

НИИ нейрохирургии им. академика Н.Н. Бурденко  
Отделение реанимации  
www.nsicu.ru

# ВНУТРИЧЕРЕПНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ | МОНИТОРИНГ | ЛЕЧЕНИЕ



А.В. Ошоров  
И.А. Савин  
А.С. Горячев

издано при поддержке Ассоциации  
анестезиологов-реаниматологов  
<http://association-ar.ru>



# **ВНУТРИЧЕРЕПНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ**

**ПАТОФИЗИОЛОГИЯ | МОНИТОРИНГ | ЛЕЧЕНИЕ**

**Ошоров Андрей Васильевич  
Савин Иван Анатольевич  
Горячев Александр Станиславович**

**РУКОВОДСТВО ДЛЯ ВРАЧЕЙ**

Москва 2021

УДК  
ББК



НИИ Нейрохирургии  
им. Бурденко РАМН

Отделение реанимации  
и интенсивной терапии  
НИИ нейрохирургии  
им. академика Н.Н. Бурденко

[www.nsicu.ru](http://www.nsicu.ru)



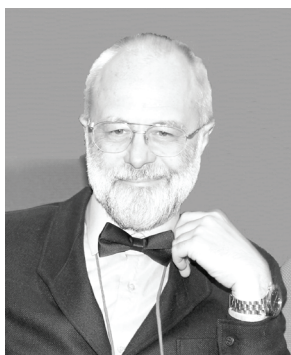
Отделение реанимации  
НИИ им. Н.Н. Бурденко



Ошоров А.В.



Савин И.А.



Горячев А.С.

### Аннотация

В этой книге мы рассказываем о динамике и взаимосвязи патологических процессов. Эти знания позволяют обосновать вашу тактику. В книге обсуждаются взаимосвязь первичного и вторичного повреждения мозга. Как внутричерепная гипертензия приводит к дислокациям и вклинениям головного мозга и/или нарушениям кровоснабжения мозга. Обсуждается регуляция тонуса сосудов мозга в норме и патологии. Зависимость церебрального перфузионного давления от среднего артериального давления, внутричерепного давления и сохранности ауторегуляции тонуса мозговых сосудов. Рассматриваем варианты отека мозга и возможности лечения. Мы рассказываем как на основе результатов мониторинга внутричерепного давления принимаются решения о том как лечить пациента.

**Ошоров А.В., Савин И.А., Горячев А.С.**

**ISBN**



# **ВНУТРИЧЕРЕПНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ**

**ПАТОФИЗИОЛОГИЯ | МОНИТОРИНГ | ЛЕЧЕНИЕ**

# Оглавление

Вступление и аннотация . . . . .	1
Вторичное повреждение мозга – главная концепция этой книги . . . . .	2

## **ЧАСТЬ ПЕРВАЯ I**

### **Осмолярность, транспорт через клеточную мембрану, гемато-энцефалический и гематоликворный барьеры, отек мозга . . . . . 5**

I-1 Осмос . . . . .	6
I-2 Осмотическая концентрация или отчего зависит осмотическое давление? . . . . .	11
I-3 В чем сложность? . . . . .	15
I-4 Измерение осмолярности и осмоляльности в клинической практике . . . . .	18
I-5 Транспорт веществ через клеточную мембрану . . . . .	23
I-6 Диффузия через липидный бислой . . . . .	24
I-7 Активный транспорт . . . . .	28
I-8 Активный транспорт через клеточный слой . . . . .	37
I-9 Регуляция объёма клетки в норме и при патологии . . . . .	39
I-10 Гемато-энцефалический и гемато-ликворный барьеры Движение воды и электролитов через мозг . . . . .	54
I-11 Отек мозга или «Что позволено Юпитеру, – не позволено быку» . . . . .	71
I-12 Два типа фатального повреждения клеток при нарушениях осмолярности . . . . .	78
I-13 Понтинный миелолиз и осмотический демиелинизирующий синдром . . . . .	82
Список литературы к первой части . . . . .	93

## **ЧАСТЬ ВТОРАЯ II**

### **Внутричерепное пространство, объёмы мозга, ликвора и крови в норме и при патологии. Внутричерепное давление. Внутричерепной комплайнс. Перфузионное давление . . . . . 96**

II-1 Доктрина Монро-Келли . . . . .	97
II-2 Внутричерепное давление . . . . .	104
II-2.1. Определение понятия «внутричерепное давление» . . . . .	104
II-2.2. Нормальные значения внутричерепного давления . . . . .	105

II-2.3. Методы измерения ВЧД . . . . .	106
II-2.4. Оценка дрейфа нулевого значения (дрейф «нуля» датчика ВЧД) . . .	111
II-2.5. Осложнения, связанные с инвазивным мониторингом ВЧД. . . . .	115
II-2.6. История измерения ВЧД. . . . .	119
II-3 Внутричерепной комплайнс, интракраниальный комплайнс, церебральный комплайнс, комплайнс мозга . . . . .	127
II-4 Компьютерная томография, ликворные резервные пространства и внутричерепная гипертензия . . . . .	147
II-5 Церебральное перфузионное давление (ЦПД) . . . . .	152
II-6 Влияние количества эпизодов внутричерепной гипертензии и их продолжительности на исходы ЧМТ («доза ВЧГ» и «бремя ВЧГ») . . . . .	158

### ЧАСТЬ ТРЕТЬЯ III

#### **Волновые характеристики внутричерепного давления. Природа пульсации мозга. Амплитуда и форма волн внутричерепного давления. Анализ пиков пульсовой волны ВЧД. Спектральный и кластерный анализ волн внутричерепного давления. . . . .**

III-1 Давление крови в сосудистой системе и волновые характеристики артериального давления . . . . .	175
III-2 Колебания ВЧД и волны внутричерепного давления . . . . .	182
III-3 Пульсовые волны внутричерепного давления . . . . .	191
III-4 Индекс компенсаторного резерва RAP . . . . .	205
III-5 Ошибки связанные со смещением базового уровня ВЧД. Baseline effect errors (BEE) . . . . .	213
III-6 R-волны, респираторные волны ВЧД (R-waves) . . . . .	218
III-7 M-волны, волны Майера, M-waves, Mayer waves . . . . .	221
III-8 A-волны или плато-волны . . . . .	223
Плато волны внутричерепного давления у пострадавших с тяжелой черепно-мозговой травмой . . . . .	227
III-9 B-волны и медленные волны B-waves, Slow waves . . . . .	244
B-волны, ещё один взгляд (литобзор, перевод) . . . . .	248
III-10 Кластерный анализ волновых характеристик ВЧД . . . . .	266

### ЧАСТЬ ЧЕТВЕРТАЯ IV

#### **Ауторегуляция мозгового кровотока. Методы исследования кровотока. Миогенная ауторегуляция кровотока. Каскад Рознера. CO<sub>2</sub> -регуляция. Нейрогенная регуляция кровотока . . . . .**

IV-0 Зачем нужны знания о состоянии ауторегуляции	
---	--

мозгового кровотока? . . . . .	273
IV-1 Мозговой кровоток – общее представление . . . . .	274
IV-2 Особенности сосудистой системы мозга . . . . .	276
IV-3 Методы исследования мозгового кровотока . . . . .	281
IV-4 Механизмы ауторегуляции мозгового кровотока – общее представление . . . . .	335
IV-5 Pressure autoregulation, миогенная, статическая и динамическая ауторегуляция мозгового кровотока . . . . .	340
IV-6 Миогенная ауторегуляция мозгового кровотока - два варианта оценки ответа: на изменение АДср и на изменение ЦПД . . . . .	347
IV-7 Миогенная ауторегуляция мозгового кровотока и внутричерепное давление, каскад Рознера «вазоконстрикция-вазодилатация» . . . . .	349
IV-8 Pressure reactivity index – PRx или как оценить миогенную ауторегуляцию мозгового кровотока . . . . .	359
IV-9 PRx и декомпрессивная краниоэктомия при внутричерепной гипертензии. . . . .	377
Необходимое пояснение, перед тем как двинемся дальше . . . . .	389
IV-10 Первичные и вторичные посредники в регуляции мозгового кровотока, (first & second messengers) . . . . .	390
IV-11 Оксид азота(II)* (NO) – сигнальная молекула, вторичный посредник (second messenger) . . . . .	396
IV-12 Эйкозаноиды – вторичные посредники ауторегуляции мозгового кровотока. . . . .	399
IV-13 Напряжение сдвига (shear stress) – фактор воздействия на эндотелий. . . . .	402
IV-14 Ретроградная гиперполяризация эндотелиальных клеток . . . . .	404
IV-15 Кальциевые каналы клеточной мембраны и ауторегуляция мозгового кровотока. . . . .	408
IV-16 Калиевые каналы – часть механизмов ауторегуляции мозгового кровотока. . . . .	410
IV-17 Циклические нуклеотиды (цАМФ и цГМФ) в роли вторичных посредников ауторегуляции мозгового кровотока . . . . .	412
IV-18 CO <sub>2</sub> -регуляция мозгового кровотока . . . . .	415
IV-19 Гипервентиляция как лечебная опция при внутричерепной гипертензии. . . . .	438

IV-20 Нейрогенная регуляция мозгового кровотока (кратко) . . . . .	460
IV-21 Neurovascular unit (NVU) и ауторегуляция мозгового кровообращения. . . . .	463
IV-22 Вегетативная нервная система и регуляция мозгового кровотока . . . . .	478
IV-23 Почему нейрогенное управление мозговым кровотоком так сложно исследовать? . . . . .	482
IV-24 «ICM+» и индексы ауторегуляции мозгового кровообращения. . . . .	497

## ЧАСТЬ ПЯТАЯ V

<b>Мониторинг и лечение внутричерепной гипертензии. Мультимодальный мониторинг. Обсуждение «BEST-TRIP». ВЧД- ориентированная терапия. Концепция Лунд. Оптимальное ЦПД. SIBICC 2019. Оптимизация гемодинамики. Вазоактивные препараты. Осмотерапия. ИВЛ. Коррекция анемии . . . . .</b>	<b>508</b>
V-1 Мультимодальный нейромониторинг . . . . .	509
V-2 Обсуждение исследования «BEST-TRIP» о целесообразности мониторинга ВЧД при ЧМТ . . . . .	530
V-3 ВЧД – ориентированная терапия . . . . .	546
V-4 Протокол университета Лунд (Lund) по лечению ВЧД при ЧМТ. . . . .	556
V-5 Границы рекомендованного ЦПД при ЧМТ . . . . .	572
V-6 Индивидуальный выбор оптимального церебрального перфузионного давления на основе оценки ауторегуляции мозгового кровотока по PRx . . . . .	576
V-7 Поиск оптимального ЦПД и тест повышения АДср (MAP Challenge) (если нет возможности оценить PRx) . . . . .	587
V-8 Алгоритм лечения тяжелой черепно-мозговой травмы с использованием мониторинга ВЧД (SIBICC) Сизтл 2019 . . . . .	593
V-9 Оптимизация гемодинамики . . . . .	604
V-10 Влияние вазоактивных средств на мозговой кровоток . . . . .	612
V-11 Осмотерапия отека мозга . . . . .	621
V-12 Респираторная поддержка и протекция дыхательных путей у пациентов в нейрохирургической реанимации . . . . .	624
V-13 Коррекция анемии у пациентов с острым церебральным повреждением . . . . .	649

# Сокращения

## Сокращения по-русски

АДср – среднее артериальное давление

АДдиаст – диастолическое артериальное давление

АДсист – систолическое артериальное давление

АТФ – аденозинтрифосфат

АМК – ауторегуляция мозгового кровотока

БИК – ближний инфракрасный диапазон электромагнитного спектра.

ВК – вентрикулярный катетер

ВП – вызванные потенциалы

ВЧД – внутричерепное давление

ВЧГ – внутричерепная гипертензия

ГВ – гипервентиляция

ГЭБ – гемато-энцефалический барьер

ДАП – диффузное аксональное повреждение

ДГЭ – дигидроэрготамин

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИВЛ – искусственная вентиляция легких

ИМТ – идеальная масса тела

ИОК – интракраниальный (внутрисосудистый) объем крови

КЛ – Концепции Лунда

КТ – компьютерная томография

КТ-перфузия – компьютерно-томографическое перфузионное сканирование

КЩС – кислотно-щелочное состояние

ЛСК – линейная скорость кровотока

ЛСКд – диастолическая линейная скорость кровотока

ЛСКср – средняя линейная скорость кровотока

ЛСКси – систолическая линейная скорость кровотока

МРТ – магнитно-резонансная томография

МК – мозговой кровоток

ММНМ – мультимодальный нейромониторинг

ММНМ-2014 – конференция по мультимодальному нейромониторингу

МЗ РФ – минздрав РФ

НАДФ – никотинамид-динуклеотид-фосфат

нейро-ОРИТ – отделение нейроинтенсивной терапии

ОДС – осмотический демиелинизирующий синдром

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

ОПСС – общее периферическое сосудистое сопротивление

ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии

ОРДС – острый респираторный дистресс синдром

ОСС – общее сосудистое сопротивление

ОФЭКТ – однофотонная эмиссионная компьютерная томография

ПДКВ – положительное давление конца выдоха

ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография

РФП – радиоактивные фармацевтические препараты

САК – субарахноидальное кровоизлияние

САД – среднее артериальное давление

СВ – сердечный выброс

СМА – среднемозговая артерия

ТКДГ – транскраниальная доплерография

тЧМТ – тяжёлая черепно-мозговая травма

ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии

ФАР – федерация анестезиологов и реаниматологов РФ

фМРТ Функциональная магнитно-резонансная томография, функциональная МРТ или

ФДГ – F19 дезоксиглюкоза – это маркёр изотоп для ФДГ-ПЭТ;

ФДГ-ПЭТ позитронно-эмиссионная томография с использованием F19 дезоксиглюкозы (ФДГ);

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

ХПН – хроническая почечная недостаточность

ЦПД – церебральное перфузионное давление;

цАМФ – циклический аденозин-монофосфат

цГМФ – циклический гуанозин-монофосфат

ЧМТ – черепно-мозговая травма

ШКГ – шкала комы Глазго

ЭЭГ – электроэнцефалография

### **Сокращения по-английски**

AMP – Амплитуда пульсового компонента ВЧД

ASL-MRI (ASL-перфузия) Arterial spin labeling magnetic resonance imaging

AUC (Area Under Curve) – площадь под кривой ВЧД

AVDO<sub>2</sub> – артерио-венозная разница по O<sub>2</sub>

A-VjDO<sub>2</sub> (arterio-jugular venous difference of oxygen) – артерио-югулярная разница по кислороду

BEE (Baseline effect errors) – неточность калибровки измерительной системы.

BEST-TRIP (TRIP – Trial of Intracranial Pressure). «A Trial of Intracranial Pressure Monitoring in Traumatic Brain Injury» вышедшая в журнале «New England Journal of Medicine» в 2012 г.

BPS (Behavioral Pain Scale) шкала неврологической оценки

BTI (Brain Trauma Index) – отношение ЦПД к ВЧД (BTI = CPP/ICP)

BTF (Brain Trauma Foundation) – международная организация

CAM-ICU (Confusion Assessment Method for the ICU) шкала неврологической оценки

CBF (cerebral blood flow) – объемный мозговой кровоток,

CBV (cerebral blood volume) – внутрисосудистый объем церебральной крови;

CCPOT (Critical-Care Pain Observation Tool) шкала неврологической оценки

CDC – Centers for Disease Control and Prevention федеральное агентство минздрава США

CMRO<sub>2</sub> (cerebral metabolic rate of oxygen) – метаболизм кислорода в головном мозге;

CO<sub>2</sub> – углекислый газ;

CaO<sub>2</sub> – содержание кислорода в артериальной крови

CBF – мозговой кровоток

CHS (Coherent Hemodynamics Spectroscopy) – спектроскопия когерентной гемодинамики

CPP – церебральное перфузионное давление

CVR – сопротивление церебральных сосудов

CPM (central pontine myelinolysis) понтинный миелинолиз

DCS (Diffuse correlation spectroscopy) диффузионная корреляционная спектроскопия

DECRA – международное исследование декомпрессивной краниоэктомии

DO<sub>2</sub> – доставка кислорода к головному мозгу

DWI (diffusion weighted imaging) – диффузно взвешенная МРТ,

DSC (dynamic susceptibility contrast) – динамическая восприимчивость контраста

DSC-MRI термин-синоним perfusion-weighted MRI;

EPM (extrapontine myelinolysis) экстрапонтинный миелинолиз

ETCO<sub>2</sub> – напряжение CO<sub>2</sub> в конце выдоха в выдыхаемом воздухе

F E E S (fiberoptic endoscopic evaluation of swallowing) оценка нарушений глотания

FiO<sub>2</sub> – концентрация кислорода в дыхательной смеси

FOUR (Full Outline of Unresponsiveness) шкала неврологической оценки

ICDSC (Intensive Care Delirium Screening Checklist) шкала неврологической оценки

ICC (intracranial compliance) – интракраниальный комплайнс

ICG индоцианиновый зеленый

ICM (intensive care monitor)

ICP – внутричерепное давление

LDF (Laser Doppler flowmetry) – лазерная доплеровская флоуметрия

L-NMMA – неселективный ингибитор синтазы оксида азота

MAP Challenge (Mean Arterial Pressure Challenge) Поиск оптимального ЦПД и тест повышения АДср

MRA – магнитно-резонансная ангиография;

NIR light (Near-infrared light) – ближний инфракрасный свет

NIRS (Near-infrared spectroscopy) – спектроскопия в ближнем инфракрасном диапазоне

NVU (neurovascular unit) – участок



мозга, капилляры и питающие его астроциты

OEF (oxygen extraction fraction) – фракция экстракции кислорода

OER (oxygen extraction rate) – экстракция кислорода

$PaO_2$  – напряжение кислорода в артериальной крови

$PaCO_2$  – напряжение углекислого газа в артериальной крови

$PCO_2$  – напряжение углекислого газа

PEEP – положительное давление конца выдоха

PS – поддержка давлением

PRx – коэффициент ауторегуляции по давлению

PPV (pulse pressure variations) – вариабельность пульсового АД

PTD (Pressure times time dose) – доза ВЧГ

PTI – Pressure Time Index

PVI (pressure-volume index) – это объём, при введении которого в краниоспинальное пространство внутричерепное давление возрастет в 10 раз

$PvO_2$  – напряжение кислорода в венозной крови

PVM – периваскулярные макрофаги

PWI – перфузионно-взвешенная МРТ (PW-MRI)

PW-MRI (perfusion-weighted MRI) – перфузионно-взвешенная МРТ

$Pti(br)O_2$  – напряжение кислорода в ткани мозга

$PbrO_2$  – напряжение кислорода в ткани мозга

RAP – индекс компенсаторного резерва давление-объём

RASS (Richmond Agitation-Sedation Scale) шкала неврологической оценки

RESCUEicp – исследование об эффективности краниоэктомии при рефрактерном повышении ВЧД

RR частота дыханий

SAS (Sedation-Agitation Scale) шкала неврологической оценки

SIBICC – Seattle International Severe Traumatic Brain Injury Consensus Conference

SIMV – synchronized intermediate mandatory ventilation (режим ИВЛ)

$SvjO_2$  – сатурация гемоглобина  $O_2$  в луковиче яремной вены

SPV (systolic pressure variations) – вариабельность систолического АД

SVV (stroke volume variations) – вариабельность ударного объема

SVR (system vascular resistance) – общее сосудистое сопротивление

TCCS – transcranial color-coded duplex sonography

TCD – транскраниальный Допплер

TDF (Thermal diffusion flowmetry) – термодиффузионная флоуметрия

Vt – дыхательный объём

Xenon-CT – ксеноновая компьютерная томография



*«Вступление никто никогда не читает»*

*(А.П. Зильбер)*

## Вступление и аннотация

Когда мы не можем объяснить происходящее нас охватывает страх и ужас, но главное, – мы не знаем что нужно делать. Верующие молятся, атеисты ищут виноватого, активисты действуют методом «проб и ошибок». Клиническая физиология помогает нам понять, что происходит с пациентом и принять решение об оптимальной терапии. В этой книге мы рассказываем о динамике и взаимосвязи патологических процессов. Эти знания позволяют обосновать вашу тактику. В книге обсуждается взаимосвязь первичного и вторичного повреждения мозга. Как внутричерепная гипертензия приводит к дислокациям и вклинениям головного мозга и/или нарушениям кровоснабжения мозга. Обсуждается регуляция тонуса сосудов мозга в норме и патологии. Зависимость церебрального перфузионного давления от среднего артериального давления, внутричерепного давления и сохранности ауторегуляции тонуса мозговых сосудов. Рассматриваем варианты отека мозга и возможности лечения. Мы рассказываем как на основе результатов мониторинга внутричерепного давления принимают решения о том как лечить пациента.

**Те, кто хочет читать эту книгу с планшета или экрана компьютера может свободно скачать качественный pdf книги на нашем сайте [nsicu.ru](http://nsicu.ru)**

*«—До того? — После того, после того !!!...»*

*(Михаил Жванецкий)*

## **Вторичное повреждение мозга – главная концепция этой книги**

Первичное повреждение – это результат прямого воздействия на мозг. Это любые варианты черепно-мозговой травмы, кровоизлияния, тромбозы, эмболии и хирургические вмешательства. Врач-интенсивист выходит на сцену после того, как первый акт драмы уже прошел. Здесь важно понимать, что события продолжают развиваться, даже если больной спокойно лежит в постели и, как будто, ничего не происходит. Наша цель добиться стабилизации состояния пациента и предотвратить развитие вторичных повреждений мозга.

**Цель – предотвратить  
развитие вторичных повреждений мозга**

**Вторичные повреждения** – это повреждения мозга вследствие патологических процессов запущенных первичным событием. Из названия понятно, что вторичные повреждения развиваются после первичных. Вторичные повреждения мозга развиваются под воздействием как внутричерепных, так и внечерепных факторов.

**Внутричерепные факторы** – это внутричерепная гипертензия, нарушения ауторегуляции мозгового кровообращения и кровоснабжения мозга, нарушения ликвороциркуляции и окклюзионный синдром, ишемия, отек головного мозга и дислокационный синдром.

**Внечерепные факторы** вторичного повреждения мозга – это артериальная гипотензия, гипоксемия, анемия, гипер- и гипокания, гипертермия, нарушения водно-электролитного и энер-

гетического обмена, септические осложнения и любые виды интоксикаций.

**Универсальность внечерепных факторов** вторичного повреждения мозга. Как только мы перечислили внечерепные факторы вторичного повреждения мозга, очевидно, что предотвращение вторичного повреждения – это задача врача-интенсивиста в любой клинике работающего с пациентом в критическом состоянии. Повреждение мозга приводящее к разрушению личности – это катастрофа сопоставимая со смертью человека.

