

В.П. Куликов, Д.В. Кузнецова

Реакция мозгового кровотока и системного артериального давления на гиперкапнию и гипокапнию у людей

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования
«Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Россия, 656038, Барнаул, пр. Ленина, 40

У 11 здоровых добровольцев в возрасте $21 \pm 3,7$ года мониторировали мозговой кровоток (МК) методом транскраниальной доплерографии (ТКДГ) из средних мозговых артерий и среднее гемодинамическое артериальное давление (срАД) методом непрерывного неинвазивного измерения «от сокращения к сокращению» при нормокапнии, гиперкапнии и гипокапнии. Гиперкапнию создавали методом возвратного дыхания, гипокапнию — методом спонтанной гипервентиляции. Парциальное давление CO_2 в альвеолярном воздухе (PetCO_2) мониторировали с помощью капнографа, встроенного в ТКДГ-анализатор. При гиперкапнии скорость МК и PetCO_2 значительно возрастали уже на 10 с, что было существенно раньше, чем возрастание срАД (30 с). При гипокапнии скорость МК и PetCO_2 значительно снижались так же на 10 с, а срАД не изменялось. Был установлен порог PetCO_2 42 (41; 44) мм рт.ст., до достижения которого усиление МК происходит при постоянном срАД и характеризует истинную цереброваскулярную реактивность на CO_2 .

Ключевые слова: мозговой кровоток, артериальное давление, гиперкапния, гипокапния, цереброваскулярная реактивность на CO_2

V.P. Kulikov, D.V. Kuznetsova

The response of cerebral blood flow and systemic arterial blood pressure to hypercapnia and hypocapnia in humans

Altay State Medical University, 40, Lenina str., Barnaul, 656038, Russia

In 11 healthy volunteers $21 \pm 3,7$ years old was monitored cerebral blood flow (CBF) by transcranial Doppler (TCD) of middle cerebral artery and mean hemodynamic arterial blood pressure (MAP) by continuous non-invasive measurement «beat-to-beat» at normocapnia, hypercapnia and hypocapnia. Hypercapnia was creating by rebreathing, hypocapnia was creating by spontaneous hyperventilation. The partial pressure of CO_2 in alveolar air (PetCO_2) was monitored by capnograph, embedded in the TCD-analyzer. During hypercapnia the velocity of CBF and PetCO_2 were significantly increased already at 10 s, which was considerably earlier than the increase in the MAP (30 s). During hypocapnia velocity CBF and PetCO_2 were significantly decreased at 10 s, and MAP was not changed. We have installed the threshold PetCO_2 42 (41; 44) mm Hg, below which amplification CBF occurs at a constant MAP and reflects the true cerebrovascular reactivity to CO_2 .

Key words: cerebral blood flow, arterial blood pressure, hypercapnia, hypocapnia, cerebrovascular CO_2 reactivity

В регулировании мозгового кровотока (МК) важную роль играет напряжение углекислого газа в артериальной крови (PaCO_2) [5]. Увеличение PaCO_2 (гиперкапния) приводит к расширению мозговых артериол и прекапиллярных сфинктеров (резистивных сосудов), в то время как снижение PaCO_2 (гипокапния) приводит к их сужению с последующим снижением МК [10, 21]. Увеличение скорости мозгового кровотока при гиперкапнии характеризует цереброваскулярную реактивность на углекислый газ (CBVRCO_2), широко применяемую в последнее время при диагностике нарушений церебральной гемодинамики [1, 17, 18].

В то же время, гиперкапния приводит к сужению периферических сосудов и повышению системного артериального давления (АД) через стимуляцию хеморецепторов каротидных и аортальных телец. Увеличение системного АД может вести к повышению церебрального перфузионного давления и, в соответствии с законом Пуазейля, увеличению скорости МК. В условиях изменения перфузионного давления постоянство МК обеспечивают механизмы ауторегуляции. Концепция ауторегуляции была впервые предложена Лассеном [12] и заключается в поддержании оптимального объема кровотока в условиях изменения АД путем регулирования сосудистого сопротивления [15].

