотока можно связать с реологическими эффектами перфторана (более выраженными, чем у реополиглюкина) и со способностью частиц эмульсии перфторуглеродов выполнять в кровотоке роль нанореакторов, в которых происходит микрокатализ – ускоренное в тысячи раз превращение NO и O₂ в N₂O₃ с последующим образованием относительно долгоживущих вазоактивных S-нитрозотиолов [8]. Несимметричные эффекты перфторана у больных с односторонним нарушением кровотока после травмы лицевого области согласуется с представлениями о вовлечении именно S-нитрозотиолового механизма вазодилатации.

Сложнее объяснить долговременные эффекты перфторана. Фармакокинетика перфторана такова, что уже через сутки его содержание в кровотоке ничтожно мало, а через неделю препарат в кровотоке не определяется, тем более через 3 месяца. Не

исключено, что долговременные эффекты перфторана связаны с модификацией мембран и каких-то функциональных характеристик эритроцитов, тромбоцитов и клеток эндотелия сосудов, происходящих в результате попадания в них и растворения в гидрофобных участках отдельных молекул перфтордекалина и перфторметилциклогексилпиперидина – перфторуглеродных компонентов перфторана. Справедливость этого предположения требует специального исследования. Косвенными доказательствами реализации такой возможности могут служить известные периоды полувыведения этих перфторуглеродов из тканей организма, составляющие 14 дней для перфтордекалина и 3 месяца для перфторметилциклогексилпиперидина

Представленный материал подтверждает ранее полученные данные о том, что введение перфторана в относительно небольших дозах (2,0-2,5 мл на кг массы тела) обеспечивает существенное улучшение кровотока при острых посттравматических и хронических ишемических состояниях. Это дает основание считать перфторан препаратом выбора для данных категорий больных и рекомендовать его в качестве противоишемического средства. Однако механизм долговременного действия перфторана пока не выяснен.

Литература

1. Голубев А.М., Басараб Д.А., Кожура В.Л. и др. Коррекция перфтораном постишемических изменений в тонкой кишке (экспериментальное исследование) // Физиологически активные вещества на основе перфторуглеродов в экспериментальной и клинической медицине. Тез. Всеросс. науч. конф., под ред. Г.А.Софронова, СПб. ВМедА, 2001, с.15-16.
2. Иваницкий Г.Р., Деев А.А., Маевский Е.И. и др. Возможности термографии в современной медицине: исследование пространственного изменения температуры кожи человека при введении перфторана. // ДАН 2003, 393(3), 419-423.
3. Клиническая ультразвуковая диагностика /под ред. В.В.Митькова. – М: «Видар», 1997
4. Мороз В.В., Крылов Н.Л., Иваницкий Г.Р. и др. Применение перфторана в клинической медицине // Анестезиология и реаниматология. 2005. - № 6. - С. 12-17.
5. Мороз В.В., Молчанова Л.В., Герасимов Л.В. и др., Влияние перфторана на гемореологию и гемолиз у больных с тяжелой травмой и кровопотерей // Общая реаниматология. М., 2006, т. 2, №1, с.5-11.
6. Нохрин С.П. Оптимизация диагностики и лечения критической ишемии нижних конечностей у больных с высоким хирургическим риском. Автореферат дис. ... д.м.н., СПб, 2007. – 36 с.

7. Российский консенсус «Диагностика и лечение пациентов с критической ишемией нижних конечностей». Москва, «Schwarz Pharma», 2005. - 40 с.
8. Rafikova O., Sokolova E., Rafikov R., Nudler E. Control of plasma Nitric Oxide Bioactivity by Perfluorocarbons // Circulation. 2004, v. 110, p. 3573-3580.