**Сложение факторов повреждения** приводит к усилению их действия. Например, сочетание артериальной гипотензии, гипоксемии и внутричерепной гипертензии значительно опаснее для пациента, чем каждый из этих факторов по отдельности. Следует учитывать, что если мы рассматриваем каждый из факторов по отдельности может складываться впечатление что угроза не велика. Для того, чтобы более адекватно оценивать опасность используют *интегральные факторы*. Например: среднее артериальное давление минус внутричерепное давление – это *перфузионное давление*. То есть, незначительное снижение артериального давления, и ещё не критический подъём внутричерепного давления в совокупности могут привести к опасному снижению перфузионного давления. Перфузионное давление – это фактор определяющий *мозговой кровоток*. В свою очередь от мозгового кровотока зависит доставка. Доставка – это произведение кровотока на содержание кислорода в крови. Поэтому на фоне гипоксемии или анемии умеренное снижение мозгового кровотока приведёт к опасному снижению доставки.

**Факторы повреждения складываются и усиливают повреждающее воздействие**

**Интегральные факторы повреждения облегчают понимание процессов и принятие решений**

**Фактор времени** следует отнести к факторам вторичного повреждения мозга. Нервные клетки хуже всех других клеток организма переживают гипоксию. Считается, что остановка кровотока более чем на 6 минут уже может приводить к гибели нервных клеток или к смерти мозга. При учёте фактора времени оценивают не только длительность одного события, но и количество неблагоприятных эпизодов и общую, суммарную продолжительность воздействия.

Народная мудрость «время лечит» в отделении интенсивной терапии работает только после того как остановлено действие факторов вторичного повреждения мозга.

**Внутричерепная гипертензия** – это узел патогенетических процессов. Повышение внутричерепного давления приводит к ухудшению перфузии мозга, а на фоне гипоксии нарастает отек мозга, и ещё больше нарастает внутричерепная гипертензия. Круг замкнулся. Патогенетический процесс повторяется до тех пор, пока за счет критического подъема внутричерепного давления не произойдет полной остановки мозгового кровообращения или дислокации головного мозга несовместимой с жизнью. Если мы своевременно не предотвратим критическое развитие внутричерепной гипертензии, все остальные лечебные опции не помогут нам спасти пациента. Если нам удастся предотвратить развитие внутричерепной гипертензии то мы разрываем порочный круг и лечебный процесс обретает смысл и перспективу.

# Часть первая I

Осмолярность, транспорт через  
клеточную мембрану,  
гемато-энцефалический  
и гемато-ликворный барьеры,  
отек мозга

Честно предупреждаем, что в этой части книги мы поместили избранные главы из книги «Водно-электролитные нарушения в нейрореанимации» с минимальными изменениями. Без представлений о том как работают законы осмоса, что такое осмолиты и какие бывают варианты отека мозга мы не можем обсуждать вторичные повреждения мозга.

Те читатели кто хорошо проработал упомянутую книгу могут сразу перейти к изучению второй части. Те, кто хочет прочитать книгу «Водно-электролитные нарушения в нейрореанимации» полностью, может свободно скачать качественный pdf книги на нашем сайте [nsicu.ru](http://nsicu.ru)

## I-1 Осмос

**Осмос** (от греч. ὄσμος «толчок, давление») – процесс односторонней диффузии через полупроницаемую мембрану молекул растворителя в сторону большей концентрации растворенного вещества.

Если читать быстро, то «односторонняя диффузия в сторону большей концентрации растворенного вещества» может обескуражить. Но если прочитать внимательно мы увидим, что **осмос** – это диффузия растворителя через полупроницаемую мембрану. В нашем случае растворитель – это вода. Важно понять, что такое **концентрация воды** в растворе. Чем насыщеннее раствор, тем ниже концентрация воды в нём. И наоборот, чем меньше растворенных веществ, тем выше **концентрация воды**.

Представим себе мембрану, проницаемую только для воды. По разные стороны мембраны находятся растворы разных концентраций (например, глюкозы). Вода будет перемещаться через мембрану из жидкого раствора в концентрированный. Это произойдет потому, что концентрация воды в жидком (слабом) растворе выше, чем в густом (концентрированном). Никаких нарушений законов природы здесь нет, – вещество (вода) из зоны высокой концентрации распространяется в зону низкой концентрации. Для того, чтобы мог существовать осмос, необходима мембрана, проницаемая для растворителя и непроницаемая для растворенного вещества.

**Для того, чтобы мог существовать осмос, необходима мембрана, проницаемая для воды и непроницаемая для растворенного вещества**



Перенос растворителя через мембрану обусловлен осмотическим давлением.

**Осмотическое давление** равно избыточному внешнему давлению, которое следует приложить со стороны раствора, чтобы прекратить процесс, то есть создать условия осмотического равновесия. Превышение избыточного давления над осмотическим может привести к обращению осмоса – обратной диффузии растворителя.

**Осмотическое давление** или, как остановить осмос?

Осмос и осмотическое давление используются всеми живыми организмами. Наиболее впечатляющих результатов добились американские секвойи (они превзошли эвкалипты и баобабы). Эти великанские деревья, используя осмос, поднимают воду на высоту до ста метров.

Прежде чем говорить о давлении вспомним: Давление – это сила, приложенная к единице площади. Возьмём цилиндр, имеющий в качестве дна полупроницаемую мембрану. Эта мембрана пропускает воду, но не пропускает молекулы глюкозы. Заполним цилиндр с полупроницаемым дном раствором глюкозы и быстро погрузим цилиндр в ёмкость с дистиллированной водой, так чтобы уровни в обоих сосудах совпадали. Уровень раствора в цилиндре станет повышаться. Начнётся осмос. Через некоторое время в цилиндре установится новый уровень раствора. Если установить **вес** столба жидкости, находящейся в цилиндре выше уровня воды в основном резервуаре и разделить **на площадь** сечения цилиндра, мы узнаем величину осмотического давления, создаваемого данным раствором. Если в цилиндр вставить плотный поршень и приложить к нему силу, равную весу столба жидкости, находящейся в цилиндре выше уровня воды в основном резервуаре, мы восстановим status quo (условия начала эксперимента). Получим исходные количества дистиллированной воды и раствора глюкозы исходной концентрации. Если, конечно мембрана не лопнет.

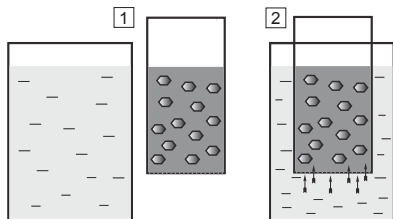


Рис. I-1

- 1) Цилиндр с полупроницаемым дном, заполненный раствором глюкозы, и ёмкость с дистиллированной водой
- 2) Цилиндр, заполненный раствором глюкозы, погружён в ёмкость с дистиллированной водой, начался осмос

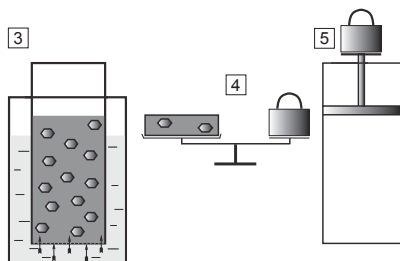


Рис. I-2

- 3) Осмос остановился, осмотическое давление равно весу поднятого раствора, деленному на площадь сечения цилиндра
- 4) Эквивалент веса раствора, поднятого осмотическим давлением
- 5) Цилиндр с поршнем, на который действует груз

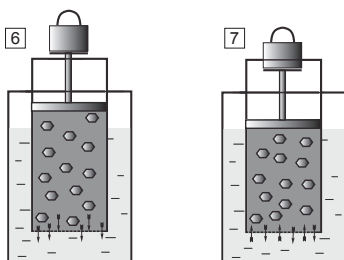


Рис. I-3

- 6) Груз действует на поршень в цилиндре, уравновешивая осмотическое давление, вода выходит в резервуар, глюкоза остаётся в цилиндре. Это физическое явление называют «обратный осмос» или «фильтрация».
- 7) Наступило равновесие, восстановлено исходное состояние. Давление на поршень равно осмотическому давлению, осмос остановлен.

**Осмотическое давление** (обозначается  $\pi$ ) — избыточное гидростатическое давление на раствор, отделённый от чистого растворителя полупроницаемой мембраной, при котором прекращается диффузия растворителя через мембрану. Это давление стремится уравнять концентрации обоих растворов вследствие встречной диффузии молекул растворённого вещества и растворителя.

Давление измеряют в разных единицах, но все эти единицы измерения, в конечном счёте, получаются из отношения силы к площади, на которую эта сила действует. Например 1паскаль (1 Па) – это ньютон на квадратный метр, 1 бар – это  $1 \times 10^6$  дин/см<sup>2</sup> или  $1 \text{ Па} \times 10^{-5}$ , одна атмосфера равна одному бару или 760 mmHg, а один сантиметр водного столба равен одному миллибару и так далее.

### Закон Ван-Гоффа

Для того, чтобы узнать, какое осмотическое давление ( $\pi$ ) возникнет при использовании определенного раствора определенной концентрации, пользуются справочными таблицами или рассчитывают по формуле:

$$\pi = i \times C \times R \times T$$

где  $i$  – изотонический коэффициент раствора;

$C$  – молярная концентрация раствора, выраженная через комбинацию основных единиц СИ, то есть, в моль/м<sup>3</sup>, а не в привычных моль/л;

$R$  – универсальная газовая постоянная;

$T$  – термодинамическая температура раствора.

В результате этих расчётов получаются весьма внушительные цифры

Осмотическое давление жидкостей в организме составляет  $\approx 7,7$  атм. Если бы такое давление было приложено к мембранам клеток и стенкам капилляров с одной стороны всё бы разорвалось. К счастью в большинстве ситуаций давление по обе стороны мембран организма одинаковое.

В условиях живого организма температура по обе стороны мембран одинакова,  $R$  – это константа, меняются только  $C$  – молярная концентрация, и  $i$  – изотонический коэффициент раствора, поскольку растворы состоят из разных веществ. То есть в условиях живого организма по разные стороны мембран меняется только эта часть формулы,  $(i \times C)$  описывающей осмотическое давление. Произведение молярной концентрации на изотонический коэффициент раствора – это показатель осмотической концентрации.

## I-2 Осмотическая концентрация или отчего зависит осмотическое давление?

**Осмотическая концентрация** – это суммарная концентрация всех растворённых частиц.

В том случае, если изотонический коэффициент раствора равен 1 ( $i = 1$ ), осмотическая концентрация равна молярной концентрации. Это означает, что при растворении молекулы данного вещества не распадаются на ионы.

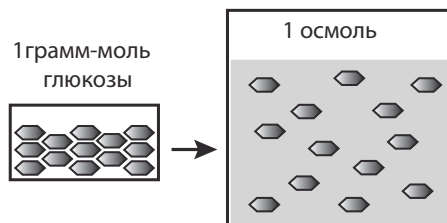


Рис. I-2 (1)

Так растворяются сахара, например глюкоза. Если взять один моль (грамм-молекулу) глюкозы, в нём будет  $6,02214179(30) \times 10^{23}$  молекул (число Авогадро  $N_A$ ). После полного растворения моля глюкозы в дистиллированной воде в растворе будет находиться такое же количество ( $N_A$ ) осмотически активных частиц.

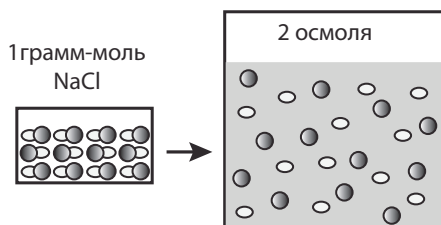


Рис. I-2 (2)

В том случае, если при растворении каждая молекула распадается на два иона, как это происходит при растворении поваренной соли ( $\text{NaCl} \rightarrow \text{Na}^+ + \text{Cl}^-$ ), изотонический коэффициент раствора равен 2 ( $i = 2$ ).

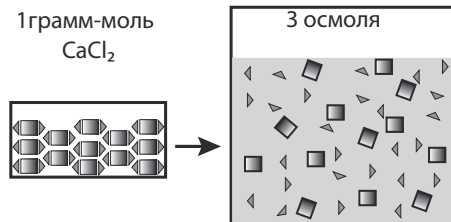


Рис. I-2 (3)

А если растворять хлористый кальций, то из каждой молекулы сухого вещества получится три иона ( $\text{CaCl}_2 \rightarrow \text{Ca}^{+2} + \text{Cl}^- + \text{Cl}^-$ ), поэтому изотонический коэффициент раствора хлористого кальция равен 3 ( $i = 3$ ).

### Какой смысл в этих знаниях для понимания осмоса?

Осмоз и осмотическое давление зависят от количества осмотически активных частиц в растворе. Вне зависимости, ион это или недиссоциированная молекула. Более того, размер молекулы не имеет значения, важно только количество. Осмос зависит от кинетической энергии растворённых молекул или от температуры раствора (это, в сущности, одно и то же). Температура вещества определяется кинетической энергией молекул, его образующих ( $E = mv^2/2$ ). Энергия ( $E$ ) у всех молекул в растворе одинаковая, просто, если масса ( $m$ ) большая, то скорость ( $v$ ) маленькая, а если масса маленькая, то скорость большая.

Осмотическую концентрацию измеряют в осмолях по отношению к количеству раствора или к количеству растворителя. Чтобы не запутаться, нужно понять, что такое осмоль.

**Осмоль** – это  $6,02214179(30) \times 10^{23}$  (число Авогадро **NA**) осмотически активных частиц в растворе.

Осмоль – это единица осмотической концентрации, получаемая при растворении одного моль неэлектролита. Это верно потому, что если вещество – неэлектролит, значит оно не диссоциирует на ионы, и при растворении одного моля такого вещества мы получим  $6,02214179(30) \times 10^{23}$  (число Авогадро **NA**) осмотически активных частиц в растворе.

Если мы будем растворять один моль электролита с изотоническим коэффициентом 2, например, поваренную соль ( $\text{NaCl} \rightarrow \text{Na}^+ + \text{Cl}^-$ ), мы получим раствор, в котором будет 2 **м** осмотически активных частиц. Таким образом, растворив один моль электролита, диссоциирующего на два иона, в растворе мы получим два осмоля.

Продолжим: Если мы будем растворять один моль электролита с изотоническим коэффициентом 3, например, Хлорид кальция ( $\text{CaCl}_2 \rightarrow \text{Ca}^{+2} + \text{Cl}^- + \text{Cl}^-$ ), мы получим раствор, в котором будет 3 **м** осмотически активных частиц. В результате, растворив один моль электролита, диссоциирующего на три иона, в растворе мы получим три осмоля.

Соответственно для того, чтобы получить один осмоль из электролита, диссоциирующего на два иона (изотонический коэффициент 2), нужно взять  $\frac{1}{2}$  моля сухого вещества (например  $\text{NaCl}$ ). А если нужно получить один осмоль из электролита диссоциирующего на три иона (изотонический коэффициент 3), нужно взять  $\frac{1}{3}$  моля сухого вещества (например  $\text{CaCl}_2$ ).

В физиологии используют две единицы осмотической концентрации: осмоляльность и осмолярность.

**Осмоляльность** – молярное количество осмотически активных частиц на килограмм растворителя, или

**Осмоляльность** – количество осмолей на килограмм растворителя, размерность – осм/кг

**Осмолярность** – молярное количество осмотически активных частиц на литр раствора, или

**Осмолярность** – количество осмолей на литр раствора, размерность – осм/л

Почувствуйте разницу: в первом случае на килограмм растворителя, а во втором на литр раствора. Кстати, -ляльность и -лярность здесь такая же как в моляльности и молярности. Молярное количество частиц – это число Авогадро,  $N_A = 6,02214179(30) \times 10^{23}$

А теперь, чтобы закрепить на завоеванном плацдарме знаний – примеры: У нас есть три одномолярных раствора (1 моль вещества на литр раствора) глюкозы, поваренной соли и хлористого кальция. Какая осмолярность?

Ответ: раствор глюкозы – 1 осм/л, раствор поваренной соли – 2 осм/л, раствор хлористого кальция – 3 осм/л.

В физиологии осмотическую концентрацию измеряют в миллиосмолях на литр или на килограмм.



## I-3 В чем сложность?

### ***Ближе к телу!***

**Или приближаемся к клинической реальности.**

Работа клинициста довольно сильно отличается от чистого лабораторного эксперимента

- Во-первых: все жидкие среды организма являются сложными растворами, содержащими ионы, недиссоциирующие молекулы и коллоидные частицы.
- Во-вторых: реальные мембраны организма имеют разную проницаемость для разных компонентов раствора
- В-третьих: и в норме, и в патологии проницаемость мембран в организме меняется (нагрузка, возбуждение, передача импульса, период рефрактерности, воспаление, метаболические нарушения, интоксикации и т. д.)
- В-четвертых: существует активный транспорт через мембраны (белки-переносчики нередко работают против градиента концентрации)
- В-пятых: и в норме и в патологии градиент гидростатического давления по сторонам мембраны меняется в зависимости от функциональной нагрузки. (Меняется скорость диффузии и даже – направление)
- В-шестых: и в норме, и в патологии электрический заряд (поляризация мембраны или каналов) по сторонам мембраны меняется в зависимости от функциональной нагрузки. (Меняется скорость диффузии и даже – направление)

### **Что измеряют осмометром?**

Напрашивается очевидный ответ – осмоляльность. Это так, но осмометр определяет «абсолютную», «общую», «идеальную» осмоляльность.

Прибор очень хороший, но он не знает, в каком состоянии находятся клеточные мембраны, поэтому та цифра, которую он выдаёт – это осмоляльность раствора при условии, что мембрана

«идеальная» и пропускает только воду, а все растворенные вещества отражает (не пропускает). Напомним:

**Для того, чтобы мог существовать осмос, необходима мембрана, проницаемая для воды и непроницаемая для растворенного вещества**

В связи с тем, что мембраны в организме проницаемы для некоторых растворённых веществ существует термин, **Эффективная осмоляльность**.

**Эффективная осмоляльность** – это осмоляльность раствора по отношению к данной мембране. Или это суммарная осмоляльность тех компонентов раствора, для которых мембрана не проницаема.

**Тоничность** – термин, используемый только для сравнения осмотической активности растворов. Такой узкоспециальный термин. Чаще всего сравнение идёт с осмоляльностью плазмы или внутриклеточной жидкости (цитоплазмы). Термин тоничность не предполагает какого-либо обозначения концентрации. Если говорят «гипертонический раствор» – это значит, что его эффективная осмоляльность больше, чем у того раствора, с которым сравнивают. Если говорят «гипотонический раствор» – это значит, что его эффективная осмоляльность меньше, чем у того раствора, с которым сравнивают. Когда дело доходит до конкретики, все равно приходится называть числовое значение осмоляльности. Например скажут: «Это гипертонический раствор», а потом добавят: «Его осмоляльность 450 мосм/кг». Лучше всего термин «изотонический раствор» использовать в узкоспециальном смысле, – как раствор, осмоляльность которого равна осмоляльности плазмы здорового человека (280 – 30 мосм/кг). Термин тоничность показывает, как поведут себя клетки в растворе. В гипертоническом растворе клетки сморщатся, а в гипотоническом – разбухнут и лопнут.

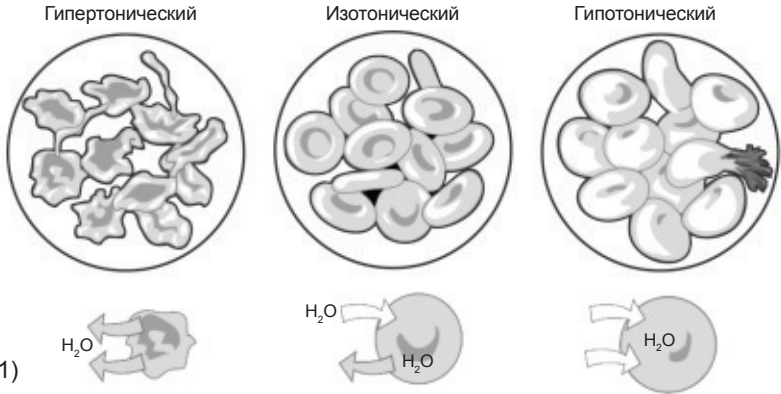


Рис. I-3 (1)

На лабораторных работах по патофизиологии студентам показывают в микроскоп, что может случиться с эритроцитами, если они попадают в плохую среду, чтобы студенты не прогуливали лекции и не шлялись, где ни попадя.

Итак **тоничность** и **эффективная осмоляльность** – это близкие понятия. Тот раствор, у которого эффективная осмоляльность больше, чем у плазмы, будет гипертоническим, а если эффективная осмоляльность меньше, чем у плазмы – это гипотонический раствор.

Иногда можно встретить такое выражение: «гиперосмолярный изотонический раствор». Что сие означает? Чаще всего это значит, что «абсолютная» осмоляльность, определенная криоскопическим методом, больше 300 мОсм/кг, а эффективная осмоляльность равна осмоляльности цитоплазмы. Клетки, погруженные в такой раствор не будут сморщиваться. Такой феномен наблюдается, если в растворе есть вещества, свободно проходящие через клеточную мембрану, например, мочевины или этиловый спирт. Такие вещества в организме осмотического давления не создают, а осмометр считает их осмотически активными. Да он вообще любое растворенное вещество считает осмотически активным. Так его сконструировали.

## I-4 Измерение осмолярности и осмоляльности в клинической практике

Для понимания нужно представить, как работает осмометр и что он на самом деле измеряет. В настоящее время на российском рынке представлены три вида осмометров: 1 – мембранные, 2 – криоскопические, 3 – испарительного типа.

**Мембранные осмометры** – это осмометры прямого действия, в этих приборах напрямую измеряется осмотическое давление на полупроницаемую мембрану в результате осмоса.

Мембранные осмометры имеют синтетическую полимерную мембрану с порами определенного размера. Мембрана разделяет измерительную камеру на два отсека, в один отсек камеры помещается тестовый раствор (рингер) в другой отсек исследуемый раствор (плазма крови). С помощью пьезодатчика измеряется давление на мембрану. Результаты измерений прибор выдаёт в единицах давления (mmHg или кПа). Большинство этих приборов оснащены мембранами, отсекающими молекулы массой  $> 10.000 - 30.000$  Дальтон. Называют эти приборы «Осмометры-онкометры» или просто «Онкометры». Эти приборы измеряют коллоидно-осмотическое давление. Типичные представители «OSMOMAT 050 и OSMOMAT 090 фирмы GONOTEC GMBH (GERMANY)». Существуют мембранные осмометры, для которых выпускаются комплекты мембран, позволяющие отделять молекулы меньшего размера и массы.

Важно помнить, что состояние и проницаемость капиллярных мембран у нашего пациента может сильно отличаться от проницаемости полимерной синтетической мембраны в приборе. Это значит, что мы узнаем, какое давление создают молекулы массой  $> 10.000 - 30.000$  Дальтон, находящиеся в плазме пациента по отношению к тестовой мембране прибора, а что происходит у пациента на границе капилляр-интерстиций, нужно предполагать на основе клиники, дополнительных исследований и знаний физиологии.