Усложняет эти тонкие механизмы регулирования МК то, что в условиях гиперкапнии ауторегуляция

Для корреспонденции: Куликов Владимир Павлович, д-р мед. наук, проф., зав. каф. патофизиологии ГБОУ ВПО АГМУ Минздрава России. E-mail: patofiz@agmu.ru

становится неэффективной [2, 16], и вызванное гиперкапнией увеличение системного АД может усиливать МК наряду с прямым вазодилатирующим эффектом CO_2 , что затрудняет оценку истинной CBRCO_2 .

Цель исследования — изучение реакции мозгового кровотока и артериального давления на изменение PaCO_2 в артериальной крови и оценка возможности исследования истинной CBRCO_2 , не зависимой от изменения системного АД.

Методика

В исследовании приняли участие 11 некурящих и не принимающих лекарственных средств добровольцев (6 мужчин). Все испытуемые не предъявляли каких-либо жалоб со стороны дыхательной и сердечно-сосудистой системы, имели нормальное АД, женщины не принимали оральные контрацептивы. Средний возраст, рост, вес и индекс массы тела составили $21 \pm 3,7$ года, $1,74 \pm 0,09$ м, $66 \pm 14,2$ кг и $21,7 \pm 3,3$ кг/м² соответственно. Добровольцы были проинформированы о протоколе исследования и используемых приборах и дали согласие на участие в исследовании. Все испытуемые получили указание воздержаться от употребления кофеина и алкогольных напитков в течение минимум 12 ч, а также от приема пищи и выполнения какой-либо активной деятельности в течение минимум 4 ч перед исследованием.

Во время исследования испытуемые находились в положении лежа на спине с удобным валиком под головой и надетой маской. Маска была соединена посредством трубки для забора воздуха с капнометром, встроенным в комплекс мониторинга мозгового кровообращения (Ангиодин-Универсал, БИОСС, Россия). Таким образом, осуществлялась капнометрия выдыхаемого воздуха с построением капнограммы и оценкой парциального давления углекислого газа (CO_2) в последней порции выдыхаемого воздуха (PetCO_2 , мм рт.ст.). PetCO_2 отличается от PaCO_2 всего на 1—2 мм рт.ст. и адекватно отражает его значение [9].

Скорость мозгового кровотока оценивали путем измерения средней по времени максимальной скорости кровотока (ТАМХ, см/с) в средних мозговых артериях (СМА) с обеих сторон. Для этого использовали билатеральный транскраниальный доплерографический (ТКДГ) мониторинг (Ангиодин-Универсал, БИОСС, Россия) с 2-МГц импульсно-волновыми зондами, закрепленными в области средних темпоральных акустических окон с помощью специального головного шлема.

Среднее гемодинамическое артериальное давление (срАД) регистрировали методом пальцевой фотоплетизмографии, используя непрерывное неинвазивное измерение «от сокращения к сокращению» (CNAР Monitor 500, CNSystems, Австрия), на среднем и указательном пальце левой руки.

Все параметры регистрировали на протяжении трех этапов исследования. Первый этап — нормокапния, при этом испытуемые дышали воздухом в покое в течение пяти мин. Затем следовал этап гиперкапнической гипоксии, которая создавалась методом возвратного дыхания. Для этого к маске присоединялся дыхательный контур (дыхательный контур «Карбоник», ООО НПК «Карбоник», Россия) с установленным дополнительным объемом мертвого пространства (ДОМП) 1000 мл посредством дыхательной трубки и испытуемые дышали через него в течение 10 минут. Третий этап — гипокания — создавался методом спонтанной гипервентиляции в течение 2 мин. Этапы гиперкапнической гипоксии и гипокании были разделены пятиминутным отдыхом.

Для каждого этапа исследования фиксировались параметры (ТАМХ правой СМА, ТАМХ левой СМА, PetCO_2 , срАД) каждые 10 с. Затем ТАМХ правой и левой СМА во время гиперкапнии и гипокании были преобразованы в процентное изменение от среднего значения, наблюдаемого при нормокапнии (% ТАМХ лев. СМА и % ТАМХ пр. СМА).

Обработка данных проводилась с использованием пакета статистических программ Statistica 6.0. При анализе результатов рассчитывали медиану (Me) и 25 и 75 процентиля. Достоверность различий средних значений определялась с помощью непараметрического критерия Уилкоксона. Для выявления взаимосвязи между показателями использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Для всех тестов статистически достоверными считались различия, уровень значимости которых отвечал условию $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Все испытуемые завершили этапы нормо-, гипер- и гипокании. У одного добровольца запись ТАМХ из СМА была получена только с одной стороны из-за плохого акустического окна.