**Криоскопические осмометры** и осмометры испарительного типа не измеряют осмоляльность, они её рассчитывают. В основе расчетов лежит теория коллигативных свойств растворов, первый и второй законы Рауля и закон Ван-Гоффа. В медицинских институтах эти теории и законы изучают на первом и втором курсах.

**Коллигативные свойства растворов** – свойства растворов, которые зависят лишь от количества кинетических единиц и от их теплового движения.

Такое определение обязательно надо разъяснить.

1. **Свойства растворов** – это температура кипения, температура замерзания, давление насыщенного пара растворителя и осмоляльность.
2. **Кинетические единицы** – это молекулы и ионы растворенных веществ
3. **Тепловое движение кинетических единиц** – это внутренняя энергия вещества, что в переводе на бытовой язык означает температура.

Итак, растворитель в нашем случае вода. Чистая вода при обычном атмосферном давлении кипит при 100 градусах Цельсия, а замерзает при ноле. Давление насыщенного пара воды при 0°C – 4,6 mmHg, при 20°C – 17,4 mmHg, при 100°C – 760 mmHg. Как только мы в этой воде что-нибудь растворяем, температура замерзания понижается, температура кипения повышается, а давление насыщенного пара при той же температуре уменьшается. Это – первый и второй законы Рауля. Закон Ван-Гоффа гласит, что осмотическое давление прямо пропорционально молярной концентрации раствора неэлектролита. Для электролитов введён изотонический коэффициент. Но, если сказать проще, осмотическое давление прямо пропорционально осмоляльности раствора, а осмоляльность – молярное количество осмотически активных частиц на килограмм растворителя. Осмотически активные частицы – это и есть **кинетические единицы** – то есть молекулы и ионы растворенных веществ.

Из всего этого следует, что если нам известны свойства чистой воды, то измерив температуру замерзания или температуру кипения раствора, или давление насыщенного пара над раствором, можно рассчитать количество **кинетических единиц** в растворе. Другими словами, рассчитать осмоляльность.

**Криоскопические осмометры** – это самые распространенные приборы-осмометры. Многие считают этот метод самым точным и даже, «золотым стандартом». На самом деле криоскопические осмометры очень точно измеряют температуру замерзания исследуемого раствора, затем специальная программа рассчитывает, сколько частиц должно быть в растворе, чтобы настолько понизить температуру замерзания. За эталон сравнения принята температура замерзания дистиллированной воды. Типичные представители «Osmomat 010, Osmomat 030, Osmomat auto фирмы GONOTEC GMBH (GERMANY)».

Результаты выдают в мОсмоль/кг, то есть рассчитывают осмоляльность. Но нужно помнить, что этот показатель справедлив только для идеальной мембраны, пропускающей только воду и отражающей все остальные молекулы и ионы.

**Осмометры испарительного типа.** Типичные представители осмометров этого типа: «VAPRO® VAPOR PRESSURE OSMOMETER фирмы Wescor» и «Osmomat 070 фирмы GONOTEC GMBH (GERMANY)». Эти приборы определяют давление насыщенного пара растворителя над раствором. Оба прибора выдают результат в мМоль/кг, то есть рассчитывают **моляльную концентрацию** (моляльность), а мы хотели узнать осмоляльность. Вот те на. Эти приборы редкость в российских клиниках, ну и ладно, меньше путаницы.

Что произойдет, если осмоляльность, определенная криоскопическим методом, высокая, а тоничность, или эффективная осмолярность, нормальная?

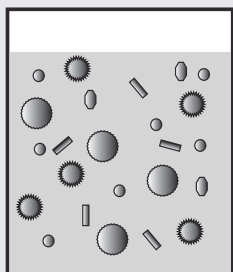


Рис. I-4 (1)

Криоскопический осмометр точно определяет температуру замерзания раствора и рассчитывает количество активных частиц в растворе.

Этот расчетный показатель криоскопический осмометр объявляет нам, как осмоляльность раствора.

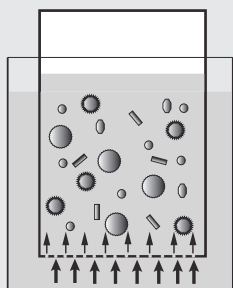


Рис. I-4 (2)

В том случае если мембрана, с которой взаимодействует данный раствор, проницаема только для растворителя и непроницаема для всех растворенных веществ, мы будем наблюдать совпадение показателя осмометра с эффективной осмоляльностью раствора.

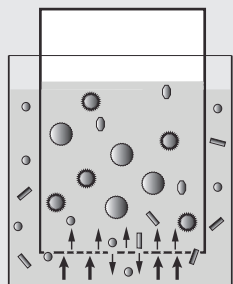


Рис. I-4 (3)

В условиях клиники реальные биологические мембраны всегда проницаемы для некоторых компонентов биологических жидкостей, поэтому осмоляльность, измеренная криоскопическим осмометром больше эффективной осмоляльности раствора.

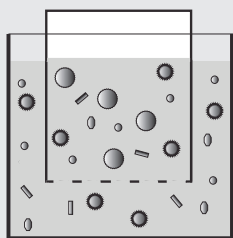


Рис. I-4 (4)

Стенка капилляра является препятствием только для крупных коллоидных частиц, преимущественно белков. Осмотическое давление, создаваемое этими молекулами на границе капилляр-интерстиций, называется коллоидно-осмотическим.

Клетки, находящиеся в такой среде не будут сморщиваться, но суммарная концентрация веществ, растворенных в цитоплазме увеличится. Это есть нарушение гомеостаза. Будут нарушаться внутриклеточные химические реакции, может произойти деградация внутриклеточных структур и клетка погибнет.

**Равновесие Доннана.** Белковые молекулы не проходят через мембрану капилляров. Они обладают слабым отрицательным зарядом. Благодаря этому крупные молекулы удерживают вокруг себя дополнительные катионы (преимущественно  $\text{Na}^+$ ). В результате увеличивается осмотический градиент. Коллоидно-осмотическое давление в капиллярах – основная сила реабсорбции жидкости в капилляр, создаётся теми веществами в плазме, для которых стенка капилляра является препятствием и составляет 25–30 mmHg. Величина коллоидно-осмотического давления зависит от концентрации коллоидных молекул в плазме. Основные коллоидные молекулы плазмы – это белки. Альбумин – белок, который на 2/3 определяет онкотическое давление. Все коллоидные молекулы плазмы имеют отрицательный электрический заряд.

**Катионы ( $\text{Na}^+$ ), связанные с молекулами белков компенсируют отрицательный заряд крупных молекул, и одновременно увеличивают градиент осмотического давления**

Коллоидно-осмотическое давление плазмы – в среднем 25–30 mmHg, но только 19 mmHg создается непосредственно белками плазмы, а 9 mmHg за счёт катионов, связанных с молекулами белков.



## **I-5 Транспорт веществ через клеточную мембрану**

Клеточная мембрана имеет избирательную проницаемость для различных веществ и, кроме того, обладает большим количеством канальцев и систем активного транспорта, высокоспецифичных для определённых веществ. Помимо диффузии через мембрану и активного транспорта по канальцам, клетка может захватывать или выделять крупные молекулы, используя эндоцитоз и экзоцитоз.

Мы рассмотрим шесть основных способов движения веществ через клеточную мембрану.

1. **Диффузия через липидный бислой.**
2. **Диффузия через каналы.**
3. **Облегченная диффузия.**
4. **Активный транспорт.**
5. **Осмоз.**
6. **Эндоцитоз и экзоцитоз.**

## I-6 Диффузия через липидный бислой

Липидный бислой практически непроницаем для воды, электролитов и крупных полярных молекул (глюкоза, аминокислоты), так как его внутренняя часть гидрофобна.

Через липидный бислой проходят неполярные молекулы с малой молекулярной массой (кислород, азот, бензол). Достаточно быстро проникают сквозь липидный бислой такие мелкие полярные молекулы, как углекислый газ, оксид азота, мочевины. Легко проходят через липидный бислой этанол, метанол и глицерин, а также стероиды и тиреоидные гормоны. Движение молекул через липидный бислой – это простая диффузия. Скорость прохождения через мембрану зависит от проницаемости мембраны для данного вещества и градиента концентраций по отношению к мембране.

### **Диффузия через каналы**

*Простая диффузия.* Каналы образованы интегральными белками клеточной мембраны и пронизывают клеточную мембрану насквозь. В самом простом случае канал открыт постоянно и может рассматриваться как отверстие в мембране. При таком условии скорость диффузии зависит от разницы концентраций, разницы гидростатического давления, разности потенциалов по обе стороны мембраны и от электрического заряда молекулы или иона. Таким образом, движущей силой будет градиент концентраций, разность электрических потенциалов или давление. (Диффузия под давлением – это фильтрация.) Кроме того, скорость диффузии зависит от количества и диаметра отверстий, иначе говоря, от проницаемости мембраны.

**Движущей силой диффузии может быть:**

- **градиент концентраций;**
- **разность электрических потенциалов;**
- **давление (диффузия под давлением – это фильтрация)**

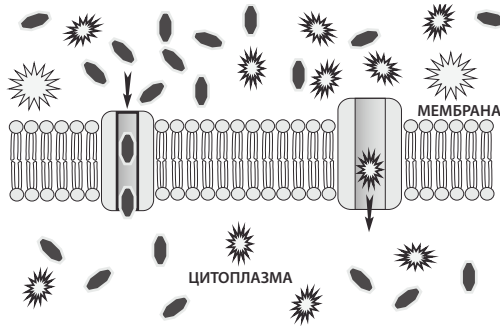


Рис. I-6 (1)

*Всё не так просто.* Современная физиология накопила достаточно знаний, не позволяющих нам представлять клеточную мембрану, как плёнку с отверстиями определённого размера. Важными свойствами канальных белков является их избирательная проницаемость для разных молекул и ионов (например, для  $\text{Na}^+$  и  $\text{K}^+$  существуют разные каналы) и наличие «ворот» – способность открывать или закрывать канал. Диффузия через поры канальных белков зависит не только от сил, движущих вещество через мембрану, но и от временных интервалов открытия и закрытия каналов.

### **Диффузия воды**

Вода нерастворима в липидах клеточной мембраны. В клетку и из клетки вода проходит только через поры-каналы. В клеточной стенке есть специальные белки, имеющие каналы исключительно для воды – это аквапорины. Аквапорины – воротные белки, движение воды через каналы аквапоринов регулируется в соответствии с функциональным состоянием клетки. Кроме того, вода проходит через каналы, специфичные для крупных молекул и в составе гидратированных ионов. Этого достаточно для того, чтобы обмен водой между клеткой и окружающим пространством происходил очень быстро. За одну секунду через клетку может проходить 100 объёмов воды равных объёму этой клетки. До тех пор пока количество воды, поступающей в клетку равно количеству воды покидающей её, размеры клетки и концентрация веществ в цитоплазме не нарушаются.

В основе движения воды через мембраны лежит простая диффузия. Вода перемещается из зоны, где её много в зону, где её мало. Количество воды в клетке, в конечном счете, определяется законами осмоса. Осмотическое движение воды всегда направлено на выравнивание концентраций осмотически активных частиц по обе стороны клеточной мембраны. При этом важно представлять, что поведение клеточной мембраны в живом организме отличается от работы синтетической полупроницаемой мембраны в условиях лабораторного эксперимента:

- Некоторые вещества, определяемые осмометром как осмотически активные (мочевина, спирт, глицерин) *in vivo* на осмос не влияют, поскольку легко проходят сквозь липидный бислой клеточной мембраны и не создают осмотического градиента;
- Клетка стремится сохранять внутренний гомеостаз и при изменении концентрации осмотически-активных веществ в интерстициальной жидкости снижает проницаемость воротных каналов (прежде всего аквапоринов) для воды;
- В борьбе за выживание в условиях изменения осмолярности интерстициальной жидкости клетка использует механизмы активного транспорта для того, чтобы противодействовать осмотическому повреждению.

Несмотря на приведенные выше особенности клеточного ответа на изменения осмолярности внешней среды, осмос работает, и клетка, помещенная в дистиллированную воду лопнет, а в гипертоническом растворе сморщится. Сумеет ли клетка пережить изменения осмолярности зависит от:

- Того насколько быстро меняется осмолярность;
- Насколько велики изменения осмолярности;
- Каков энергетический ресурс клетки.

**Возможны два типа осмотического повреждения клетки:**

- в гипоосмолярной среде клетка набухает и лопается;
- в гиперосмолярной среде сморщивается

**Вода легко проходит через клеточную мембрану**

**Облегчённая диффузия.** Характерна для гидрофильных молекул, которые переносятся через мембрану также по градиенту концентрации, но с помощью специальных мембранных белков-переносчиков. Для облегченной диффузии характерна высокая избирательность, так как белок-переносчик имеет центр связывания, комплементарный транспортируемому веществу, и перенос сопровождается конформационными изменениями белка. Белок-переносчик, встроенный в клеточную мембрану, захватывает молекулу переносимого вещества и проталкивает её в клетку. При низком градиенте концентраций скорость облегчённой диффузии может быть выше скорости простой диффузии, однако максимальная скорость ограничена пропускной способностью белков-переносчиков. Скорость простой диффузии через мембрану всегда увеличивается по мере увеличения градиента концентраций по сторонам мембраны, а скорость облегчённой диффузии перестаёт увеличиваться после достижения определённого значения вне зависимости от увеличения разницы концентраций. Движущей силой облегченной диффузии является градиент концентраций переносимого вещества. Для осуществления облегченной диффузии клетка не расходует энергию. Облегчённая диффузия происходит в двух направлениях, но результирующий эффект определяется разницей концентраций по обе стороны мембраны. Скорость облегченной диффузии зависит от гуморальных факторов. Инсулин способен увеличивать скорость диффузии глюкозы в клетку в 10 раз.

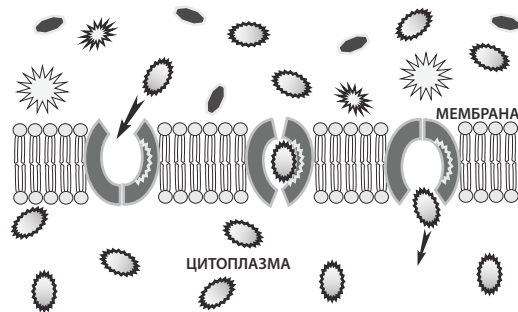


Рис. I-6 (2)

## I-7 Активный транспорт

Активный транспорт – это перемещение вещества против градиента концентрации и/или против разности мембранных потенциалов. Активный транспорт требует затрат энергии. Активный транспорт осуществляется специфическими мембранными белками-переносчиками.

**Белки-переносчики активного транспорта отличаются от белков-переносчиков облегчённой диффузии**

**При облегчённой диффузии источником энергии транспорта является градиент концентраций переносимого вещества**

**При активном транспорте расходуется энергия клетки, а градиент концентраций переносимого вещества увеличивается**

Выделяют *первично-активный* транспорт и *вторично-активный* транспорт. Определение даётся в зависимости от используемого источника энергии. Первично-активный транспорт – это транспорт с использованием энергии расщепления АТФ. Вторично-активный транспорт – это транспорт с использованием энергии разницы концентраций иона натрия ( $\text{Na}^+$ ) внутри и вне клетки. Иначе говоря градиента концентраций иона натрия создаваемого натрий-калиевой АТФ-азой ( $\text{Na}^+/\text{K}^+$ насос).

### **Первично-активный транспорт**

**Натрий-калиевая аденозинтрифосфатаза, натрий-калиевая АТФ-аза,  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  – аденозинтрифосфатаза** – это белок-фермент встроенный в клеточную мембрану.  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  АТФ-аза или  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  насос является наиболее изученной системой первично-

активного транспорта. Работу  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  АТФ-азы можно разделить на четыре этапа. Первоначально этот переносчик присоединяет с внутренней стороны мембраны три иона  $\text{Na}^+$ . Эти ионы изменяют конформацию активного центра АТФ-азы. После такой активации АТФ-аза способна гидролизовать одну молекулу АТФ, причем фосфат-ион ( $\text{PO}_4^{-3}$ ) фиксируется на поверхности белка-переносчика.

Выделившаяся энергия расходуется на изменение конформации АТФ-азы, после чего три иона  $\text{Na}^+$  оказываются на внешней стороне мембраны. Здесь ионы  $\text{Na}^+$  отщепляются и замещаются на два иона  $\text{K}^+$ . Затем конформация переносчика изменяется на первоначальную, и ионы  $\text{K}^+$  оказываются на внутренней стороне мембраны. Здесь ионы  $\text{K}^+$  отщепляются, освобождается фосфат-ион и переносчик вновь готов к работе.

Более кратко действия АТФ-азы можно описать так:

1. Присоединяет три иона  $\text{Na}^+$  из цитоплазмы клетки
2. Вступает в реакцию с молекулой АТФ: Отрывает фосфат-ион от АТФ и присоединяет к себе. (АТФ превращается в АДФ)
3. Выбрасывает три иона натрия ( $\text{Na}^+$ ) из клетки используя высвобождаемую энергию фосфатной связи.
4. Захватывает два иона калия ( $\text{K}^+$ ) из интерстициальной жидкости и переносит их в клетку, освобождая фосфат-ион.

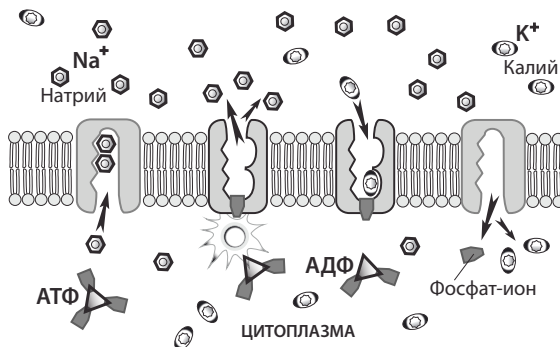


Рис. I-7 (1)

В результате в интерстиции создается высокая концентрация ионов натрия ( $\text{Na}^+$ ), а в клетке – высокая концентрация ионов калия ( $\text{K}^+$ ). Работа  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  АТФ-азы создает не только разность концентраций, но и разность потенциалов на мембране. На внешней стороне мембраны создается положительный заряд, на внутренней – отрицательный. Работа  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  АТФ-азы весьма энергозатратна. В состоянии покоя треть энергии в организме, высвобождаемой из АТФ, расходуется  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  насосами.

### **Объём клетки зависит от работы $\text{Na}^+/\text{K}^+$ АТФ-азы**

В клетке находится большое количество отрицательно заряженных молекул белков и других органических веществ не способных покинуть клетку. Если перестаёт действовать  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  насос ионы натрия ( $\text{Na}^+$ ) входят в клетку под действием электрического потенциала. В результате нарушается осмотическое равновесие между клеткой и интерстициальной жидкостью. Вслед за натрием ( $\text{Na}^+$ ) в клетку входит вода и клетка увеличивается в объёме (набухает). При сохранных механизмах ауторегуляции в ответ на увеличение объёма клетки усиливается активность  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  АТФ-азы.

**Поддержание стабильного объёма клетки зависит от работы  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  насоса и требует затрат энергии**

**Активный транспорт кальция.** В каждой клетке есть две системы первично-активного транспорта для переноса ионов кальция ( $\text{Ca}^{2+}$ -АТФ-азы), один насос – это белки-переносчики клеточной оболочки, а второй – такие же белки-переносчики интегрированные в мембраны митохондрий и саркоплазматического ретикула мышечных клеток. Принцип действия этих насосов такой же, как у  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  АТФ-азы, они используют энергию АТФ. Насос клеточной оболочки выбрасывает ионы кальция из клетки, насосы органелл накачивают  $\text{Ca}^{2+}$  в органеллы. Кальциевые



насосы высокоспецифичны и переносят только ионы кальция. В результате работы  $\text{Ca}^{2+}$  АТФ-азы в цитоплазме концентрация ионов кальция ( $\text{Ca}^{2+}$ ) в 1000 раз ниже чем в интерстиции.

**Активный транспорт иона водорода** осуществляют **протонные помпы**, (протонные насосы или  $\text{H}^+$ АТФ-азы). В железах желудка ионы водорода секретируются париетальными клетками. Это самый мощный протонный насос в организме. Секретция ионов водорода ( $\text{H}^+$  или протонов) лежит в основе секреции соляной кислоты. Париетальные клетки способны повышать концентрацию ионов водорода в миллион раз. В почках вставочные клетки оснащённые мощными протонными помпами расположены в концевой части дистальных канальцев и в кортикальной части собирательных трубочек. Эти клетки удаляют избыток ионов водорода из крови в мочу. Они способны повышать градиент концентраций до 900 раз.

### **Вторично-активный транспорт**

Весь вторично-активный транспорт работает за счёт первично-активного транспорта ионов натрия ( $\text{Na}^+$ ). Вторично-активный транспорт использует концентрационный градиент ионов натрия ( $\text{Na}^+$ ) относительно клеточной мембраны. Градиент ионов натрия ( $\text{Na}^+$ ) создается результате работы калиево-натриевого насоса. Вторично-активный транспорт осуществляется за счет энергии высвобождаемой при переходе  $\text{Na}^+$  из интерстиция обратно в клетку. При вторично-активном транспорте вещество (глюкоза или аминокислоты) переносится против собственного градиента концентраций.

**При вторично-активном транспорте переносимое вещество движется против собственного градиента концентраций**

**Котранспорт** (симпорт) – это перемещение вещества одновременно с ионом  $\text{Na}^+$  внутрь клетки. Котранспорт выполняется высокоспецифичными белками-переносчиками. Для глюкозы и аминокислот существуют различные белки-переносчики. Белок-переносчик присоединяет ион  $\text{Na}^+$  одновременно с транспортируемым веществом снаружи, затем под действием энергии вхождения  $\text{Na}^+$  в клетку происходит конформация белка и транспортируемое вещество перемещается в клетку. После переноса белок-переносчик принимает исходную форму и положение относительно клеточной мембраны и снова готов к работе.

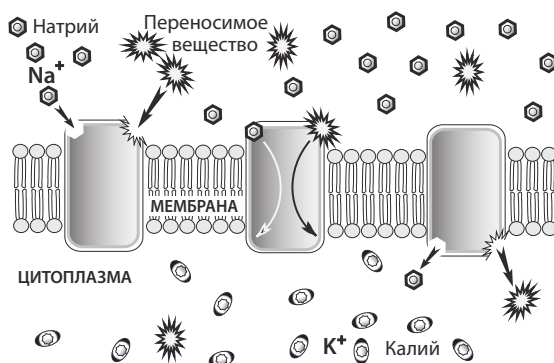


Рис. I-7 (2)

На рисунке видно, что белок-переносчик имеет на наружной стороне два участка связывания, один для переносимого вещества и один для  $\text{Na}^+$ .

Котранспорт переносит глюкозу, галактозу, аминокислоты в клетку из просвета кишечника и проксимального извитого канальца нефрона. Для разных групп аминокислот существуют 5 белков-переносчиков. Специфичность белка определяется молекулярными характеристиками аминокислот. Скорость котранспорта зависит от концентрации натрия в просвете и от активности работы калиево-натриевого насоса.

**Контртранспорт** (антипорт) – это перемещение вещества против градиента своей концентрации (из клетки). При этом другое вещество ( $\text{Na}^+$ ) движется в противоположном направлении (в

клетку) по градиенту своей концентрации. При контртранспорте белок-переносчик присоединяет ион  $\text{Na}^+$  с наружной стороны клеточной мембраны, а транспортируемое вещество с внутренней стороны. В процессе диффузии натрия внутрь клетки происходит конформация белка и транспортируемое вещество перемещается из клетки наружу. Затем белок-переносчик занимает исходное положение относительно клеточной мембраны.

Котранспорт и контртранспорт каждого вещества осуществляется разными белками-переносчиками.

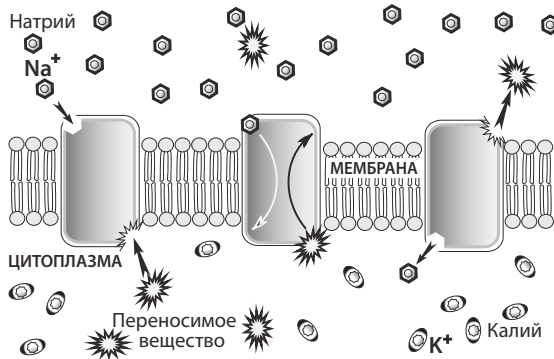


Рис. I-7 (3)

На рисунке видно, что белок-переносчик имеет на наружной стороне мембраны один участок для связывания  $\text{Na}^+$ , а на внутренней стороне участок для переносимого вещества. Скорость контртранспорта зависит от концентрации натрия вне клетки и от активности работы калиево-натриевого насоса.

**Котранспорт – это вторично-активный транспорт в клетку.  
Контртранспорт – это вторично-активный транспорт из клетки**

### Натрий-кальциевый контртранспорт

Механизм натрий-кальциевого контртранспорта представлен во всех клеточных мембранах в дополнение к системе первично-активного транспорта ионов кальция ( $\text{Ca}^{2+}$ АТФ-азы). Белок-переносчик натрий-кальциевого контртранспорта всегда перемещает  $\text{Na}^+$  внутрь клетки а  $\text{Ca}^{2+}$  наружу ( $\text{Na}^+$  по градиенту, а  $\text{Ca}^{2+}$  против градиента концентраций).

### Натрий-водородный контртранспорт.

Механизм натрий-водородного контртранспорта представлен в проксимальных канальцах почек. Ионы натрия из просвета канальца поступают в клетку канальцевого эпителия,

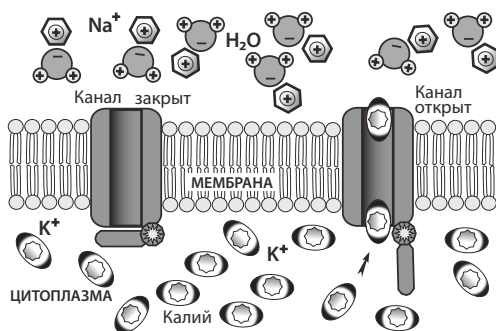


Рис. I-7 (6)

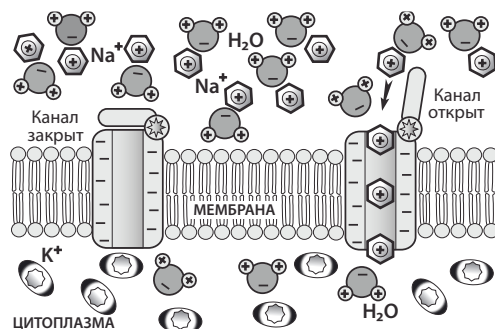


Рис. I-7 (4)

а протоны ( $\text{H}^+$ ) переходят в просвет канальца. Первично-активный транспорт иона водорода с помощью  $\text{H}^+$ АТФ-азы представлен в дистальных канальцах и перемещает большее количество  $\text{H}^+$  в образующуюся мочу.

## Резюме о движении натрия и калия через клеточную стенку

В настоящее время установлено, натрий выбрасывается из клетки

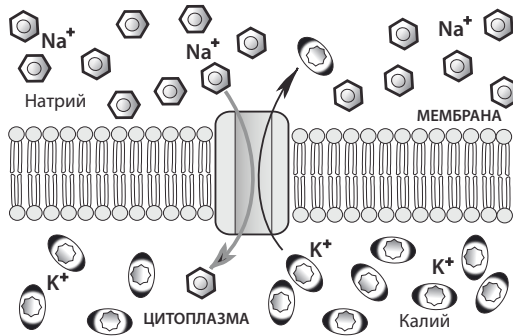


Рис. I-7 (5)

в результате работы  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  АТФ-азы, а поступает внутрь клетки в результате трёх разных процессов.

Во-первых, это механизмы вторично-активного транспорта. Вне зависимости от того котранспорт это или контртранспорт при переносе вещества через мембрану натрий входит в клетку.

Во-вторых, у клеток есть специальные, высокоспецифичные натриевые каналы, оснащенные воротами. Эти каналы имеют диаметр 0,3–0,5 нм, а внутренние поверхности каналов заряжены отрицательно. Сильный отрицательный заряд стенок канала выдёргивает ион натрия из окружения молекул воды (дегидратирует) и затягивает в канал. В покое этот канал находится в закрытом состоянии.

В-третьих, нервные клетки имеют каналы  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  утечки. Через эти каналы проходят в противоположных направлениях ионы калия и натрия в соответствии с градиентами концентраций. Эти каналы в 100 раз более проницаемы для калия. Каналы  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  утечки имеют ворота и открываются в соответствии с функциональной задачей.

**Калий нагнетается в клетку  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  АТФ-азой, а покидает клетку через каналы  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  утечки и специфичные калиевые каналы**

Калиевые каналы имеют диаметр 0,3 нм и лишены отрицательного заряда. Такого диаметра достаточно для прохождения по каналу гидратированного иона калия. Гидратированная форма иона натрия не проходит через калиевый канал из-за большого размера. Этот канал в покое может быть открыт, но калий удерживается в цитоплазме из-за разницы зарядов вне и внутри клетки. В норме, в покое цитоплазма несёт отрицательный заряд, поскольку в клетке находится большое количество отрицательно заряженных молекул белков и других органических веществ не способных покинуть клетку.

**Эндоцитоз и экзоцитоз** используется клеткой для поглощения (эндоцитоз) и выделения (экзоцитоз) крупных молекул, например белков или полипептидов, неспособных проникнуть в клетку по каналам. При эндоцитозе клеточная мембрана охватывает транспортируемое вещество, возникает везикул, который погружается в цитоплазму, а клеточная мембрана смыкается. Везикул, в зависимости от функциональной задачи либо раскрывается в цитоплазму, либо доставляет транспортируемое вещество к соответствующим органеллам. При экзоцитозе события происходят в обратном порядке.

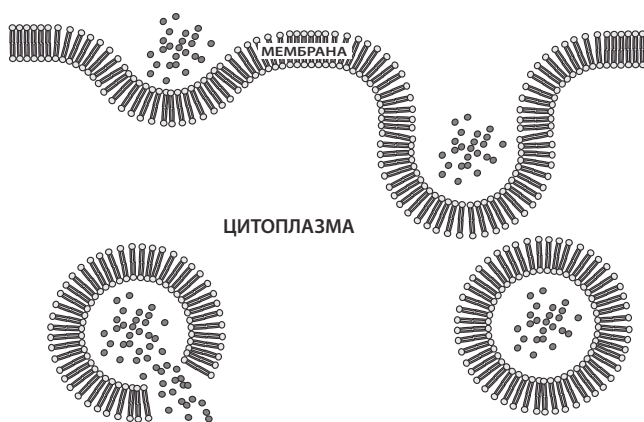


Рис. I-7 (7)

## I-8 Активный транспорт через клеточный слой

Мы рассмотрим активный транспорт натрия и воды через слой эпителиальных клеток. Этот механизм используется эпителием кишечника, почечных канальцев, хориоидальных ворсин (продуцирующих ликвор) и желчного пузыря. Поверхность эпителиальной клетки, обращенная в просвет канальца (кишечника, желчного пузыря) называется «щеточная кайма». Щеточная кайма имеет выросты клеточной мембраны (ворсины) и, таким образом, увеличивает всасывающую поверхность клетки. Щеточная кайма имеет большое количество каналов, пронизаемых для натрия и воды. Края соседних клеток со стороны всасывающей поверхности имеют *плотные контакты* или десмосомы. Плотные контакты образованы за счёт того, что участки мембран соседних клеток «сшиты» между собой нитями белка многократно переходящими из одной мембраны в другую. Плотные контакты не позволяют веществам, находящимся в просвете свободно проникать в межклеточные щели. Боковые поверхности клеток на протяжении от плотных контактов до базальной мембраны не прилежат плотно друг к другу и образуют межклеточное пространство. На базальной и боковых поверхностях клеточной мембраны расположено большое количество  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  насосов. Со стороны щеточной каймы ионы натрия ( $\text{Na}^+$ ) входят в клетку под действием разности электрических потенциалов. В результате нарушается осмотическое равновесие между клеткой и окружающим пространством. Вслед за натрием ( $\text{Na}^+$ ) из просвета кишечника в клетку входит вода. В ответ на увеличение объёма клетки усиливается активность  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  АТФ-азы и ионы натрия ( $\text{Na}^+$ ) выбрасываются в межклеточное пространство. Вслед за натрием ( $\text{Na}^+$ ) под действием осмоса следует вода.

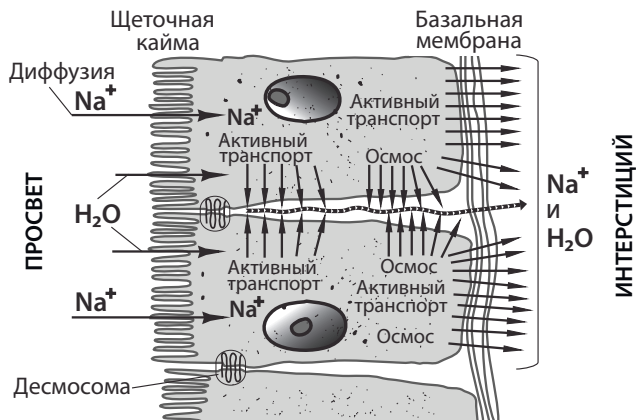


Рис. I-8 (1)

Можно представить, что все поверхности эпителиальных клеток, обращенные в просвет (кишечника, почечного канальца, желчного пузыря) образуют общее поле обмена. Иначе говоря, единую мембрану. Это достигается за счёт того, что апикальные поверхности клеток «сшиты» между собой как лоскутное одеяло. Места сшивки – это плотные контакты.



## I-9 Регуляция объёма клетки в норме и при патологии

Насколько важна регуляция объёма клетки?

Современные представления об организации структурных элементов внутриклеточного пространства позволяют понять, как происходят повреждения при деформациях и быстрых изменениях объёма клетки. Повреждается цитоскелет и нарушается целостность и взаимная ориентация этих тончайших трубочек, канальцев и фиксированных органелл. Поэтому поддержание постоянного объёма клетки при изменении осмолярности во внеклеточном пространстве – задача первостепенной важности.

**Если клетка не поддерживает постоянство своего объёма – она погибает**

Важно понять что «сморщивание» гораздо опаснее для клетки чем «набухание». Это связано с тем, что многие органеллы, а так же трубочки и канальцы цитоскелета несут на своей поверхности активные ферменты и радикалы, и механическое их сближение приводит к взаимному повреждению. Проще говоря, происходит незапланированная матерью-природой химическая реакция. В норме такие реакции не происходят именно потому, что активные молекулы фиксированы на конструкциях цитоскелета и реагируют только с тем, что к ним доставляют «транспортёры». Именно поэтому, для клетки «безопаснее» при повышении осмолярности интерстициальной жидкости не «сморщиваться», а впустить в себя (а иногда закачать внутрь) осмотически-активные молекулы. Что чаще всего и происходит в природе.

## Как клетка поддерживает неизменный объем?

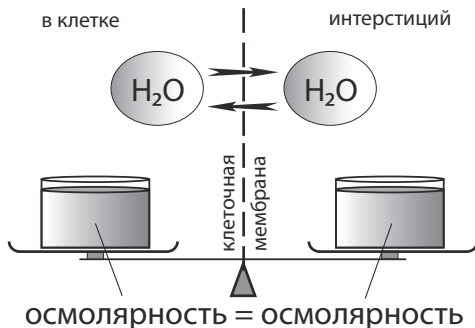


Рис. I-9 (1)

В норме осмолярность жидкости внутри и вне клетки одинакова. Клеточная мембрана проницаема для воды и возникновение осмотического градиента создает немедленное перемещение воды внутрь или наружу. В результате клетка либо набухает, либо сморщивается.

Вот так можно представить механизм набухания клетки.

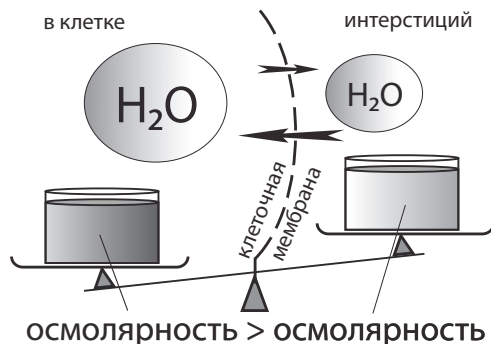


Рис. I-9 (2)

Когда осмолярность цитоплазмы клетки становится выше осмолярности интерстициальной жидкости вода поступает в клетку. Объем клетки увеличивается. Это – «набухание» или «swelling».

А так выглядит механизм сморщивания клетки.

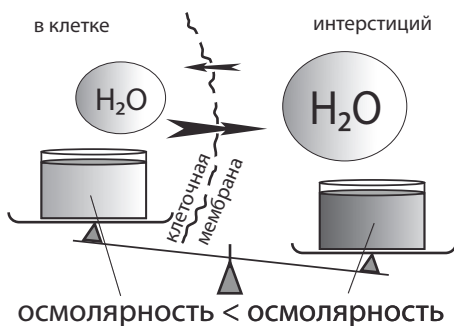


Рис. I-9 (3)

Когда осмолярность интерстициальной жидкости клетки становится выше осмолярности цитоплазмы вода уходит из клетки. Объем клетки уменьшается. Это – «сморщивание» или «shrink».

В ответ на изменения размеров клетки включаются механизмы поддержания постоянства объёма. Эти специфические метаболические и транспортные процессы, возвращающие объём клетки к норме необходимы для нормального функционирования и выживания всех клеток.

При изменениях осмотического давления в интерстиции, объём клетки может регулироваться только в результате захвата или выброса осмотически-активных веществ. В первую очередь это неорганические ионы, а именно натрий, калий и хлор. Перемещение этих простых ионов – это реакция быстрого ответа. Затем, с некоторым запаздыванием, начинается перемещение и внутриклеточный синтез органических молекул небольшого размера, которые называются органическими осмолитами.

**Цель осмотической регуляции – поддержание постоянного объема клетки**

## Что такое осмолит?

Для понимания современных представлений о том, как клетки животных поддерживают постоянство объема нужно дать определение понятию «осмолит».

Осмолит – это вещество, которое влияет на перемещение воды через клеточную мембрану. В роли осмолитов может выступать любое водорастворимое вещество или ион. Простыми осмолитами являются неорганические ионы, такие как натрий, калий, хлор, магний, кальций, ионы фосфата, сульфата и гидрокарбоната. Натрий, калий и хлор играют наибольшую роль в регуляции объема клетки, поскольку это наиболее распространенные ионы. Все органические вещества, растворенные в цитоплазме также участвуют в поддержании осмотического равновесия в соответствии с законами осмоса. Большинство органических веществ, растворенных в цитоплазме, в первую очередь, являются ферментами, пластическими или энергетическими субстратами, транспортёрами, а осмотическое действие просто является их неотъемлемым природным свойством. Но в цитоплазме существуют ещё и органические осмолиты, главная роль которых – это поддержание стабильного осмотического состояния клетки и её размеров (объёма). Например, Бетаин – это один из наиболее известных органических осмолитов. Бетаин – это триметильное производное глицина – триметилглицин, или триметиламиноуксусная кислота. Представляет собой важный продукт в реакциях переметилирования, выступая донором метильных групп в гепатоцитах. Он быстро поглощается клеткой, не оказывая вредного воздействия и защищает клеточные макромолекулы от подавления их активности. Кроме того, что бетаин является донором метильных групп, большинством тканей он используется преимущественно в качестве осмолита.

**Осмолит – это любое водорастворимое вещество, которое влияет на перемещение воды через клеточную мембрану**

Небольшие изменения объёма клетки безопасны.

Изменение объёма клетки вызывает изменение активности клетки. Небольшое набухание является признаком анаболического состояния или роста клетки, а обезвоженное состояние указывает на катаболическое состояние или разрушение клетки. Глюкоза также является веществом, влияющим на гидратацию клетки. Роль инсулина состоит в стимулировании клеточного поглощения глюкозы, что приводит к набуханию клеток. Так инсулин, увеличивая объем клетки, стимулирует ее активность.

**Небольшое изменение содержания воды в клетках является нормальным физиологическим явлением**

Активация транспорта электролитов – это быстрый ответ на изменение объёма. Значительное изменение является потенциально вредным и вызывает стресс. При гиперосмотическом и гипосмотическом стрессе перемещение воды через стенку клетки происходит в соответствии с суммарным градиентом концентрации растворенных веществ.

Важный способ управления движением воды в клетке – это использование ионных насосов. Ионные насосы помогают поддерживать водный баланс клетки только в условиях кратковременного стресса. Использование клеткой ионных насосов связано с большими затратами энергии. Кроме того, нарушение нормальных концентраций электролитов внутри клетки может приводить к изменению ферментной активности митохондрий и их способности создавать АТФ. Чем дольше продолжается стресс, тем сложнее клетке удовлетворять энергетические потребности ионных насосов.

**Транспорт электролитов – самый быстрый и самый энергозатратный способ регуляции объёма клетки**

## Транспорт электролитов и регуляция объёма.

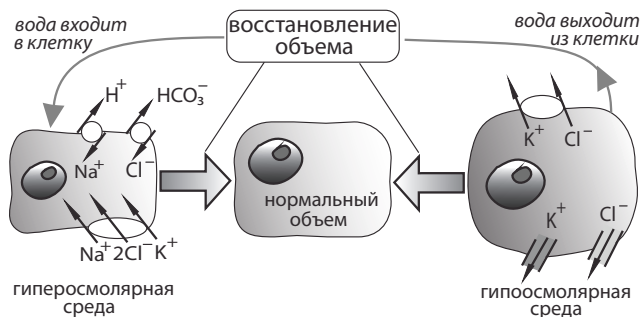


Рис. I-9 (4)

Захват или выброс электролитов, регулирующих объём клетки, определяется процессами транспорта через мембраны. Увеличение объёма клетки сопровождается потерей ионов хлора и калия, одновременно с ускорением изгнания натрия. Снижение объёма сопровождается захватом как хлорида натрия, так и хлорида калия в результате активации специфических каналов или транспортера для натрия, калия и хлора одновременно. Эти ионы накапливаются в клетке в результате активации обменных каналов натрия на водород и ионов хлора на гидрокарбонат или активации транспортера для ионов натрия, калия и хлора. Система транспорта ионов в норме активно участвует в регуляции объёма клетки. Эти транспортные пути активируются сразу после изменения объёма. Каналы и транспортеры электролитов находятся либо на мембране клетки, либо внутри цитоплазматических цистерн, находящихся под мембраной.

**Система транспорта ионов участвует в регуляции объёма клетки и поддержании постоянства рН внутри клетки**

Но интрига заключается в том, что если бы клетка регулировала и поддерживала постоянство объёма только за счет перемещения электролитов, риск погибнуть был бы крайне высок.

**Критическое изменение концентраций электролитов повреждает структурные элементы и приводит к гибели клетки**

Альтернативным способом регулирования клетками движения воды является синтез или захват органических осмолитов.

Органические осмолиты находятся в цитозоле всех животных в высоких концентрациях, достигающих сотни миллимоль на литр. Эти вещества играют ведущую роль в объёмном гомеостазе клетки и действуют как основные цитопротекторы. В животных клетках органические осмолиты делятся на три основных класса: высокоатомные спирты (сорбитол и мио-инозитол), аминокислоты и их производные (таурин, аланин и пролин) и метиламины (бетаин и глицерофосфатхолин).

**Органические осмолиты играют ведущую роль в объёмном гомеостазе клетки и действуют как основные цитопротекторы**

В чем достоинство и преимущество органических осмолитов?

Уникальные биофизические и биохимические свойства органических осмолитов позволяют им накапливаться в клетках в больших концентрациях. Это позволяет клеткам переживать значительные изменения их концентраций без существенного изменения гомеостаза структуры и функции клеток. Преимущество органических осмолитов перед электролитами состоит в том, что электролиты или мочевины повреждают клетку, если они накапливаются в избыточных концентрациях. Критическое снижение концентрации электролитов тоже является повреждающим фактором. Например, высокая концентрация внутри клетки неорганических ионов может вызвать денатурацию или преципитацию макромолекул клетки. Даже небольшие изменения концентрации электролитов внутри клетки изменяют ее мембранный потенциал, скорость ферментативных реакций и транспорт ионов через мембрану вследствие изменения ионного градиента.

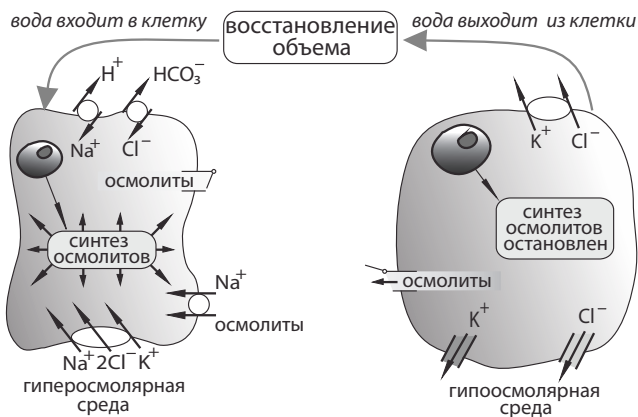


Рис. I-9 (5)

Любая концентрация органических осмолитов безопасна для клеточных структур и не нарушает их функцию, потому что они не меняют pH и электрический потенциал цитозоля. Накопление органических осмолитов обеспечивается энергозатратным транспортом их из внеклеточной среды, или ускорением синтеза осмолитов. В ответ на увеличение объёма клетки происходит регуляция путем ускорения (за несколько секунд) пассивного выхода органических осмолитов из клетки. В клетках животных этот выброс происходит через неселективные мембранные каналы, которые активируются при набухании клетки и растяжении мембраны. Через эти же каналы выходят наружу ионы хлора и другие неорганические анионы. Торможение механизмов синтеза органических осмолитов и захвата их извне тоже вносит свой вклад в снижение их количества внутри клетки. Но этот процесс более инертный, он реализуется на геномном уровне, как ответ на набухание клетки. При этом угнетается и синтез веществ-переносчиков органических осмолитов. Снижается скорость транскрипции РНК и количество функциональных белков уменьшается в течение нескольких часов или дней.