За период нормокапнии были найдены средние величины ($M \pm SD$) PetCO_2 , срАД, ТАМХ левой и правой СМА для каждого испытуемого. Далее вычислены средние значения (Me (25; 75%)) для всей выборки. Среднее PetCO_2 составило 33 (31,6; 35,1) мм рт.ст., что несколько меньше классических представлений о нормокапнии (35—45 мм рт.ст.). Это можно объяснить особенностями дыхания современных людей: в настоящее время обнаружено увеличение минного объема дыхания «здоровых» людей [4, 19]. Среднее АД составило 93,4 (84,4; 96,3) мм рт.ст. и соответствовало нормальным значениям. Средние ТАМХ левой и правой СМА также находились в пределах возрастной нормы и составляли 66,8 (56,8; 71,3) и 67,2 (59,1; 74,2) см/с соответственно.

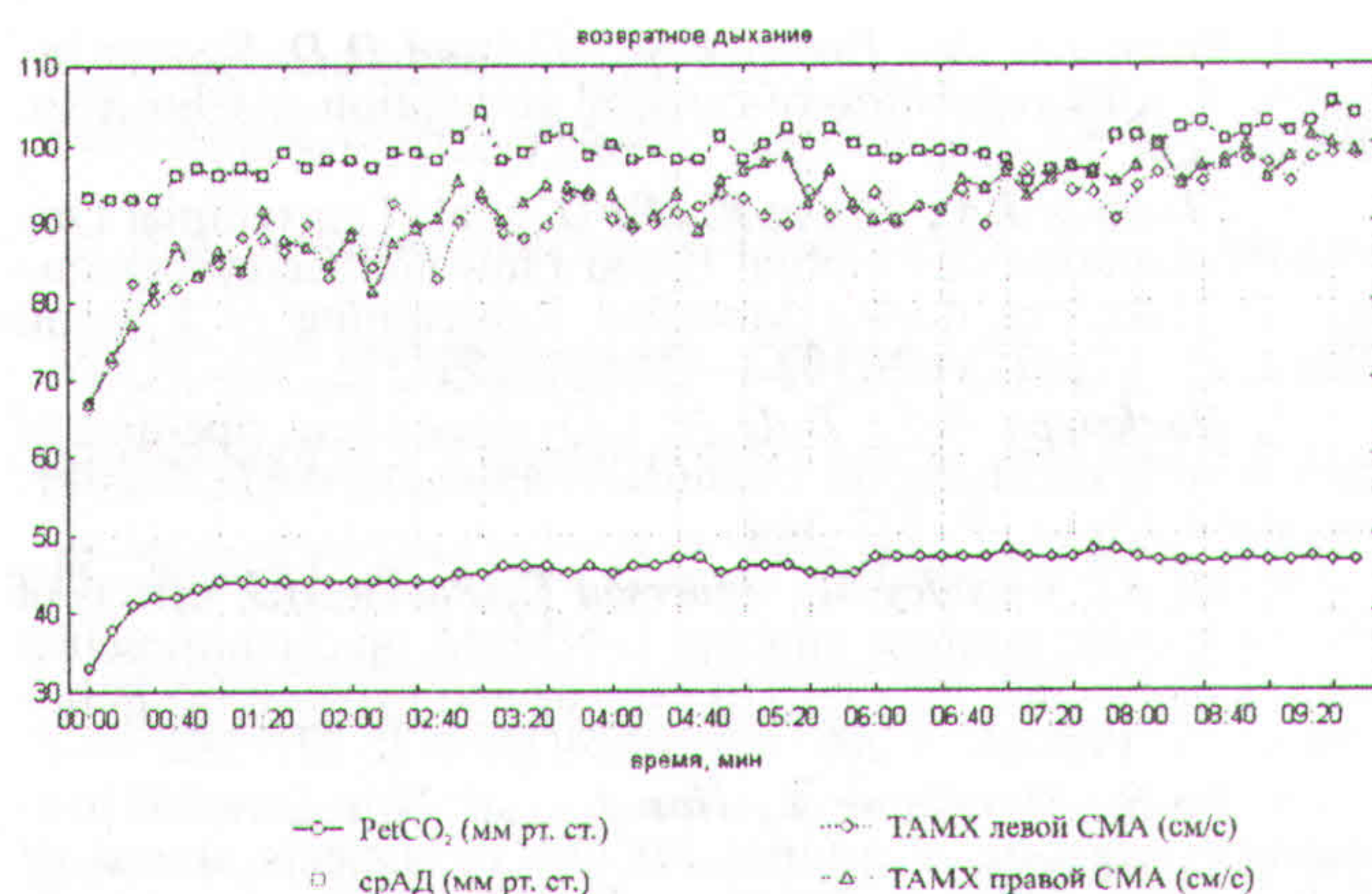


Рис. 1. Динамика PetCO₂, скорости МК и среднего АД при гиперкапнии в сравнении с нормокапнией (00:00 мин)

При возвратном дыхании PetCO₂ значительно повышалось по сравнению с нормокапнией в первые 10 с ($p < 0,01$) и продолжало резко увеличиваться до 60-й секунды. Затем находилось в состоянии плато с незначительными колебаниями (рис. 1). Максимальный прирост по отношению к нормокапнии составил 43,4% в конце этапа возвратного дыхания.