**Любая концентрация органических осмолитов безопасна для клеточных структур и не нарушает их функцию**



### Как клетка оценивает свой объем?

Пока нет окончательного представления о том, как именно сигналы об изменении размера клетки преобразуются в ответ, направленный на регуляцию клеточного объема. Но установлено, например, что клетки эпителия канальцев почек способны реагировать на изменение объема, составляющие менее трёх процентов от исходного. Утверждается, что целый ряд волемиических сигналов, включая набухание или сморщивание клетки, вызывающие изменения в напряжении мембран, деформации цитоскелета, изменения концентрации ионов в клетке и концентрации цитоплазматических макромолекул, – всё это является сигналами для клеточных ответов. Однако ни один из этих сигналов в настоящее время не является доказанным механизмом включения ответа со стороны генетического аппарата клетки, канальных белков и транспортных систем в клеточной мембране. Более того сегодня уже установлено, что клетка отвечает не только на степень изменения объема, но дает дифференцированный ответ в зависимости от причин объемных изменений. Такая высокая селективность сенсоров и эффекторов позволяет клетке поддерживать одновременно стабильность внутриклеточного объема, ионного состава и рН.

### Патофизиология поддержания стабильного клеточного объема

С тех пор как в 1919 году было установлено влияние осмолярности на содержание воды в мозге, внутривенное введение гипертонических растворов стало краеугольным камнем в лечении отека мозга и внутричерепной гипертензии. До недавнего времени клиническое представление о внутричерепных объемах покоилось на трехкомпонентной модели, в которой внутричерепной объем складывался из суммы объемов ликвора, паренхимы мозга и крови, находящейся в интракраниальных сосудах. (Доктрина Монро-Кели).

В этой модели объем мозга включает в себя клетки мозга, окружающий их матрикс и интерстициальную жидкость, заполняющую межклеточное пространство. Повышенное внутриче-

репное давление обычно лечили, воздействуя на объем внутри-мозговых сосудов, используя гипервентиляцию или уменьшая объем ликвора, выполняя ликворное дренирование или используя препараты тормозящие ликворопroduкцию. В экстренных ситуациях проводилась терапия, направленная на снижение объема мозга внутривенным введением гипертонических растворов, таких как маннитол. Хотя и предлагались альтернативные механизмы, такие как снижение вязкости крови и вазоконстрикция в ответ на повышение системного артериального давления, снижение внутричерепного давления рассматривалось как уменьшение объема клеток мозга в ответ на осмотическое воздействие. Однако было установлено, что реальное изменение объема мозга при использовании гипертонических растворов существенно меньше расчетного для идеальной модели ответа.

Недавние исследования с применением ионселективных микроэлектродов продемонстрировали, что в действительности количество внутриклеточной воды не снижается в клетках мозга экспериментальных животных при введении гипертонических растворов. Количество внутриклеточной воды удерживается на прежнем уровне за счет активного поглощения клеткой ионов натрия, калия и хлора. Такое же быстрое увеличение объема наблюдается в культурах глиальных клеток. Живая клетка активно противодействует попыткам уменьшить её объём за счет осмотического воздействия. Эти научные результаты заставляют исследователей воздействия осмотерапии на объём мозга сегодня использовать четырехкомпонентную модель, в которой мозг рассматривается как сумма объема клеток и интерстициальной жидкости. Быстрое компенсаторное увеличение объёма клетки происходит за счет транспорта электролитов.

Во многих типах клеток увеличение объёма может быть снижено или блокировано путем использования таких ингибиторов мембранного транспорта, как амилорид или фуросемид. (Петлевые диуретики блокируют мембранный белок-переносчик вторично-активного транспорта, который перемещает внутрь клетки два иона хлора, один ион натрия и один ион калия во время каж-

дого переноса). В связи с этим интересно, что такие препараты, как фуросемид часто используются в комбинации вместе с осмотическими диуретиками для того, чтобы надолго и надежно снизить повышенное внутричерепное давление. Хотя синергический эффект осмотерапии и петлевых диуретиков долгое время рассматривался как следствие увеличения диуреза, современные знания говорят об альтернативном или дополнительном механизме действия петлевых диуретиков за счет блокирования механизмов быстрой компенсации объёма клетками мозга. Таким образом, при использовании четырехкомпонентной модели, позволяющей рассматривать отдельно суммарный объем клеток и объём интерстициальной жидкости, открываются перспективы, достоверно обосновать эффективность и действие различных методов лечения отёка мозга.

#### Коррекция гиперосмолярных состояний

Такие болезни и патологические состояния как диабет, почечная недостаточность, дегидратация протекают с увеличением осмолярности плазмы крови. Хотя коррекция транзиторного повышения осмолярности обычно переносится без осложнений, нормализация осмолярности плазмы у пациентов с длительно существующей гиперосмолярностью может сопровождаться отеком мозга, дислокацией и вклиниением с летальным исходом.

Клиническое различие между хроническими и острыми осмотическими нарушениями связано с тем, что клетки мозга реализуют разные механизмы регуляции объема, с помощью которых адаптируются к длительным и кратковременным изменениям осмолярности. Как и в других типах клеток, клетки мозга на острое увеличение осмолярности реагируют быстрым изменением мембранного транспорта электролитов. При длительном повышении осмолярности плазмы, большая часть избыточных электролитов замещается органическими осмолитами. Эти вещества в начале получили название «идиогенные осмолиты», поскольку в этот период их не могли идентифицировать и считалось, что их производят сами клетки мозга. Исследования на животных и

культурах клеток показали, что «идиогенные осмолиты» – это те же органические осмолиты, которые обеспечивают объемную осморегуляцию клеток у всех животных. Самыми важными органическими осмолитами мозга млекопитающих являются мио-инозитол, таурин, глицерофосфатхолин и бетаин, которые накапливаются в клетке путем захвата их из межклеточной жидкости в результате активации натрий-зависимых котранспортеров.

Когда клетка оказывается под воздействием гиперосмолярной внеклеточной жидкости и начинается уменьшение объема клетки, быстрый ответ в виде поглощения электролитов приводит к тому, что в результате компенсаторного увеличения объема клетка становится больше, чем в состоянии нормы, покоя или отсутствия осмотических стрессов. Вслед за этим немедленно включаются механизмы, направленные на восстановление исходного объема клетки и запускается процесс удаления избыточных электролитов. Если клетки оказываются в гипертонической среде короткое время, а затем осмолярность внеклеточной жидкости возвращается к норме, их объем увеличивается за счет поступления воды в клетку, но быстро сокращается, поскольку клетки быстро теряют накопленные электролиты. Однако в том случае, если период нахождения в гиперосмолярной среде длительный, то быстрый ответ (за счет поглощения электролитов) сменяется адаптацией к существованию в гиперосмолярной среде за счет накопления в цитоплазме значительного количества органических осмолитов.

Когда клетка длительно находилась в гиперосмолярной среде, а, нормализация осмолярности после этого происходит быстро, клетка набухает, её объем увеличивается из-за избыточного количества органических осмолитов в цитоплазме. В данной ситуации возврат клетки к её нормальному, обычному объему происходит медленно, поскольку органические осмолиты очень медленно выводятся из клеток. Медленная потеря клетками мозга органических осмолитов, в частности, мио-инозитола была доказана как в эксперименте на животных, так и при исследовании культуры глиальных клеток, а также было показано, что в ходе регидратационной терапии у педиатрических пациентов,

в наибольшей степени у младенцев до года, мио-инозитол выводится из клеток мозга крайне медленно.

Почему же удаление мио-инозитола из клеток мозга происходит столь медленно? На культуре глиальных клеток было показано, что набухание клетки активирует селективные каналы выброса органических осмолитов. Органические осмолиты выходят из клетки в основном по этим каналам. Мио-инозитол имеет самую большую молекулу, которая может проникнуть через этот канал и поэтому его выброс происходит так медленно. К тому же, натрий-зависимый котранспортер мио-инозитола после продолжительного воздействия гипертонической среды остается активированным продолжительный период. Например, в культуре астроцитов коры головного мозга крысы торможение работы этих транспортеров было отмечено только через 16 часов после быстрой нормализации осмолярности интерстициальной жидкости. Этот характер регуляции значительно отличается от такового в почках, где торможение механизмов захвата в клетку органических осмолитов происходит практически немедленно после нормализации осмолярности окружающей среды. К тому же, торможение активности натрий-зависимого котранспортера мио-инозитола в клетках мозга *in vivo* происходит еще медленнее, потому что в условиях живого организма мгновенной нормализации осмолярности плазмы не происходит.

Общий эффект замедленного торможения активности этого котранспортера проявляется в том, что в условиях нормализации осмолярности в интерстициальном пространстве, когда захват органических осмолитов в клетку уже не имеет смысла, и уже активированы каналы, удаляющие из клетки органические осмолиты, мио-инозитол продолжает поступать в цитоплазму. То есть, с точки зрения клинициста – это высокая вероятность продолжительного отека мозга с увеличением суммарного объема клеточной части.

Нами рассмотрен механизм защиты клеточного объёма в гиперосмолярной среде: первый этап – транспорт электролитов в клетку (максимально быстрая реакция); второй этап – транспорт в клетку и синтез «на месте» органических осмолитов.

При нормализации осмолярности интерстициальной жидкости начинается движение осмолитов из клетки вовне. Электролиты выходят первыми, органические осмолиты вторым этапом.

### Коррекция гипоосмолярных состояний

При формировании гипоосмолярности в интерстиции включается этот же механизм поддержания стабильности объема клетки:

- первый этап – транспорт электролитов из клетки (максимально быстрая реакция);
- второй этап – транспорт из клетки и торможение синтеза органических осмолитов.

Очень важно, что после периода адаптации к жизнедеятельности в гипоосмолярной среде клетка содержит в цитоплазме значительно меньшее, чем в норме количество органических осмолитов. Именно поэтому такая клетка становится беззащитной к быстрой нормализации осмолярности. Здесь работают одновременно два механизма повреждения:

- первый механизм – быстрое уменьшение объема клетки – «сморщивание» приводит к дезорганизации внутренних структур. Повреждается цитоскелет и нарушается целостность и взаимная ориентация этих тончайших трубочек, каналцев и фиксированных органелл;
- второй механизм – быстрое поступление в клетку большого количества неорганических осмолитов, то есть ионов электролитов. Основное количество этих ионов составляют натрий, калий и хлор, а избыточная концентрация внутри клетки неорганических ионов может вызвать денатурацию или преципитацию макромолекул клетки.

Недавно в практику исследования осмотического гомеостаза был введен новый метод – ядерно-магнитный резонанс. С помощью этого метода можно определить количество органических осмолитов и осмотический гомеостаз у больных, нуждающихся в регидратационной терапии. Знание концентрации органических осмолитов в мозге может очень пригодиться при выборе терапии у тех больных, у которых неизвестен период повышения осмолярности плазмы или в тех случаях, когда причина повышения осмолярности очень сложна, например, при сахарном диабете.

**Резюме:** понимание клеточных и молекулярных механизмов регуляции объёма клеток является важным для осознания сути многих патофизиологических процессов. Главное, что представление о двухкомпонентной системе регуляции клеточного объёма (неорганические и органические осмолиты), позволяет врачу не только следовать рекомендациям о недопустимости быстрой коррекции хронических гипо- и гиперосмолярных состояний, но и понимать механизмы повреждения мозга.

При быстрой нормализации осмолярности плазмы после длительного гиперосмолярного состояния высок риск отека мозга с развитием дислокации и вклинения.

При быстрой нормализации осмолярности плазмы после длительного гипоосмолярного состояния существует риск развития осмотического демиелинизирующего синдрома. На сегодня наиболее изученный вариант этого синдрома – это синдром pontинного миелинолиза.

## I-10 Гемато-энцефалический и гемато-ликворный барьеры. Движение воды и электролитов через мозг

**Гемато-энцефалический барьер.** Всё интерстициальное пространство играет роль резервуара, где организм запасает жидкость, при необходимости эта жидкость перемещается в кровеносное русло и пополняет ОЦК. Мозг не участвует в накоплении и мобилизации резервов жидкости. Для этого в черепе просто нет места. Поэтому сосуды головного мозга отличаются от остальных сосудов организма. Гемато-энцефалический барьер – это особое устройство капилляров мозга.

В норме через стенки капилляров головного мозга не происходит свободной диффузии, **ничего кроме:** кислорода, углекислого газа и воды. Все остальные растворенные вещества перемещаются через стенки мозговых капилляров только за счет работы транспортных систем.

**Через стенки капилляров головного мозга нет свободной диффузии растворенных веществ кроме: кислорода, углекислого газа и воды**

**Строение мозговых капилляров.** Капилляры мозговых сосудов имеют существенные отличия от остальных капилляров.

1. В эндотелиальных клетках нет фенестров.
2. Между эндотелиальными клетками мозговых капилляров нет межклеточных щелей.
3. Края эндотелиальных клеток «сшиты» между собой специальными нитями связующих белков. (плотные контакты или tight junctions).
4. Весь транспорт воды, электролитов и питательных веществ происходит через «тела» эндотелиальных клеток (не через щели и фенестры).



5. Весь транспорт через стенку мозговых капилляров управляемый.
6. Количество перicyтов в мозговых капиллярах самое большое в организме – один перicyт на 2–4 эндотелиальные клетки.
7. Перicyт и эндотелиальная клетка мозговых капилляров имеют контакты-каналы, позволяющие растворенным веществам из эндотелиальной клетки перемещаться в перicyт или наоборот.
8. Мозговые капилляры охвачены выростами астроцитов (клетки нейроглии).
9. Астроцит контактирует одновременно с эндотелиальными клетками капилляра и с телами нейронов.
10. Через астроцит происходит обмен веществ и воды между нейроном и мозговым капилляром.

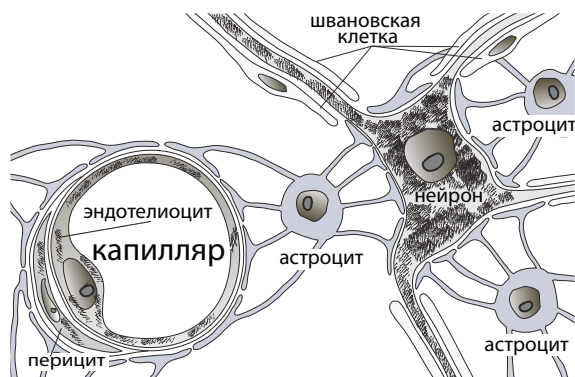


Рис. I-10 (1)

Рассмотрим особенности гемато-энцефалического барьера в сравнении с обычными капиллярами.

Внутренняя поверхность всех сосудов выстлана эндотелиальными клетками. Это общее свойство. Края эндотелиальных клеток в местах соприкосновения «сшиты» белковыми мостиками. Количество мостиков и плотность примыкания эндотелиальных клеток определяют проницаемость капилляров для воды и растворенных веществ.

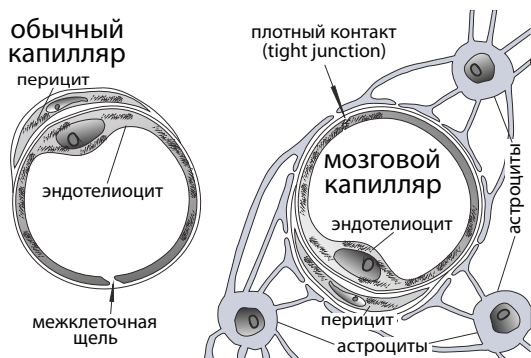


Рис. I-10 (2)

Различие состоит в том, что в **большинстве тканей** эндотелиальные клетки имеют сквозные отверстия-окошки (фенестрации) диаметром около 5 нм и межклеточные щели шириной 6–7 нм или 60–70 Å. Такой размер щели не позволяет крупным молекулам, и, прежде всего альбуминам плазмы покидать капилляр. Но вода и растворённые в ней вещества (прежде всего кристаллоиды) через эти промежутки свободно циркулируют между кровью и межклеточным пространством. В сосудах центральной нервной системы между эндотелиальными клетками нет межклеточных щелей и в клетках нет фенестраций. Эндотелиальная выстилка капилляров мозга является сплошной, поскольку боковые поверхности клеток плотно притянуты друг к другу. Боковые поверхности эндотелиальных клеток «сшиты» между собой нитями белка многократно переходящими из одной мембраны в другую. Эти соединения между клетками называются плотные контакты (tight junctions) или десмосомы.

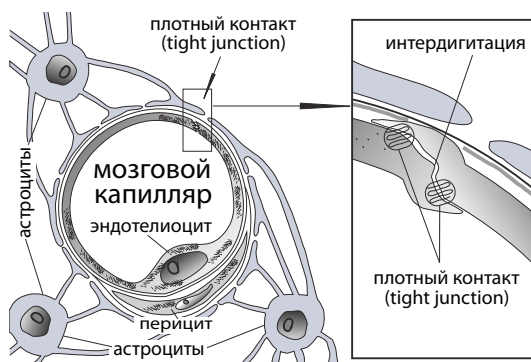


Рис. I-10 (3)

Плотные контакты образованы нитями трансмембранных белков, таких как окклюдин, разнообразные клаудины и замыкательные адгезионные молекулы. Особенности этих белковых нитей является то, что они многократно входят в состав мембран близлежащих клеток, «сшивая» их боковые поверхности как лоскутное одеяло. Основными белками, обеспечивающими смыкание эндотелиальных клеток и формирование плотных контактов, являются клаудин-5 и клаудин-24. Плотные контакты не позволяют веществам, находящимся в просвете капилляра свободно проникать в межклеточные щели. Кроме того, в эндотелии мозговых капилляров крайне низкое содержание пиноцитозных пузырьков или везикул.

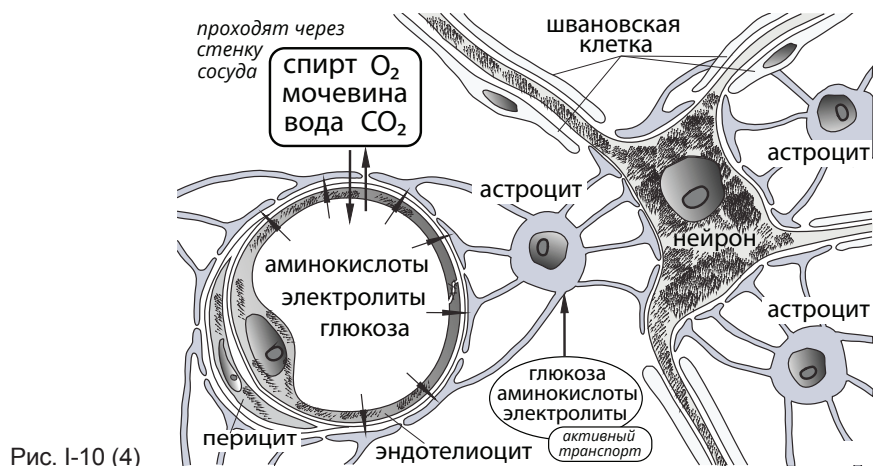


Рис. I-10 (4)

В результате единственный путь из мозгового капилляра ко всем другим клеткам – через тело эндотелиальной клетки. Никакой свободной диффузии. Все под контролем. Все вещества поступают через тело эндотелиальной клетки и весь этот активный и пассивный транспорт управляем. Транспорт – это энерго-затратный процесс. Все системы первично- и вторично-активного транспорта потребляют АТФ, но даже и для того, чтобы происходил пассивный транспорт необходимо, во-первых, создать крупные белковые молекулы, которые встраиваются в клеточную мембрану

и являются специфическими каналами для прохождения в клетку или из клетки определенных веществ, а во вторых, для обеспечения движения по каналам в клеточной мембране необходимо поддерживать градиенты концентраций. А это работа клеточных насосов и дополнительные затраты энергии. И потому в эндотелиальных клетках сосудов мозга количество митохондрий в 5–10 раз выше, чем в эндотелии периферических сосудов. Эндотелиальные клетки сосудов мозга потребляют больше энергетических субстратов, чем другие эндотелиальные клетки. Соответственно при значительном снижении доставки кислорода и глюкозы может меняться проницаемость гемато-энцефалического барьера.

Прохождение воды через клетки эндотелия, как через любую другую клеточную мембрану происходит через аквапорины (специальные каналы для прохождения воды). Аквапорин – это сложный белок, встраиваемый в клеточную стенку и имеющий канал для прохождения молекул воды.

Через эндотелиальную клетку в интерстициальное пространство мозга свободно проходят только кислород, углекислый газ, вода и спирт. И кроме того в интерстициальное пространство мозга из капилляра и обратно перемещается мочевины. Практически все мембраны в организме имеют белки-транспортёры мочевины, которые обеспечивают перемещение в любом направлении, не допуская формирования концентрационных градиентов.

Мочевина легко проходит через клеточные мембраны и стенки капилляров, поэтому не является осмотически-активным веществом в организме. (Если по обеим сторонам мембраны концентрация одинаковая – осмоса не возникает.)

Все что имеют и не используют для своих нужд, эндотелиальные клетки передают «целевым потребителям» – это **перициты** капилляров и **астроциты**.

**Перициты** – это относительно маленькие, овальные клетки, расположенные с наружной стороны базальной мембраны капилляра. В системе мозговых сосудов их много. Они покрывают 20% поверхности эндотелиальных клеток церебральных капилляров.

Если в капиллярах скелетной мускулатуры соотношение перицитов:эндотелиоциты составляет 1:100, то в мозговых капиллярах – это 1:2 или 1:4. Перициты располагаются в местах контакта эндотелиальных клеток и, таким образом усиливают соединения эндотелиальных клеток.

Эндотелиоциты связаны с перицитами тремя типами контактов. Это щелевые соединения, фокальные адгезии и инвагинации мембраны одной клетки в полость другой. Щелевые соединения проницаемы для ионов и небольших молекул. Они связывают цитоплазму двух клеток. Фокальные адгезии создают прочную механическую связь перицитов и эндотелиоцитов. Инвагинации участков цитоплазмы одной клетки в другую обеспечивают механическое связывание и межклеточный обмен веществ. Эндотелиоциты снабжают перициты всем необходимым для жизни, «кормят», а перициты усиливают каркасные и барьерные свойства капилляров. При этом клетки опосредованно влияют на митотическую активность, активацию генов и фенотип друг друга.

Как и во всех других тканях, перициты играют важную роль в ангиогенезе, так как синтезируют белки, из которых строится базальная мембрана сосудов. Они обладают способностью к сокращению, поскольку содержат большое количество белка актина. Это свойство позволяет изменять просвет капилляров и таким образом регулировать микроциркуляцию.

Макрофагальная активность характерна только для церебральных перицитов. В капиллярной сети мозга они выполняют защитную функцию. В цитоплазме церебральных перицитов много лизосом. Перициты мозговых капилляров способны к фагоцитозу и презентации антигенов. Таким образом, перициты обеспечивают защиту мозга от токсических молекул, которые преодолели барьер эндотелиальных клеток.

**Астроциты** – это крупные клетки нейроглии. *Astra* – по латыни звезда. Астроциты имеют большое количество отростков, и по своей форме напоминают сияющую звезду, от которой расходятся лучи. Часть отростков-лучей оплетает мозговые ка-

пилляры и плотно контактирует с эндотелиальными клетками. Пластинчатыми окончаниями этих отростков густо оплетена вся наружная поверхность капиллярной сети мозга. Остальные отростки-лучи астроцитов тянутся к телам нейронов. Поскольку через стенку мозгового капилляра кроме кислорода, углекислого газа, мочевины и воды ничего не проходит, астроциты доставляют нейронам практически все необходимое для жизни и поддержания гомеостаза. Астроциты – это важнейшая транспортная система мозга, питающая нейроны.

Таким образом, если большинство клеток организма всё необходимое для жизни берет самостоятельно из интерстициального пространства, то нейрон имеет специальную систему снабжения. Эта система целевого транспорта от капилляра к нейрону имеет двойной контроль, вначале вещество забирается из просвета капилляра эндотелиальными клетками, а потом передается из эндотелиальной клетки астроциту и по отросткам астроцита доставляется нейрону. На всех этапах транспортируемое вещество проходит через мембраны клеток и перемещается за счёт действия специфических молекул переносчиков или регулируемых каналов.

**Астроциты – основная транспортная система мозга, питающая нейроны**

И на этом этапе у каждого внимательного читателя возникает вопрос: Если из мозгового капилляра в интерстиций почти ничего не проходит, откуда берется интерстициальная жидкость головного мозга со сбалансированным электролитным составом? Как формируется состав этой жидкости?

### **Ликвор**

Сразу ломаем интригу: интерстициальная жидкость головного мозга – это ликвор. Ликвор производят хориодальные сплетения, расположенные во всех четырех желудочках головного мозга.



Рис. I-10 (5)

Ликвор движется по системе желудочков мозга. Из боковых желудочков через отверстия Монро в третий желудочек, дальше по Сильвиеву водопроводу в четвертый желудочек, а затем через два боковых отверстия Люшка и срединное отверстие Мажанди в нижнем парусе мозжечка течет в большую цистерну, и далее в субарахноидальные пространства и заполняет все свободное место между мозгом и черепом.

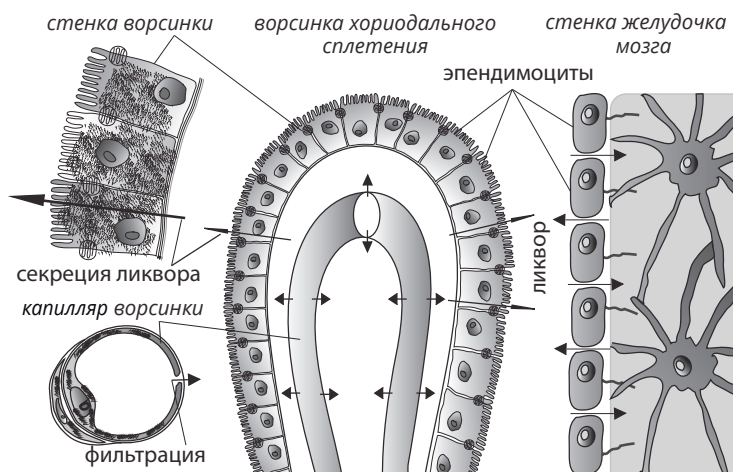


Рис. I-10 (6)

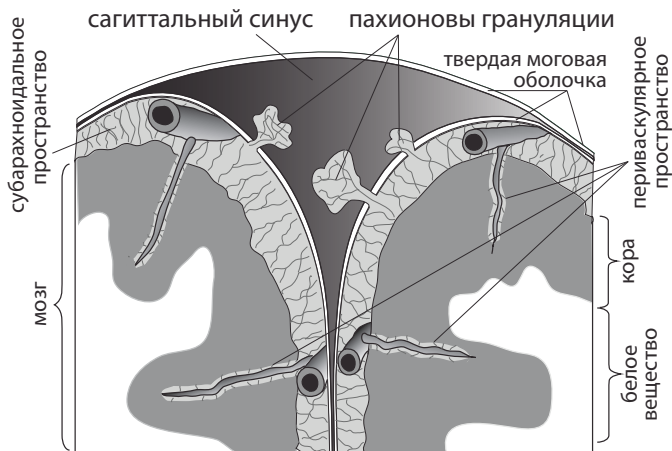


Рис. I-10 (7)

Но не менее важно то, что одновременно с этим движением, ликвор проходит через проницаемую эпендиму мозговых желудочков, как вода сквозь песок и заполняет всё межклеточное пространство мозга.

Лимфатической системы в мозгу нет. Но зато вокруг каждого кровеносного сосуда мозга есть периваскулярное пространство или пространство Вирхова-Робина. Это пространство играет роль дренажной системы. Сюда выходит ликвор из ткани мозга и вдоль сосудов движется из глубины мозга наружу, к субарахноидальным пространствам. Из субархноидального пространства ликвор всасывается в венозную систему специальными образованиями. Это Пахионовы грануляции, они расположены по средней и задней трети сагиттального синуса.

Ликвор, находящийся вокруг мозга в субарахноидальных пространствах играет роль гидроамортизатора, защищая мозг от повреждений при резких толчках, ударах и изменениях скорости. Поэтому не слишком интенсивный удар по голове ведет к движению всего мозга одновременно, вместе с черепом без мгновенной деформации какой-либо его части при ударе. Но самое интересное даже не это. Представьте себе медузу, которая, не прилагая никаких усилий свободно «парит» в толще воды. Это возможно потому, что плотность тела медузы не отличается от плотности



морской воды и потому она не тонет и не всплывает. Медуза в океане находится в состоянии невесомости. Вес у медузы возникает, только когда её достали из воды. Плотность мозга почти не отличается от плотности ликвора. Разница плотностей не превышает 4%. В состоянии физиологической нормы каждая клетка мозга находится в состоянии невесомости как медуза в океане. Это конструктивное решение максимально экономично. Если бы аксоны и дендриты нейронов, и выросты клеток нейроглии должны были противостоять гравитации, это бы потребовало многократного усиления каркасных свойств клеток мозга. Возможно, для обеспечения надежной работы мозга пришлось бы дойти до плотности, сравнимой с плотностью костной ткани. Цельнокостяная голова добавила бы нам проблем, но к счастью всё обошлось. Мозг человека извлеченный из черепа, весит около 1,5кг, но внутри черепа, парящий в ликворе мозг весит всего 25г! Особенность травматических повреждений мозга обусловлена тем, что весь мозг вместе с ликвором движется при получении травмы как одно целое. ДАП или диффузное аксональное повреждение возникает при очень быстрых ускорениях, чаще всего связанных с транспортными происшествиями или минно-взрывными повреждениями. Между слоями серого и белого вещества существуют небольшие различия в плотности. Эти различия в плотности не приводят к смещению слоев друг относительно друга при обычных, бытовых повреждениях. При больших скоростях на автотранспорте, при железнодорожных крушениях высокоскоростных поездов и авиакатастрофах происходит мгновенная остановка движущегося мозга и смещение слоев серого и белого вещества друг относительно друга. При этом типе повреждения аксоны отрываются от тел нейронов. Другой вариант повреждения мозга – это «повреждение от противоудара» в международных публикациях принято использование французского термина *coup-contre-coup* (удар-противоудар). Принцип этого повреждения легко понять, если взять стеклянную банку с плотной крышкой и заполнить водой так, чтобы под крышкой оставалось свободное пространство. При плавных и медленных движениях банки

уровень воды горизонтален и неподвижен. При резком, быстром движении банки вода «бултыхается». В момент начала движения вода смещается к задней, по ходу стенке, а в момент остановки накатывается на переднюю стенку. Можно представить, что вы стоите в вагоне поезда, не держась за поручни, и от вас протянуты две ниточки, одна к передней стенке, а вторая к задней. Если поезд резко тронется, вас отбросит назад и оборвется передняя ниточка, а когда быстро затормозит, вас швырнет вперед, вы стукнетесь о переднюю стенку, и порвется задняя ниточка. При ударе по голове, внезапное быстрое начало движения черепа приводит на стороне противоположной удару к его мгновенному «отрыву» от мозга, что создает разрежение между мозгом и черепом в зоне, противоположной удару. Затем, когда череп резко останавливается, мозг ударяется о внутреннюю поверхность черепа.

Возвращаясь к доктрине Монро-Келли: объем полости черепа – примерно 1600–1700 мл; около 150 мл этой емкости занимает ликвор, остальная часть пространства занята головным мозгом. Ликвор заполняет желудочки головного мозга, цистерны и субарахноидальное пространство вокруг головного и спинного мозга. Все эти пространства соединены друг с другом, поэтому давление жидкости ликвора распределяется равномерно. В норме выработка ликвора и его реабсорбция являются очень точной саморегулирующей системой, и давление ликвора поддерживается на постоянном уровне.

**Каждая клетка мозга находится в состоянии невесомости**

**Масса мозга около 1,5 кг, но парящий  
в ликворе мозг весит всего 25 г**

### **Хориоидные сплетения головного мозга**

Это сосудистые сплетения, расположенные во всех четырех желудочках. Хориоидные сплетения прилежат к стенкам желудочков мозга и не препятствуют движению ликвора по желудочковой системе. Образно говоря, сплетения сосудов помещены в «чехол» из особой ткани, которая называется «эпендима хориоидных сплетений». Поверхность хориоидных сплетений, обращенная в просвет желудочковой системы многократно увеличена за счет огромного количества изгибов и складок эпендимы. Кроме того, вся поверхность эпендимы хориоидных сплетений покрыта ворсинками, по своему устройству похожими на ворсинки кишечного эпителия. Ворсинка эпендимы – это пальцевидный вырост, внутри которого проходит кровеносный капилляр, образующий петлю по форме соответствующую внутреннему пространству ворсинки. Задача хориоидных сплетений – вырабатывать ликвор. К ликвору природа предъявляет высокие требования, поскольку ликвор – это среда, в которой живут и работают нейроны головного мозга. Любое нарушение работы мозга в условиях дикой природы смертельно опасно. Эволюция быстро и безжалостно выбраковывает тех, кто не может обеспечить надежную работу мозга.

Сосудистая и капиллярная сеть хориоидных сплетений ничего особенного собой не представляет. В отличие от сосудистой сети головного мозга, где стенка капилляра является гемато-энцефалическим барьером и ничего кроме кислорода, углекислого газа и воды через себя свободно не пропускает, капилляры хориоидных сплетений похожи по своему устройству на большинство капилляров организма. Эндотелиальные клетки капилляров хориоидных сплетений имеют сквозные отверстия-окошки (фенестрации) диаметром около 5 нм и межклеточные щели шириной 6–7 нм или 60–70 Å. Такой размер щели не позволяет крупным молекулам покидать капилляр. Но вода и растворённые в ней вещества (прежде всего глюкоза и электролиты) через эти промежутки свободно циркулируют между кровью и межклеточным пространством. Вся ответственность за качество ликвора лежит на клетках эпендимы хориоидных сплетений.

### **Клетки эпендимы**

Клетки эпендимы – эпендимоциты по своим особенностям и эмбриональному происхождению являются клетками нейроглии. По своим функциональным задачам эпендима похожа на эпителиальную ткань, поскольку находится на границе сред и отделяет ликворные пространства желудочков от вещества мозга и покрывает сосудистые (хориоидные) сплетения. Почти везде эпендима – это один слой клеток цилиндрической формы. В области водопровода и прилежащих к нему зонах III и IV желудочков мозга она может быть многослойной.

Эпендима, покрывающая внутреннюю поверхность стенок желудочков мозга выполняет опорную и разграничительную функции. Здесь нет базальной мембраны и потому отличия эпендимы желудочков от эпителиальной ткани очевидны. Между соседними клетками есть связующие пояски, но плотные соединения отсутствуют. Щели между клетками позволяют ликвору проходить в межклеточное пространство мозга как вода в песок.

На боковых поверхностях дна третьего желудочка головного мозга находятся танициты – это особый тип эпендимоцитов. Эти клетки на конце, обращенном в сторону мозга, имеют ветвящийся отросток, примыкающий к нейронам и кровеносным сосудам. Эти клетки передают информацию о составе ликвора к ядрам диэнцефальной области. Эпендима, покрывающая хориоидные (сосудистые) сплетения по своей структуре настолько похожа на однородный цилиндрический эпителий, что между гистологами нет единства мнений и часть экспертов считают эпендиму хориоидных сплетений эпителием.

## Гемато-ликворный барьер

Гемато-ликворный барьер – это эпендима хориоидных сплетений. Принцип построения у эпендимы хориоидных сплетений такой же, как однорядного эпителия. На базальной мембране расположен один слой плотно прилежащих друг к другу клеток.

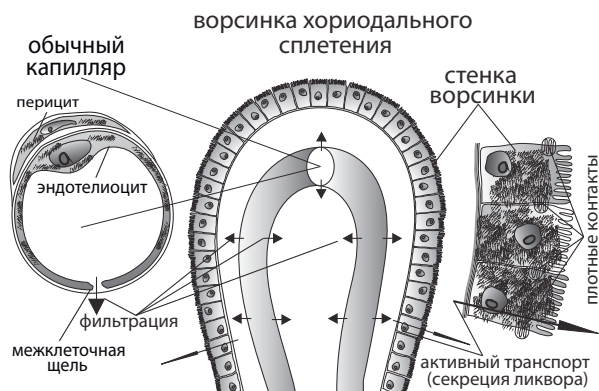


Рис. I-10 (8)

Базальная мембрана является преимущественно структурным элементом и высокопроницаема для воды и всех растворенных веществ. Клетки эпендимы хориоидных сплетений очень плотно прилегают друг к другу боковыми поверхностями и имеют интердигитации. Кроме того, боковые поверхности ближе к апикальной поверхности плотно сшиты между собой белковыми нитями. Эти соединения клеток называются плотные контакты (tight junctions) или десмосомы. Мы уже встречали такой тип соединения клеток у всасывающего эпителия кишечника и эндотелиальных клеток мозговых капилляров и почечных канальцев. Природа «сшивает» клетки всасывающих и секретирующих поверхностей всегда, когда требуется строгий контроль качества секретируемой или всасываемой жидкости. Кроме того, со стороны базальной мембраны клетки эпендимы образуют переплетающиеся выросты (базальный лабиринт). По поверхности эпендимы сосудистых сплетений перемещаются уплощенные отростчатые клетки Кольмера. Клетки Кольмера имеют большое количество лизосом, которые позволяют им выполнять функцию макрофагов.

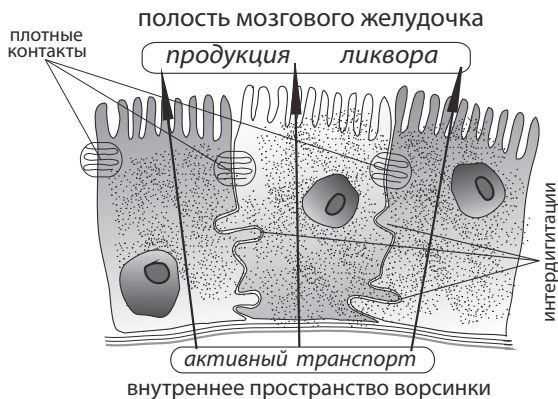


Рис. I-10 (9)

Апикальная поверхность клеток эпендимы сосудистых сплетений покрыта микроворсинками, увеличивающими поверхность, через которую происходит секреция ликвора. Эпендимциты, покрывающие поверхность сосудистых сплетений содержат большое количество митохондрий, развитый синтетический аппарат, многочисленные пузырьки и лизосомы. Цитоплазма эпендимцитов содержит развитую эргастоплазму и различные включения.

### Секреция ликвора

Секреция ликвора – это активный энергозатратный процесс. В основе лежит работа калий-натриевых насосов, которые перемещают натрий из клеток эпендимы сосудистых сплетений в пространство желудочков мозга. Вслед за натрием следуют ионы хлора, вода, и все остальные составляющие.

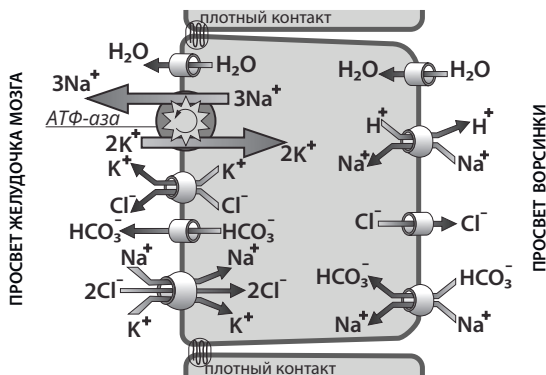


Рис. I-10 (10)

Для того чтобы системы первично- и вторично-активного транспорта работали, расходуется АТФ, но и пассивный транспорт тоже требует затрат энергии: во-первых, нужно синтезировать крупные белковые молекулы, которые встраиваются в клеточную мембрану и являются специфическими каналами для прохождения в клетку или из клетки определенных веществ, а кроме того, для обеспечения движения по каналам в клеточной мембране необходимо поддерживать градиенты концентраций, которые создаются работой клеточных насосов и требуют дополнительных затрат энергии. Поэтому в клетках эпендимы хориоидных сплетений содержится большое количество митохондрий. Эти клетки потребляют большое количество энергетических субстратов. Соответственно при значительном снижении доставки кислорода и глюкозы может меняться скорость ликворопродукции. Прохождение воды через клетки эпендимы, как через любую другую клеточную мембрану происходит через аквапорины (специальные каналы для прохождения воды).

Скорость секреции ликвора около 500 мл/сут, а емкость ликворной системы 150 мл. Равновесие между продукцией и реабсорбцией ликвора достигается за счет работы Пахионовых грануляций в средней и задней третях сагиттального синуса.

#### Состав ликвора и плазмы

вещество	Концентрация (mEq/Kg H <sub>2</sub> O)	
	плазма	ликвор
Na	150,0	147,0
R	4,63	2,86
Mg	1,61	2,23
Ca	4,70	2,28
Cl	99,0	113,0
Фосфаты неорганич.	4,70	3,40
Аминокислоты	2,62	0,72
Осмоляльность	289,0	289,0
pH	7,397	7,307
PCO <sub>2</sub> mmHg	41,1	50,5

### **Гемато-энцефалический барьер и метаболизм мозга**

Все позвоночные имеют гемато-энцефалический барьер и это определяет отличия в организации метаболизма мозга в сравнении с метаболизмом других тканей и органов. Главное отличие – это механизм доставки нутриентов. У всех остальных тканей клетки получают питание из окружающего пространства, для большинства клеток это интерстициальное пространство, а клетки эпителия тонкого кишечника и проксимального извитого канальца почек получают питание из химуса и фильтрата. Доставкой нутриентов и поддержанием нормального ионного состава интерстициальной жидкости вокруг нейронов заняты глиальные клетки и, в первую очередь астроциты. Астроциты через свои «лапки-щупальца» забирают все необходимое для жизни нейрона из мозговых капилляров и по специальным отросткам доставляют к телам нейронов.

По отношению к своей массе мозговая ткань потребляет огромное количество энергии. Мозг – это 2% от массы тела, но 20% минутного объема кровотока и 20% потребления кислорода. Значительная часть энергии расходуется на электрическую активность мозга. После каждого импульса-сигнала требуется восстановление потраченного мембранного потенциала, а это энергозатратная работа К-На насосов. По современным данным энерготраты мозга не очень сильно изменяются при активной работе по сравнению со средним уровнем в периоды покоя и отдыха. По данным позитронно-эмиссионной томографии и функциональной магнитно-резонансной томографии при интенсивной мыслительной работе удается выявлять максимально активированные зоны коры и зоны относительного покоя в зависимости от типа решаемых задач. Основным источником энергии для мозга является аэробный гликолиз. Важно помнить, что для утилизации глюкозы мозгу инсулин не нужен. В критических условиях, например при голодании мозг может использовать альтернативные источники энергии. Это прежде всего кетоны, лактат, ацетат, жирные кислоты средней длины (8–10 атомов углерода в цепи) и, возможно, некоторые аминокислоты.



## **I-11 Отек мозга или «Что позволено Юпитеру, – не позволено быку»**

Любой отек – это увеличение количества внесосудистой жидкости. Возможны два варианта или их сочетание:

1. Избыток жидкости в интерстициальном пространстве, и это наиболее частый вариант,
2. Набухание клеток, этот вариант может наблюдаться при ишемии, отравлениях и интоксикациях.

Возможно и сочетание двух вариантов. Избыток жидкости в интерстициальном пространстве – это наиболее физиологичное состояние и, наверное, любое активное сухопутное животное многократно проходит через эти состояния без ущерба для здоровья. Можно вспомнить верблюдов перед походом, жителей жарких степей и саванн, пришедших на водопой или нас во время долгого и приятного чаепития.

В определенных пределах любая ткань, кроме мозга может безопасно накапливать жидкость в интерстициальном пространстве. Мозг не может. Из-за того, что мозг в черепе. Ткань мозга может безнаказанно увеличить свой объем совсем-совсем немного, и то за счет вытеснения ликвора из ликворных пространств и некоторого сдавления сосудистой системы, в основном венозной части. В этом суть доктрины Монро-Кели.

Отек мозга – это угроза повышения внутричерепного давления или дислокации и вклинения вещества мозга. В обоих случаях нарушится капиллярный кровоток и произойдет гибель нейронов. Именно поэтому у мозга особое строение капилляров, гемато-энцефалический и гемато-ликворный барьеры.

По механизму формирования отека мозга можно выделить четыре типа. Очевидно, что в условиях болезни возможно сочетание нескольких механизмов:

- вазогенный
- цитотоксический
- интерстициальный
- осмотический.

У разных видов отека мозга отличаются скорость развития, локализация и методы лечения.

### **Вазогенный отек мозга**

Самый частый вариант отека мозга – это вазогенный отек. Причина – нарушение свойств гемато-энцефалического барьера, то есть повышение проницаемости мозговых капилляров. Как только через стенку капилляров во внеклеточное пространство выходят любые растворенные в плазме вещества, количество воды в интерстиции мозга увеличивается, а это недопустимо. Если в мозге взаимодействие системы капилляр-интенстиций становится таким же, как в других тканях организма – это угроза для жизни. Опасность зависит от количества поврежденных капилляров, или капилляров с возникшей проницаемостью для любых растворенных веществ. Вазогенный отек обычно более выражен в белом веществе головного мозга.

Гидростатический отек мозга – это один из вариантов вазогенного отека. Этот вариант отека мозга может наблюдаться при острой злокачественной артериальной гипертензии. Возникает в результате прямой передачи гидростатического давления на капилляры головного мозга. В основе патогенеза гипертензионной энцефалопатии лежит срыв ауторегуляции тонуса мозговых артериол и формирование вазогенного отека мозга. При эклампсии беременных в структуре смертности 40% составляет формирование гипертензионной энцефалопатии, приведшей к отеку мозга и нарушению мозгового кровообращения. В контексте данной книги обращаем Ваше внимание, что гидростатический отек мозга чаще всего развивается на фоне гиперволемии. В первую очередь это относится к эклампсии беременных. Гидростатический отек мозга может формироваться при нарушении венозного оттока в результате нейрохирургических операций или тромбоза крупных венозных

коллекторов. Наиболее опасными зонами в этом плане являются передняя треть сагиттального синуса, вена Галена и вена Лаббе.