Скорость МК слева и справа при гиперкапнии также значительно увеличивалась по отношению к нормокапнии в первые 10 с ($p < 0,01$), прирост PetCO₂ в тот момент составил 5,2 (3,7; 6) мм рт.ст. Скорость МК продолжала резко увеличиваться до прироста практически в 40% (до 60-й с) с обеих сторон, затем оставалась относительно постоянной (рис. 1). Максимальный прирост скорости МК слева и справа составил 42,3 и 49,4% соответственно в конце этапа гиперкапнии.

Среднее АД при возвратном дыхании увеличивалось значительно на 30-й с ($p < 0,05$), прирост PetCO₂ в тот момент составил 8,7 (7,3; 10,9) мм рт.ст., его абсолютное значение — 42 (41; 44) мм рт.ст. (рис. 2). Максимальный прирост срАД составил 12,4% в середине этапа возвратного дыхания (рис. 1).

При спонтанной гипервентиляции PetCO₂ значительно снижалось (на 4,1 (3,5; 5,7) мм рт.ст.) в первые 10 с ($p < 0,01$), максимальное снижение составляло 42,8% в конце этапа гипервентиляции (рис. 3). Скорость в СМА справа и слева также снижалась значительно ($p < 0,01$ и $p < 0,05$ соответственно) в первые 10 с. Таким образом, снижение PetCO₂ уже на 4,1 (3,5; 5,7) мм рт.ст. ведет к снижению скорости МК. МК продолжал резко снижаться в течение 20—30 с (до 30% от исходного при нормокапнии с обеих сторон), затем медленно понижался в течение всего этапа гипервентиляции (рис. 3). Максимальное снижение МК составило 46,9% слева и 42,3% справа. Обнаружена сильная положительная корреляция PetCO₂ и скорости МК слева и справа ($r = 0,89$; $p < 0,01$ и

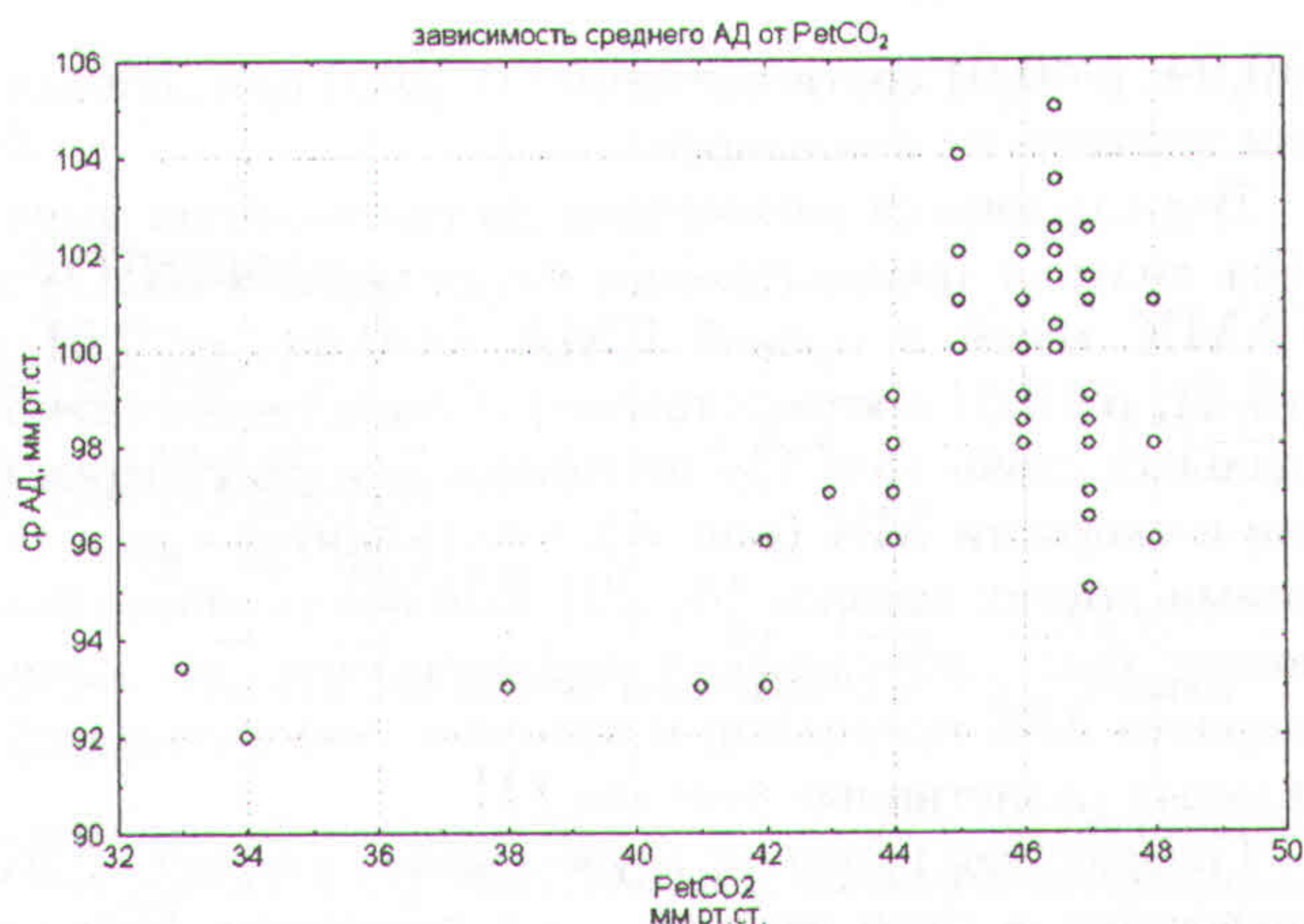


Рис. 2. Зависимость среднего гемодинамического АД от PetCO₂

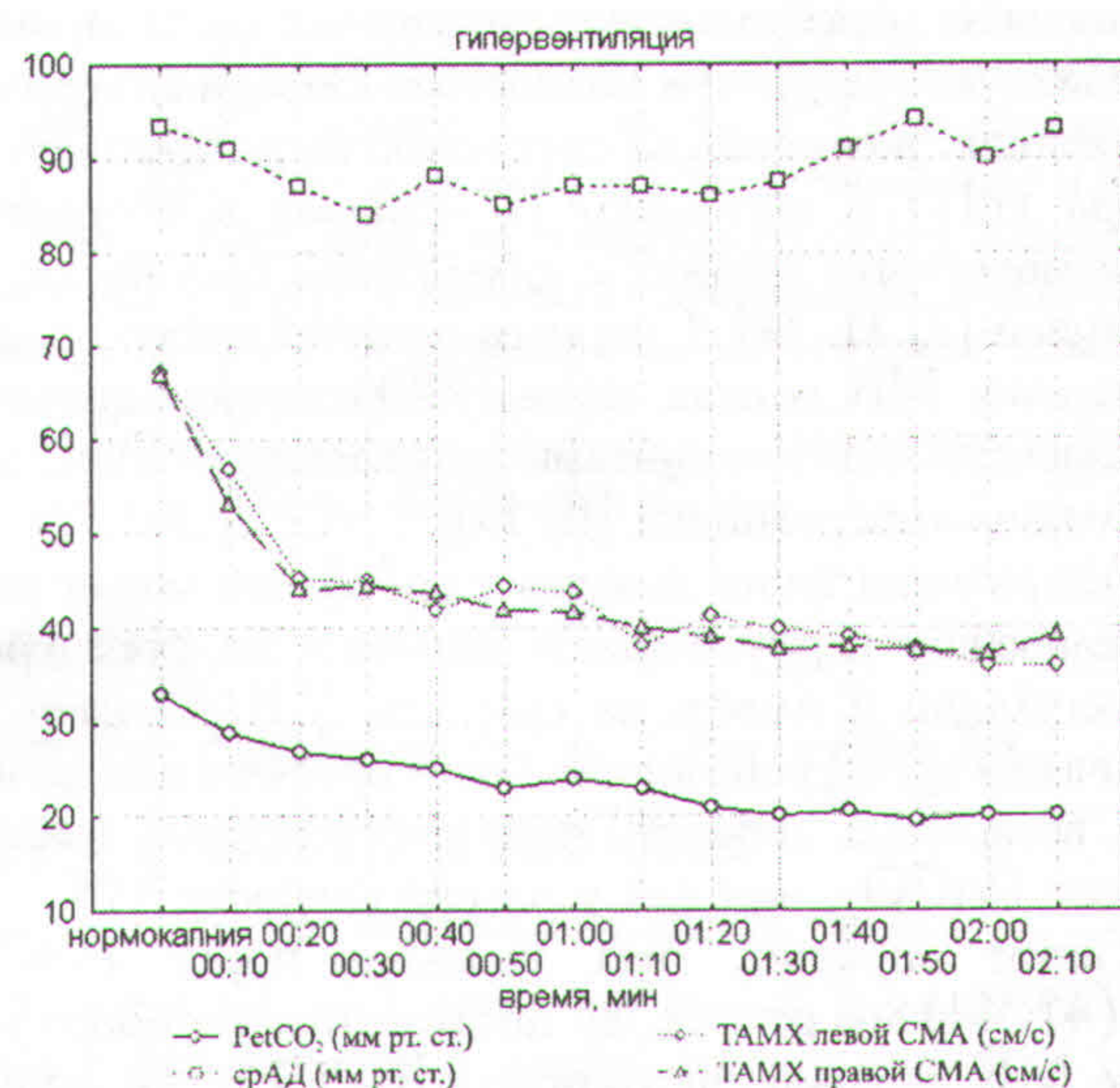


Рис. 3. Динамика PetCO₂, скорости МК и среднего АД при гипокапнии в сравнении с нормокапнией (00:00 мин)