Перитумарозный отек мозга тоже по механизму развития является вазогенным. Этот вариант отека наиболее характерен для быстро растущих глиальных опухолей. Быстрый рост опухоли создает потребность в васкуляризации вновь образуемой ткани. При этом выделяется особый белок «эндотелиальный фактор роста сосудов» (vascular endothelial growth factor или VEGF). Этот фактор в норме вырабатывается в ходе эмбриогенеза везде, где происходит рост тканей. У взрослых этот фактор в норме выделяется там, где восстанавливается кровоснабжение при заживлении ран, при увеличении мускулатуры у тренирующихся спортсменов и при формировании коллатерального кровообращения ишемизированных областей. Присутствие этого фактора, во-первых нарушает состояние плотных контактов между эндотелиальными клетками, а во вторых инициирует рост новых капилляров, не обладающих свойствами гемато-энцефалического барьера. Перитумарозный отек мозга – это единственный вариант отека мозга, при котором эффективность глюкокортикоидных гормонов считается доказанной. Рекомендуемый препарат – дексаметазон.

### **Цитотоксический отек**

Цитотоксический отек – это набухание клеток мозга. Причиной – «поломка» калий-натриевого насоса. Напомним – живая клетка непрерывно, днём и ночью выкачивает из себя ионы  $\text{Na}^+$ , а ионы  $\text{K}^+$  нагнетает внутрь, создавая градиент концентраций и электрическую разность потенциалов. Эти градиенты – основа работы вторично-активного транспорта в клетку и из клетки. Для электрически возбудимых клеток работа калий-натриевого насоса, иначе называемого  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATФ-азой}$ , является ещё и основой для генерации и передачи импульса. Разность потенциалов и градиент концентраций ионов калия и натрия по сторонам мембраны внутри и снаружи клетки – это необходимое условие для генерации импульса. Как только нарушается работа  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATФ-азы}$  в клетке начинают накапливаться ионы натрия и вместе с ними вода.

Каждое действие  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-АТФ-азы}$  по выбрасыванию из клетки трёх ионов натрия – это энергозатратный процесс превращения АТФ в АДФ. Для восполнения запасов АТФ постоянно требуется энергия. Поэтому основная причина цитотоксического отека это острый дефицит энергии, связанный с гипоксией или с ишемией клеток мозга. Дефицит энергии может возникнуть и при непрерывной генерации нервных импульсов во время эпилептического статуса. Цитотоксический отек локализуется в основном в сером веществе головного мозга. То есть там, где расположены тела нейронов – самых энергозависимых клеток. Следует помнить, что в норме у человека мозг берет на себя 20% минутного объема кровообращения и потребляет не менее 20% кислорода (от общего потребления организма). Метаболизм мозговой ткани высокий, а способность переживать гипоксию крайне низкая.

### **Интерстициальный отек**

Интерстициальный отек еще называют гидроцефальным, поскольку он развивается при гидроцефалии головного мозга. Выделяют два основных варианта гидроцефалии: арезорбтивная и окклюзионная. При арезорбтивной гидроцефалии нарушается всасывание ликвора в пахионовых грануляциях венозных синусов черепа. Для арезорбтивной гидроцефалии больше характерны хронические атрофические процессы в ткани мозга. При окклюзионной гидроцефалии возникает препятствие на пути ликвора в желудочковой системе. Чаще всего на уровне отверстий Монро, Сильвиева водопровода или отверстий Люшка и Мажанди. Препятствием может быть опухоль мозга, рубцовые поствоспалительные спайки, или тромбы при кровоизлияниях в желудочковую систему. Затруднение оттока приводит к местному или диффузному повышению давления ликвора. Под действием этого давления происходит усиленная фильтрация ликвора в ткань мозга, окружающую желудочки. Поэтому существует ещё одно название этого варианта отека мозга, – фильтрационный. При формировании высокого давления ликвора в желудочках мозга фильтрация ликвора через рыхлый слой эпен-

димы желудочков усиливается. При компьютерной томографии выявляется перевентрикулярное снижение плотности мозгового вещества.

### **Осмотический отек мозга**

В норме осмолярность ликвора и интерстициальной жидкости мозга не отличается от осмолярности плазмы. Когда происходит разведение плазмы и формируется гипонатриемия и осмолярность ликвора и интерстициальной жидкости мозга становится выше осмолярности плазмы, происходит перемещение воды из сосудов в ткань мозга. То есть развивается осмотический отек мозга. Такой патологический градиент осмолярностей может возникать за счет избыточного потребления воды или при развитии синдрома избыточной секреции АДГ (SIADH), в условиях гемодиализа или при быстром снижении уровня глюкозы при лечении гиперосмолярно-гипергликемического состояния.

Вот один из вариантов развития отека мозга и присоединения дополнительных патогенетических механизмов.

Сначала вследствие ишемии мозга возникает цитотоксический отек, первыми набухают преимущественно астроциты, расположенные вокруг капилляров, несколько позже нейроны. На фоне ишемии набухают также эндотелиальные клетки капилляров. Быстрое восстановление кровоснабжения может привести к регрессу этих изменений. Если ишемия продолжается, то из-за набухания астроцитов и эндотелиальных клеток просвет капилляров суживается настолько, что даже после восстановления кровоснабжения кровь не может поступать в капилляры. Формируются зоны ишемического некроза. Вслед за цитотоксическим отеком на фоне ишемии развивается вазогенный отек. Повышается проницаемость стенки капилляров. Это происходит в результате нарушения плотных контактов между клетками эндотелия. Чем дольше и тяжелее ишемия, тем сильнее отек. После восстановления кровотока проницаемость гематоэнцефалического барьера еще больше увеличивается и отек прогрессирует.

На фоне продолжающегося нарушения кровоснабжения развивается некроз. Глия и нейроны в большей степени подвержены некрозу по сравнению с эндотелием. По мере их гибели в межклеточном веществе мозга накапливаются осмотически активные вещества, что приводит к еще большему выходу воды из капилляров.

На 2–4-е сутки после инфаркта ишемический отек достигает максимума и регрессирует к концу второй недели. В зоне погибших клеток мозга развивается воспалительная реакция, включая фагоцитоз. В течение нескольких недель некротические массы рассасываются, а отек исчезает. Прогрессирующий отек может вызывать ишемию и, таким образом, увеличивать зону инфаркта.

### **Подходы к лечению отека мозга**

Прежде всего, важно понимание того, что наибольшую угрозу представляет не отек мозга сам по себе, а увеличение объема мозгового вещества, которое приведет к дислокации, вклинению и, в конечном счете, к нарушению кровоснабжения мозга, несовместимому с жизнью. Из этого следует, что главная задача не допустить дислокации и вклинения в тенториальное отверстие или в большое затылочное отверстие.

Не менее важным является учет фактора времени. Сегодня считается, что остановка кровообращения более чем на 6 минут может с высокой вероятностью приводить к гибели нейронов коры головного мозга. Поэтому при угрозе вклинения и/или критическом нарастании внутричерепной гипертензии врач должен действовать быстро и решительно.

С точки зрения доктрины Монро-Кели возможно два пути решения – это, во-первых, уменьшение объемов внутричерепных компонентов (мозг, ликвор, количество крови в сосудах), а во вторых увеличение пространства для отекающего мозга.

Наиболее понятны хирургические действия, – это дренирование ликворной системы и декомпрессионная трепанация черепа.

Действия врача интенсивиста – это:

1. Во всех вариантах предотвращение гипоксии мозга: вентиляция, оксигенация, нормализация гемодинамики

2. Во всех вариантах – устранение причин, нарушающих венозный отток из полости черепа, подъем головного конца кровати на 30° (если нет противопоказаний)
3. Использование факторов напрямую или косвенно снижающих метаболические потребности мозга:
  - устранение двигательного возбуждения и судорог
  - предупреждение и устранение болевых и ноцицептивных реакций
  - поддержание нормальной температуры тела
  - использование индуцированной гипотермии
4. При перитуморозном отеке применение глюкокортикоидных гормонов (дексаметазон)
5. Использование осмотически активных препаратов (маннитол, гипертонический раствор NaCl) эффективно и возможно, если у пациента концентрация Na не превышает 155 мосм/л и если нет синдрома длительной гипонатриемии.
6. Проведение гипервентиляции сегодня рекомендовано только как кратковременное действие, когда нужно выиграть время при транспортировке пациента или подготовке операционной для экстренной хирургии. Гипервентиляция не рекомендуется как профилактическое средство.

При лечении гипертензионного отека мозга, в том числе и у беременных с эклампсией первостепенной задачей является нормализация артериального давления и волемического статуса.

Важнейшим аспектом лечения отека мозга любой этиологии является мониторинг количества вводимой и выделяемой жидкости и анализ водно-электролитного статуса.

Недопустимо использование осмотически-активных препаратов в условиях гипернатриемии и гиперосмолярных синдромов.

Группу особого риска составляют пациенты с хронической гипонатриемией, поскольку быстрая коррекция концентрации натрия в крови может привести к миелинолизу и это повреждение может рассматриваться как ятрогения.

## I-12 Два типа фатального повреждения клеток при нарушениях осмолярности

Shrink (сморщивание) и swelling (набухание).

Осмотический стресс – это адаптация клетки к изменениям осмотического состояния окружающей среды. Острое осмотическое повреждение – это критическое изменение объема приводящее к гибели клетки в условиях осмотического воздействия.

**Сохранение объема и внутренней структурной организации клетки – необходимое условие жизни**

В главе I-9 мы рассмотрели, как клетка адаптируется к изменениям осмолярности окружающей среды. Обязательным условием выживания клетки является сохранение объема и внутренней структурной организации.

В первой части, в главе I-3 мы вспоминали опыт из курса физиологии, когда взвесь эритроцитов помещают в изотонический раствор, в дистиллированную воду и в гипертонический раствор, после чего рассматривают результаты опыта под микроскопом. В дистиллированной воде эритроциты быстро набухают и лопаются, а в рассоле сморщиваются. И «сморщивание» и набухание – это гибель вследствие осмотического повреждения клетки. До тех пор пока клетка не погибла можно говорить об осмотическом стрессе.

Для того чтобы выжить в условиях осмотического стресса клетка использует два механизма ответа. Немедленный ответ – это перемещение электролитов через мембрану. Отсроченный ответ – это перемещение через мембрану органических осмолитов и изменение скорости их синтеза. Для немедленного ответа у клетки все готово. Более того непрерывный управляемый активный и пассивный транспорт электролитов – это основа жизнедеятельности клеток. При изменении осмолярности внешней среды для



немедленного ответа ничего специально включать не требуется, уже все работает. Просто изменяются настройки и регулировки транспортных систем и каналов клеточной мембраны.

При каких условиях клетка не успевает адаптироваться к изменениям осмолярности внешней среды?

Во-первых, клетка не успевает адаптироваться к быстрым изменениям осмолярности, если эти изменения значительные. То есть, изменение больше 15–20 мосм/л одномоментно. Но понятно, что эта цифра (15–20 мосм/л) условная, поскольку получена *in vitro*. Реальный живой организм, даже у небольшого лабораторного животного обладает инерцией гомеостаза и активно противодействует водно-электролитным нарушениям. Поэтому переносить экспериментальный результат в клиническую практику не вполне корректно.

Вторая причина, по которой клетка оказывается не в силах адаптироваться к осмотическому стрессу – это недостаток энергии. Именно поэтому наиболее тяжелые осмотические повреждения клеток описаны у истощенных пациентов, у хронических алкоголиков и в раннем послеоперационном периоде при трансплантации печени. Не менее опасно сочетание грубых осмотических нарушений внеклеточной среды с гипоксией и нарушением перфузии тканей и микроциркуляции при шоке любой этиологии.

Если клетки погибают в гипоосмолярной среде, при гистологическом исследовании ткани выявляется отек-набухание (клетки увеличены в размерах). Очень похоже на цитотоксический отек, развивающийся при гипоксии или ишемии ткани. Этот вариант осмотического отека некоторые исследователи не отделяют от цитотоксического. Основанием для такого объединения служит то, что при обоих вариантах клеточные насосы оказываются не в состоянии удалить из клетки избыток электролитов. Для клинициста различие принципиально, поскольку различны лечебные действия. В одном случае успех определяет нормализация доставки клеткам кислорода и энергетических субстратов, а во втором нормализация осмолярности интерстициальной

жидкости. Все вышесказанное относится к острым, быстроразвивающимся клиническим ситуациям.

Если речь идет о хроническом изменении осмолярности внеклеточной жидкости и клетки адаптировались к новому уровню осмолярности за счет накопления органических осмолитов (при гиперосмолярности окружающей среды) или выведения органических осмолитов из клетки (при гипоосмолярности окружающей среды), быстрая нормализация осмолярности внеклеточной жидкости окажется новым осмотическим стрессом и, возможно, с фатальным результатом.

Для того чтобы произошло осмотически-обусловленное набухание клетки, определяющее значение имеет градиент осмолярностей по сторонам клеточной мембраны. Если клетки долго существовали в условиях хронической гиперосмолярности и произойдет быстрая нормализация внешней среды, ответом будет отек-набухание клеток – *swelling*. Это случится потому, что в клетке накоплено большое количество органических осмолитов, которые она не может быстро удалить из цитоплазмы.

Теперь поговорим о резком осмотически-обусловленном уменьшении объема клетки или о сморщивании (*shrink*). Механизм такой: клетка в гиперосмолярной среде оказывается не в состоянии закачать в себя извне осмотически активные вещества, теряет воду, сморщивается и погибает. И здесь тоже, как и в случае с набуханием, определяющее значение имеет градиент осмолярностей по сторонам клеточной мембраны. В современной литературе представлено большое количество клинических наблюдений понтинного миелинолиза и осмотического демиелинизирующего синдрома, развивающегося при неоправданно быстрой коррекции хронической гипонатриемии. Но есть и ряд публикаций о клинических наблюдениях, когда аналогичные повреждения мозга формировались при остром развитии тяжелой гипернатриемии  $Na > 170$  мосл/л при исходно нормальной осмолярности и концентрации  $Na$  плазмы.

Таким образом: сегодня выделяют два типа осмотического стресса и осмотического повреждения клеток – сморщивание (shrink) и набухание (swelling).

Главной повреждающей силой для клеток является осмотическое давление, а величина этого давления, – это следствие градиента осмотических концентраций по сторонам клеточной мембраны. Именно поэтому с позиций сохранения и поддержания объема и структуры клетки при коррекции осмотических нарушений важно не быстро привести осмотическое состояние внеклеточной жидкости к состоянию среднестатистической физиологической нормы, а ликвидировать повреждающий градиент осмотических концентраций, таким образом, снижая осмотическое давление на стенку клетки.

### **Из этого следует:**

При острых нарушениях осмолярности, чтобы защитить клетки от повреждения следует быстро вернуться к исходному уровню осмолярности внеклеточной жидкости.

При хронических сдвигах осмолярности, когда произошла адаптация цитоплазмы клеток к новым условиям, темп нормализации осмолярности внеклеточной жидкости должен давать клеткам достаточно времени, чтобы они успевали приспособиться к новым условиям.

## **I-13 Понтинный миелинолиз и осмотический демиелинизирующий синдром**

Термин «осмотический демиелинизирующий синдром» (ОДС) используется для описания повреждения мозга за счет осмотического градиента приводящего к сморщиванию клеток (shrink), за счет вытягивания воды из клеток. В современной научной литературе используется обобщающее понятие osmotic demyelination syndromes, включающее в себя понтинный миелинолиз (central pontine myelinolysis СРМ) и экстрапонтинный миелинолиз (extrapontine myelinolysis ЕРМ). Такое разделение на разные синдромы по локализации процесса связано с историей изучения данной проблемы. Термин «центральный миелинолиз моста» был впервые сформулирован в 1959 году (Adams et al), описавших миелинолиз в основании моста ствола головного мозга. Позднее, когда Endo Y et al (1981) и Chalea J et al (1999) продемонстрировали, что миелинолиз может захватывать покрышку, таламус и скорлупу появились термины экстрапонтинный миелинолиз и осмотический демиелинизирующий синдром. В этой главе использованы аббревиатуры ОДС, СРМ и ЕРМ.

### **Патофизиология процесса**

Наибольшее количество литературных данных касается клинических наблюдений, связанных с осмотическим повреждением в области вентральных отделов моста (понтинный миелинолиз СРМ). При развитии осмотических нарушений возможен и экстрапонтинный миелинолиз при интактности моста. Однотипные повреждения структур мозга могут быть изолированными или сочетанными. Концепция «потери осмолей» клетками головного мозга описывает двухфазный ответ на снижение осмолярности плазмы – быстрый и отсроченный. Целью этого ответа является поддержание изоосмолярности вне- и внутриклеточной жидкости. Быстрый ответ заключается в выходе электролитов

из внутриклеточной жидкости в межклеточное пространство. Он «работает» в течение нескольких часов. Если сохраняется гипоосмолярность интерстициальной жидкости, то из клетки начинают выходить органические осмотически активные соединения: фосфокреатин, креатин, мио-инозитол, глицерофосфорилхолин, таурин, глутамат, глутамин и бетаин. Эти вещества носят общее название «органические осмолиты».

Синдром миелинолиза развивается при быстрой нормализации осмолярности после длительно существовавшей глубокой гипонатриемии. Приспосабливаясь к существованию в условиях гипонатриемии, клетка удаляет из цитоплазмы органические осмолиты и прекращает их синтез. Затем быстрая нормализация осмолярности внеклеточной жидкости создает такой градиент осмотических концентраций, к которому клетка не успевает адаптироваться, теряет воду и сморщивается. Клетка, адаптированная к существованию в гипоосмолярной среде, оказывается «беззащитна» при быстрой нормализации осмолярности из-за малого количества органических осмолитов в цитоплазме. Осмотическое повреждение клеток по типу сморщивания (shrink) возможно и при исходно нормальной осмолярности внеклеточной жидкости. Условием формирования такого повреждения является быстрое развитие гипернатриемии  $Na > 170$  ммоль/л. Механизм сморщивания клеток тот же, что и при неоправданно быстрой коррекции хронической гипонатриемии. Клетку повреждает и сморщивает осмотическое давление, возникающее на фоне градиента осмолярностей по сторонам клеточной мембраны. Особенностью является то, что клетка, исходно находившаяся в условиях осмотической нормы, имеет в цитоплазме значительное количество органических осмолитов и нормальный темп синтеза осмотически активных молекул. Поэтому такая клетка более устойчива к повреждающему действию гиперосмолярной среды.

Устойчивость разных зон мозга к осмотическому стрессу различная. Наиболее подвержены осмотическому повреждению сложно организованные области центральной нервной системы.

Это участки, где нейронная сеть наиболее сложная, морфологически это «пестрые участки», поскольку в этих зонах чередуются участки серого и белого вещества. Здесь миелизированные волокна аксонов находятся между телами нейронов. Это области, где скопления нейронов именуемые «ядрами» (участки серого вещества) протягивают аксоны (участки белого вещества) к соседним ядрам (участки серого вещества). Эти зоны в анатомии и физиологии называют ядрами подкорки и ствола головного мозга.

Приводим названия анатомических образований мозга, где может развиваться миелолиз по мере снижения частоты встречаемости.

Мост	Pons
Мозжечок	Cerebellum
Летеральное коленчатое тело	Corpus geniculatus lateralis
Наружная капсула	Capsula externa
Крайняя капсула	Capsula extrema
Гиппокамп	Hippocampus
Скорлупа	Putamen
Кора/подкорка мозга	Cortex/subcortex
Таламус	Thalamus
Хвостатое ядро	Nucleus caudatus
Менее 10% осмотических повреждений	
Ограда	Claustrum
Внутренняя капсула	Capsula interna
Средний мозг	Mesencephalon
Внутренняя мозговая пластинка (таламуса)	Laminae medullaris thalami
Сосцевидное тело	Corpora mamillare
Продолговатый мозг	Medulla oblongata

Мост делят на основание моста (*basis pontis*) и покрывку моста (*tegmentum*). Понтинный миелинолиз первично и преимущественно поражает основание моста, распространяясь к покрывке. Процесс распространяется от средней линии базальной поверхности по направлению к покрывке моста как «языки пламени» в прилежащие структуры моста. Повреждение может распространяться вверх, к среднему мозгу и, значительно реже к продолговатому мозгу. При обширных повреждениях описаны симметричные повреждения пирамид, начиная от места выхода тройничного нерва. Центр зоны повреждения находится на равном удалении от ликворных пространств ствола мозга (субарахноидальные пространства и полость IV желудочка). Считается, что эта зона ствола мозга (мост) наиболее подвержена миелинолизу потому, что здесь максимальное «перемешивание» элементов серого и белого вещества. Все остальные зоны мозга, подверженные миелинолизу (ядра подкорки) также имеют подобную «пеструю» структуру. Наиболее подвержены осмотическому повреждению олигодендроциты, образующие обширную сеть волокон, в которую также включены нейроны моста, коры мозга, таламуса, скорлупы, наружного коленчатого тела и других подкорковых структур. При осмотическом демиелизирующем синдроме гистологическое исследование выявляет в первую очередь дегенерацию и гибель олигодендроцитов и сохранность аксонов. Характерной особенностью всех вариантов осмотического миелинолиза является симметричность поражения подкорковых и стволовых структур. Авторы, описавшие СРМ впервые, Adams, Victor и Mancall сделали акцент на повреждении базальных отделов ствола, чтобы увязать наиболее частые клинические проявления (тетрасиндром) с морфологией повреждения. Отказ от термина «демиелинизация» в пользу «миелинолиза» был сделан для того, чтобы не возникало смешения демиелинизирующих заболеваний воспалительного генеза (таких как рассеянный склероз) с осмотическим повреждением мозга. Несколько позже появился термин «осмотическая демиелинизация» также противопоставленный воспалительным и иммунным повреждениям мозга.

## Динамика клинической симптоматики ОДС зависит от фазы процесса

Выделяют два основных клинических сценария, приводящих к развитию осмотического демиелинизирующего синдрома.

В первом варианте вначале формируется **хроническая** (более 24 часов), выраженная гипонатриемия ( $\text{Na}$  в плазме  $< 120$  ммоль/л). Следует понимать, что **хроническая**, гипонатриемия – это длительность более 24 часов, условно и клетка может потерять органические осмолиты раньше. Затем, когда выполняется неоправданно быстрая коррекция гипонатриемии (ятрогенная) начинает формироваться осмотическое повреждение клеток мозга (рекомендованный темп коррекции не быстрее 8 ммоль/л в сутки). При этом в течение первых двух суток может наблюдаться некоторое улучшение самочувствия, а затем отмечаются клинические проявления стойких стволовых и подкорковых поражений с возможным угнетением сознания вплоть, до коматозного.