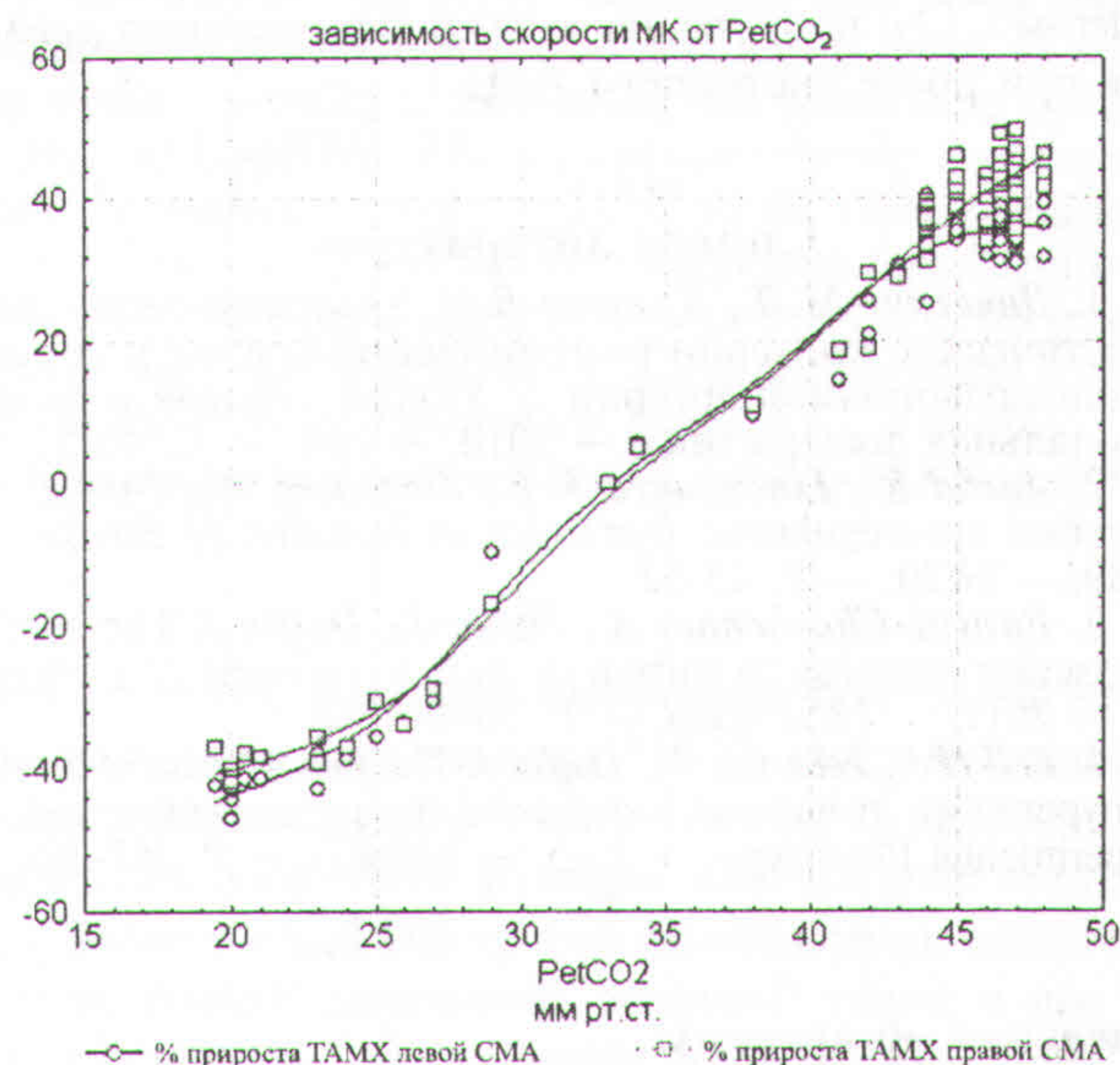


Рис. 4. Зависимость прироста скорости МК от PetCO₂

$r=0,94$; $p<0,01$ соответственно). СрАД при гипокапнии значимо не снижалось.

В диапазоне от гипокапнии до гиперкапнии выявлена сильная положительная корреляция $P_{et}CO_2$ и ТАМХ левой и правой СМА ($r=0,84$; $p<0,01$ и $r=0,81$; $p<0,01$ соответственно). Обнаружена сигмоидальная связь $P_{et}CO_2$ от гипокапнии до гиперкапнии и скорости МК (рис. 4), что сходится с результатами других авторов [6, 20]. Сигмоидальная связь может быть обусловлена ограничением диапазона скорости МК пределами изменения диаметра церебральных резистивных сосудов [3].

Гиперкапния приводит к увеличению скорости МК, гипокапния, в свою очередь, — к снижению. Реакция скорости МК на $P_{a}CO_2$ обусловлена изменением сопротивления церебральных резистивных сосудов, механизм которого изучен не полностью. Вазодилатация при гиперкапнии возможна за счет накопления протонов водорода (H^+) и активации K^+ -каналов в сосудах гладкомышечных клетках с дальнейшей сосудистой релаксацией [7, 11, 14]. Спорным остается вопрос о роли в усилении МК оксида азота (NO) и простагличина, выделяемых эндотелиоцитами при вазодилатации, обусловленной гиперкапнией [8, 13].

Гиперкапния также повышает срАД, что может вести к увеличению перфузионного давления на фоне срыва ауторегуляции и влиять на скорость МК. Однако для увеличения срАД необходимо более протяженное по времени возвратное дыхание, чему соответствует больший прирост $P_{et}CO_2$, чем для усиления скорости МК.

Таким образом, был выявлен порог $P_{et}CO_2$ (42 (41; 44) мм рт.ст.), до достижения которого усиление МК отражает истинную ЦВРСО₂, не зависящую от изменения системного АД, а после может быть обусловлено не только вазодилатирующим эффектом CO_2 , но и увеличением перфузионного давления при росте системного АД.

Список литературы

1. Дическул М.Л., Куликов В.П. Ультразвуковые диагностические критерии разграничения спазма и гипоплазии позвоночной артерии // Ультразвуковая и функциональная диагностика. — 2010. — №4. — С. 46-52.
2. Aaslid R., Lindegaard K.F., Sorteberg W., Nornes H. Cerebral autoregulation dynamics in humans // Stroke. — 1989. — №20. — P. 45-52.
3. Battisti-Charbonney A., Fisher J., Duffin J. The cerebrovascular response to carbon dioxide in humans // J. Physiol. — 2011. — №589(12). — P. 3039-3048.
4. Bell H.J., Feenstra W., Duffin J. The initial phase of exercise hyperpnoea in humans is depressed during a cognitive task // Experimental Physiology. — 2005. — №90(3). — P. 357-365.

5. Brian J.E. Jr., Faraci F.M., Heistad D.D. Recent insights into the regulation of cerebral circulation // Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. — 1996. — №23. — P. 449-457.
6. Claassen J.A., Zhang R., Fu Q. et al. Transcranial Doppler Estimation of Cerebral Blood Flow and Cerebrovascular Conductance during Modified Rebreathing // J. Appl. Physiol. — 2007. — №102. — P. 870-877.
7. Huckstepp R.T., Dale N. CO_2 -dependent opening of an inwardly rectifying K^+ channel. // Pflugers. Arch. — 2011. — №461 (3). — P. 337-344.
8. Ide K., Worthley M., Anderson T., Poulin M.J. Effects of the nitric oxide synthase inhibitor L-NMMA on cerebrovascular and cardiovascular responses to hypoxia and hypercapnia in humans // J. Physiol. — 2007. — №584(1). — P. 321-332.
9. Ito S., Mardimae A., Han J. et al. Non-invasive prospective targeting of arterial $P(CO_2)$ in subjects at rest // J. Physiol. — 2008. — №586. — P. 3675-3682.
10. Kety S.S., Schmidt C.F. The effects of altered arterial tensions of carbon dioxide and oxygen on cerebral blood flow and cerebral oxygen consumption of normal young men // J. Clin. Invest. — 1948. — №27. — P. 484-492.
11. Kitazono T., Faraci F.M., Taguchi H. et al. Role of potassium channels in cerebral blood vessels // Stroke. — 1995. — №26. — P. 1713-1723.
12. Lassen N.A. Cerebral blood flow and oxygen consumption in man // Physiol. Rev. — 1959. — №39. — P. 183-238.
13. Leffler C.W., Mirro R., Pharris L.J. et al. Permissive role of prostacyclin in cerebral vasodilation to hypercapnia in newborn pigs // Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol. — 1994. — №267. — H.285-291.
14. Nelson M.T., Quayle J.M. Physiological roles and properties of potassium channels in arterial smooth muscle // Am. J. Physiol. Cell. Physiol. — 1995. — №268. — P. 799-822.
15. Panerai R.B. Assessment of cerebral pressure autoregulation in humans — a review of measurement methods // Physiol. Meas. — 1998. — №19. — P. 305-338.
16. Panerai R.B., Deverson S.T., Mahony P. et al. Effect of CO_2 on dynamic cerebral autoregulation measurement // Physiol. Meas. — 1999. — №20. — P. 265-275.
17. Reinhard M., Gerds T.A., Grabiak D. et al. Cerebral dysautoregulation and the risk of ischemic events in occlusive carotid artery disease // J. Neurol. — 2008. — №255(8). — P. 118-119.
18. Schoof J., Lubahn W., Baeumer M. et al. Impaired cerebral autoregulation distal to carotid stenosis/occlusion is associated with increased risk of stroke at cardiac surgery with cardiopulmonary bypass // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. — 2007. — №134. — P. 690-696.
19. Travers J., Dudgeon D.J., Amjadi K. et al. Mechanisms of exertional dyspnea in patients with cancer // J. Appl. Physiol. — 2008. — №104(1). — P. 57-66.
20. Ursino M., Lodi C.A. Interaction among autoregulation, CO_2 reactivity, and intracranial pressure: a mathematical model // Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol. — 1998. — №274. — P. 1715-1728.
21. Wasserman A.J., Patterson J.L.Jr. The cerebral vascular response to reduction in arterial carbon dioxide tension // J. Clin. Invest. — 1961. — №40. — P. 1297-1303.

Поступила 27.04.12

Сведения об авторах:

Кузнецова Дарья Владимировна, асп. каф. патофизиологии, ГБОУ ВПО АГМУ Минздрава России