Второй вариант сценария – это быстрый переход (в течение суток или быстрее) из состояния нормальной осмолярности плазмы и нормальной концентрации  $\text{Na}$  к состоянию выраженной гипернатриемии ( $\text{Na} > 170$  ммоль/л). Для второго варианта характерно прогрессирующее нарастание угнетения сознания вплоть до комы.

### Клинические проявления и диагностика

При развитии осмотического демиелинизирующего синдрома на фоне гипонатриемии выделяют три этапа.

1. Период формирования хронической гипонатриемии характеризуется общей слабостью, вялостью и сомнолентностью. Довольно часто в этот период наблюдается тошнота и рвота. Понижение уровня  $\text{Na}$  в плазме ниже 110 ммоль/л приводит к формированию коматозного состояния и клонико-тонических судорог.
2. Второй этап связан с неоправданно быстрой коррекцией гипонатриемии, когда темп превышает 10 ммоль/л в сутки. Нередко после нормализации осмолярности плазмы наблюдается период временного улучшения состояния, повышается уро-



вень бодрствования и активности пациента, но длительность этого периода не превышает 48 часов.

3. Третий период начинается обычно не позднее 48 часов после быстрой нормализации осмолярности и концентрации Na в плазме крови. У пациента наблюдается нарастание стволовой и подкорковой симптоматики в сочетании с угнетением сознания вплоть до комы.

Добиться регресса неврологических нарушений удастся не всегда и, как правило, не в полной мере, а смертность при ОДС в раннем периоде (первые 14 суток) достигает 50%.

При формировании осмотического повреждения мозга на фоне остро развившейся выраженной гипернатриемии ( $\text{Na} > 170$  ммоль/л) наблюдается быстро прогрессирующее угнетение сознания и нарастание подкорковой симптоматики без какой-либо этапности.

Клиническими проявлениями ОДС являются: псевдобульбарный синдром (расстройства глотания), парез лицевой мускулатуры, тетрапарез. Слабость мускулатуры при тетрасиндроме может быть больше выражена в верхних конечностях, и также может выявляться асимметрия по типу гемисиндрома. Классический СРМ протекает без выраженных глазодвигательных нарушений. Однако при распространении миелолиза более дорсально к крышке моста развиваются нарушение конвергенции, нистагм, парез отводящего нерва, миоз. При тяжелом течении СРМ может проявляться «locked-in» синдромом. ОДС может проявляться изолированными нарушениями поведения, эмоциональной лабильностью. Психомоторное беспокойство и кататония могут являться единственными проявлениями ОДС.

**Характерной особенностью ОДС при быстрой коррекции хронической гипонатриемии является наличие «светлого промежутка»**

В этом главное коварство заболевания. Когда после коррекции выраженной гипоосмии с помощью натрий-содержащих, гипертонических растворов сразу восстанавливается бодрствование

и сознание пациента, и сохраняется только головная боль и тошнота, у клинициста может сформироваться ложное ощущение, что успех достигнут и основные трудности позади. Но затем в течение нескольких суток развиваются генерализованные судорожные припадки и вновь формируется коматозное состояние, которое может сохраняться в течение длительного времени. Поэтому в условиях дефицита или отсутствия данных о сроках и длительности гипонатриемии рекомендовано лечить пациента также как с хронической гипонатриемией. Коррекцию гипонатриемии следует проводить под строгим контролем концентрации Na в плазме, чтобы не превысить целевой темп нормализации – не более 8 ммоль/л в сутки.

### **Диагностика ОДС**

Диагноз осмотического миелинолиза является гистологическим. Клиницист при диагностике опирается на анамнез, клинические проявления, лабораторные данные и результаты инструментальных исследований. Важнейшую роль в постановке диагноза и оценке риска развития ОДС играет выявление, оценка длительности и динамики водно-электролитных нарушений. Результаты исследования с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ) высоко информативны и позволяют визуализировать очаги повреждения в головном мозге. Основным недостатком МРТ является некоторое запаздывание. Нередко в период формирования и первичной манифестации клинических проявлений МРТ-картина ещё малоинформативна и становится отчетливой, когда катастрофа уже состоялась.

При МРТ-исследовании выявляются симметричные, овальной формы очаги в больших полушариях мозга и повреждения в виде трезубца или бабочки в мосте, потому что преимущественно вовлекаются поперечные пучки моста, а вертикальные остаются интактны. Эти очаги имеют гипоинтенсивный сигнал в T1-режиме в острой стадии заболевания, а затем, в подострой стадии очаги становятся гиперинтенсивными и отчетливо верифицируются в T2-режиме. Очаги выявляются без контрастного усиления. Очаги

повреждения, выявляемые при МРТ, могут появиться спустя дни и даже недели после появления клинической симптоматики, а регрессировать спустя месяцы. Накопление контраста в очагах повреждения может наблюдаться в течение первых 4 недель после начала клинических проявлений ОДС. Прогностическая ценность МРТ незначительна, поскольку в настоящее время не установлено четкой корреляции между МРТ-картиной и исходами заболевания. Перспективным для ранней инструментальной диагностики считается метод диффузно взвешенной МРТ (diffusion weighted imaging DWI), позволяющей выявлять очаги, неопределяемые в T2-режиме в ранние сроки заболевания.

Исследование вызванных акустических потенциалов сегодня используется как дополнительный метод для оценки функционального состояния стволовых структур. КТ-исследование головного мозга малоинформативно при миелолизе, но все-таки, нередко позволяет выявить уже сформировавшиеся очаги поражения.

**Диагноз ОДС ставится на основе оценки длительности  
и динамики водно-электролитных нарушений**

### **Заболевания ассоциированные с ОДС (СРМ/ЕРМ)**

Первые описания СРМ/ЕРМ были сделаны у алкоголиков с дефицитом питания. Поскольку для формирования синдрома СРМ/ЕРМ нужно чтобы произошли очень значительные сдвиги осмолярности внеклеточной жидкости, СРМ/ЕРМ в обычной клинической практике наблюдается редко. Несмотря на то, что гипонатриемия – это часто встречаемое в клинической практике электролитное нарушение, – количество клинических ситуаций, приводящее к осмотическим повреждениям ЦНС ограничено. Связь с хроническим алкоголизмом была указана при первом описании данного синдрома и по данным современных публикаций выявление СРМ/ЕРМ достигает 40% в клинике данного заболевания. Авторы, описавшие синдром СРМ/ЕРМ указывали на морфологическую схожесть с другим осложнением алкоголизма – это

демиелинизация в структурах мозолистого тела по автору «заболевание Marchiafava-Bignami».

СРМ – известное осложнение при пересадке печени, но по данным литературы, составляет менее 2% от всех неврологических осложнений при данном хирургическом вмешательстве.

Формирования синдрома осмотической демиелинизации не бывает у пациентов, которым проводится диализ в связи с хронической почечной недостаточностью. Установлено, что высокие концентрации мочевины в организме оказывают протективное действие на клетки в условиях осмотического стресса. Наиболее вероятный механизм таков. В норме мочевина в организме животного не является осмотически-активным веществом. Это связано с тем, что практически во всех клеточных мембранах есть белки-переносчики, которые обеспечивают быстрое прохождение мочевины через мембрану в любом направлении и выравнивание концентраций. (Если концентрации по обе стороны мембраны равны, – это вещество в осмосе не участвует.) Но возможно, в момент критического осмотического стресса возникает временное угнетение работы белков-переносчиков мочевины. Это приводит к тому, что мочевина начинает работать, как осмотически-активное вещество и защищает клетку от фатального «сморщивания».

Даже при тяжелых формах сахарного диабета при быстрых и весьма значительных сдвигах осмотических градиентов в организме осмотический демиелинизирующий синдром не возникает. Здесь объяснение в том, что клетки мозга осуществляют транспорт глюкозы без участия инсулина.

Приводим заболевания и патологические состояния, при которых, по данным литературы, тяжелые осмотические повреждения ЦНС наблюдаются наиболее часто:

- Алкоголизм
- Голодание, истощение, кахексия
- Длительное неконтролируемое использование диуретиков
- Ранний послеоперационный период при пересадке печени
- Психогенная полидипсия

- Состояния после урологических/гинекологических операций
- Ожоги с поражением больших поверхностей
- Нейрохирургия опухолей диэнцефальной области и гипофиза
- (возможны гипернатриемические состояния при формировании центрального несахарного диабета и гипонатриемические состояния при разных вариантах полигормональной недостаточности)
- Онкологические, сосудистые и травматические поражения ЦНС с поражением диэнцефальной области.

### **Исходы ОДС и прогноз заболевания**

Смертность при ОДС достигает 50% в течение первых двух недель и 90% в течение 6 месяцев. У большинства выживших больных сохраняются грубые неврологические расстройства. Наихудший прогноз у пациентов с развитием ОДС после трансплантации печени.

### **Профилактика и лечение ОДС**

Успех лечения ОДС определяется методами мониторинга водно-электролитных нарушений и их своевременной коррекцией. Наиболее опасны глубокая хроническая гипонатриемия и выраженная острая гипернатриемия. Жизненно важно чтобы темп коррекции хронической гипонатриемии не превышал 8 ммоль/л в сутки. Острую гипернатриемию с уровня > 170 мосм/л до уровня 155 мосм/л следует проводить быстро.

Если темп коррекции хронической гипонатриемии превысил 8 мосм/л в сутки, то следует использовать гипотоничные растворы. (Говоря военным языком: «Чтобы не повредить, нужно немного отступить назад») Без риска повреждения мозга можно снижать уровень натрия до тех минимальных значений, которые были зафиксированы у этого пациента. Риск развития миелолиза крайне высок, если уровень натрия повышается более, чем на 10–15 ммоль/л в сутки. При остро развившейся гипонатриемии максимальный темп её коррекции составляет 1 ммоль/л в час. Если у пациента верифицирована острая гипонатриемия, как например,

у спортсменов-марафонцев или у молодых людей после употребления «экстази» и развития водной интоксикации, коррекцию следует проводить быстро, учитывая высокую вероятность развития отека легких и отека мозга. Хроническую гипонатриемию следует купировать медленно, давая клеткам время на восстановление в цитоплазме должного количества органических осмолитов. Чтобы не возникало путаницы следует запомнить: острые нарушения водно-электролитного гомеостаза следует купировать быстро, а хронические медленно. Логическим ключом к запоминанию этого положения является то, что и накопление органических осмолитов в цитоплазме и их удаление – это процесс длительный.

**Необходимое условие профилактики и лечения ОДС – мониторинг водно-электролитного состояния крови**

Лечить развившийся синдром осмотического повреждения ЦНС крайне сложно и терапия сводится к замещению утраченных функций (ИВЛ, протекция дыхательных путей от аспирации и поддержка стабильной гемодинамики), коррекции нарушений гомеостаза, адекватной нутритивной поддержке и реабилитационным мероприятиям. В современной литературе есть сообщения о хорошем восстановлении утраченных функций после перенесенного ОДС.

**Острые нарушения водно-электролитного гомеостаза следует купировать быстро, а хронические медленно**

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

---

- 1. Гайтон А.К., Холл Дж.Э.**  
Медицинская физиология Москва  
«Логосфера» 2008
- 2. Кадашев Б.А., Владимирова В.П.**  
Гипоталамо-гипофизарные нарушения  
при краниофарингиомах. В книге  
«Нейроэндокринология», Ярославль,  
«ДИА-пресс», 1999, 308.
- 3. Петеркова В.А, Алексеева Р.М.,  
Безлепкина О.В.,** и др. Детская эндокри-  
нология. //В кн. «Алгоритм диагностики и  
лечения болезней эндокринной системы».  
Под. ред. Дедова И.И.-М.-1995.
- 4. Савин И.А.**  
Интенсивная терапия осложненного  
течения послеоперационного периода  
у детей с опухолями головного мозга.  
Диссертация на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук. Москва. 2007.
- 5. Фадеев В.В.**  
III всероссийская научно-практическая  
конференция: Актуальные проблемы  
нейроэндокринологии 2003г., стр113-116
- 6. Шмидт Р., Тевс Г.**  
Физиология человека Москва «Мир» 2005
- 7. Adrogué HJ, Madias NE.** Hyponatremia  
N Engl J Med 2000 №20; V 342: 1493-1499
- 8. Adrogué HJ, Madias NE.** Hyponatremia N  
Engl J Med 2000 №21; V 342: 1581-1589
- 9. Agha A, Rogers B, Mylotte D, Taleb  
F, Tormey W, Phillips J, Thompson CJ.**  
Neuroendocrine dysfunction in the acute  
phase of traumatic brain injury. Clin Endocrinol  
(Oxf). 2004 May;60(5):584-91.
- 10. Aimaretti G, Ghigo E.** Traumatic  
brain injury and hypopituitarism.  
ScientificWorldJournal. 2005 Sep  
15;5:777- 81
- 11. Antunes-Rodrigues J. , de Castro M.,  
Elias L. L. K., Valenc,a M.M., M. McCann S.**  
Neuroendocrine Control of Body Fluid  
Metabolism. Physiol Rev 84: 169–208, 2004
- 12. Ariefi AI:** Hyponatremia, convulsions,  
respiratory arrest and permanent brain  
damage after elective surgery in healthy  
women. N.Engl J Med 314:1529-35, 1986.
- 13. Ayus JC, Krothapalli RK, Ariefi AI:**  
Treatment of symptomatic hyponatremia and  
its relation to brain damage. N.Engl J Med  
317:1190-5, 1987.
- 14. Barquist E, Kitton O.** Adrenal  
insufficiency in the surgical intensive care unit  
patient. J Trauma 1997;42:27-31.
- 15. Bederson JB,** et al.,  
Guidelines for the Management of  
Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage  
Stroke 2009;40;994-1025;
- 16. Behan LA, Phillips J, Thompson CJ,  
Agha A.** Neuroendocrine disorders after  
traumatic brain injury. J Neurol Neurosurg  
Psychiatry. 2008 Jul; 79(7): 753-9. doi:  
10.1136/jnnp.2007.132837
- 17. Brody MJ, and Johnson AK.**  
Role of the anteroventral third ventricle  
region in fluid and electrolyte balance, arterial  
pressure regulation, and hypertension. In:  
Frontiers in Neuroendocrinology, edited by  
Martini L, and Ganong WF. New York: Raven,  
1980, p. 249-292.
- 18. Choux M., G.Lena, L.Genitory.**  
Craniopharyngioma in Children: Surgical  
Consideration. In: Craniopharyngioma.  
Surgical Treatment. Giovanni Broggi (Ed).  
Springer-VerlagItalya, Milano 1995.
- 19. De Sanctis V, Sprocati M,  
Govoni MR, Raiola G.** Assessment of  
traumatic brain injury and anterior pituitary  
dysfunction in adolescents Georgian Med  
News. 2008 Mar;(156):18-23.
- 20. DeVile CJ, Grant DB,** et al.  
Management of child craniopharyngioma: can

the morbidity of radical surgery be predicted? *J Neurosurg* 85: 73 – 81, 1996.

**21. Dooling E, Winkelman C.**

Hyponatremia in the patient with subarachnoid hemorrhage. *J Neurosci Nurs*. 2004 Jun;36(3):130-5

**22. Greenberg MS.** Handbook of Neurosurgery. 6-th edition, Thieme, New York, pp 1013, 2006.

**23. Giuliani C , Peri A** Effects of Hyponatremia on the Brain *J. Clin. Med.* 2014, 3,1163-1177;

**24. Halperin M. L. and Goldstein M. B.**

Fluid, Electrolyte and Acid-Base Physiology: A Problem-Based Approach, 4ed 2010 «Saunders ELSEVIER»

**25. Harrigan MR:** Cerebral salt wasting syndrome: A review. *Neurosurgery* 38:152-60, 1996

**26. Hasan D, Wijdicks EF, Vermeulen M.**

Hyponatremia is associated with cerebral ischemia in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Ann Neurol*. 1990 Jan;27(1):106-8.

**27. Hoffman HJ, De Silva M, Humphreys RP, Drake JM, Smith ML, Blaser SI.**

Aggressive surgical management of craniopharyngiomas in children. *J Neurosurg*. 1992 Jan;76(1): 47-52.

**28. Honegger J, Buchfelder M,**

**Fahlbusch R.** Surgical treatment of craniopharyngiomas: endocrinological results. *J Neurosurg*. 1999 Feb;90(2):251-7.

**29. Kreitschmann-Andermahr I, Hoff C, Saller B, Niggemeier S, Pruemper S,**

**Hütter BO, Rohde V, Gressner A, Matern S, Gilsbach JM.** Prevalence of pituitary deficiency in patients after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004 Oct;89 (10):4986-92.

**30. Lancken P.N., Manaker S.**

Intensive Care Unit Manual 2ed 2013 «Elsevier»

**31. Martin PJ, Young CA** Central pontine myelinolysis: clinical and MRI correlates *Postgrad Med J* 1995; 71: 430-442

**32. Martin RJ** Central Pontine and Extrapontine myelinolysis: The Osmotic Demyelination syndromes *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75( Suppl III): iii2–iii28.

**33. McManus ML, Churchwell KB, Strange K.** Regulation of Cell Volume in Health and Disease *N Engl J Med* 1995 №19; V 333: 1260-1266

**34. Powner DJ, Boccalandro C, Alp MS, Vollmer DG.** Endocrine failure after traumatic brain injury in adults. *Neurocrit Care*. 2006;5(1):61-70.

**35. Qureshi AI, Suri MF, Sung GY, Straw RN, Yahia AM, Saad M, Guterman LR, Hopkins LN.** Prognostic significance of hypernatremia and hyponatremia among patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*. 2002 Apr;50 (4): 749-55; discussion 755-6.

**36. Sayama T, Inamura T, Matsushima T, Inoha S, Inoue T, Fukui M.** High incidence of hyponatremia in patients with ruptured anterior communicating artery aneurysms. *Neurol Res*. 2000 Mar; 22 (2): 151-5

**37. Schneider HJ, Kreitschmann-Andermahr I, Ghigo E, Stalla GK, Agha A.** Hypothalamopituitary dysfunction following traumatic brain injury and aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review. *JAMA*. 2007 Sep 26;298(12):1429- 38

**38. Shimoda M, Yamada S, Yamamoto I, Tsugane R, Sato O.**

Atrial natriuretic polypeptide in patients with subarachnoid haemorrhage due to aneurysmal rupture. Correlation to hyponatremia. *Acta Neurochir (Wien)*. 1989; 97 (1-2): 53-61.

**39. Simon E.E.** Hyponatremia: Evaluation and Treatment Springer New York; 2013



- 40. Strange K.** Cellular volume homeostasis. *Adv Physiol Educ* 28: 155–159, 2004
- 41. Timbonnier M:** Antidiuretic hormone: regulation, disorders, and clinical evaluation. In *neuroendocrinology*, Barrow DL and Selman W, (eds.) Concepts in neurosurgery. Williams and Wilkins, Baltimore, 1992, Vol. 5: pp 19-30.
- 42. The Blood-Brain and Other Neural Barriers Reviews and Protocols** Edited by Sukriti Nag Springer-Humana press 2011
- 43. Verbalis JG, Robinson AG, Moses AM:** Postoperative and post-traumatic diabetes insipidus. *Front Horm Res* 13:247-65, 1985
- 44. Vingerhoets F, de Tribolet N.** Hyponatremia hypo-osmolality in neurosurgical patients. «Appropriate secretion of ADH» and «cerebral salt wasting syndrome». *Acta Neurochir (Wien)*. 1988; 91(1-2):50-4.
- 45. Zygun DA.** Sodium and brain injury: do we know what we are doing? *Crit Care*. 2009; 13 (5): 184. doi: 10.1186/cc8014. Epub 2009 Sep 3.
- 46. Wolfson A.B.** «Endocrine and metabolic emergencies», Churchill Livingstone, 1990, p.174-175.
- 47. Wijdicks EF, Vermeulen M, ten Haaf JA, Hijdra A, Bakker WH, van Gijn J.** Volume depletion and natriuresis in patients with a ruptured intracranial aneurysm. *Ann Neurol*. 1985 Aug;18 (2): 211-6.
- 48. Wijdicks EF, Ropper AH, Hunnicutt EJ, Richardson GS, Nathanson JA.** Atrial natriuretic factor and salt wasting after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 1991 Dec; 22(12):1519-24.
- 49. Wijdicks EF, Schievink WI, Burnett JC Jr.** Natriuretic peptide system and endothelin in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. 1997 Aug;87(2):275-80.
- 50. Zheng W., Chodobski A.** *The Blood–Cerebrospinal Fluid Barrier* «Taylor & Francis Group» 2005

# Часть вторая II

Внутричерепное пространство,  
объёмы мозга, ликвора и крови  
в норме и при патологии.

Внутричерепное давление.

Внутричерепной комплайнс.

Перфузионное давление

## II-1 Доктрина Монро-Келли

### Суммарный объем внутричерепных компонентов – константа

**Череп – особенное место.** В черепе всё не так, как в остальном организме. Прежде всего – ограниченный объем. Мозг находится в черепе, а череп – это крепкий корпус неизменного объема. Это накладывает жесткие ограничения на изменения объема самого мозга. Любой другой орган может задерживать значительное количество жидкости в интерстиции и сохранять жизнеспособность до тех пор, пока давление в интерстиции не достигнет величины давления в капиллярах этого органа. Дальше микроциркуляция остановится и начнется гибель клеток, что бывает очень редко. У мозга очень мало места для изменения объема.

Доктрина Монро-Келли гласит:

1. Все внутричерепные компоненты заключены в ригидном костном образовании **неизменного объёма** – полости черепа;
2. Поэтому **суммарный объём** внутричерепных компонентов (кровь, ликвор и мозговое вещество) остается **постоянным**;
3. При появлении дополнительного объемного компонента (опухоль, гематома, отек) объём исходных компонентов (кровь, ликвор и мозговое вещество) уменьшается;
4. При изменении объема любого из названных трех компонентов (кровь, ликвор и мозговое вещество), меняется объём остальных компонентов.

Другими словами, компенсация прироста объема одного из компонентов должна быть обеспечена пропорциональным уменьшением объема одного или двух других компонентов. Внутричерепными компонентами, обеспечивающими объемное равновесие, являются мозг, ликвор и венозный компонент внутричерепного объема крови. Нарушение объемного равновесия приводит к повышению

ВЧД. Диагностическая ценность измерения ВЧД заключается в том, что позволяет судить о состоянии объемной компенсации в полости черепа. Математически доктрину Монро-Келли можно выразить формулой:

$$V = V_{\text{кровь}} + V_{\text{ликвор}} + V_{\text{мозг}}$$

или

$$V = \Delta V_{\text{пат}} + \Delta V_{\text{кровь}} + \Delta V_{\text{ликвор}} + \Delta V_{\text{мозг}}$$

где  $V$  – объём черепа и суммарный объём крови, ликвора и мозга.

$\Delta V$  – изменения объёмов внутрочерепных компонентов,  
 $\Delta V_{\text{пат}}$  – патологический объём (гематома, опухоль, отёк)

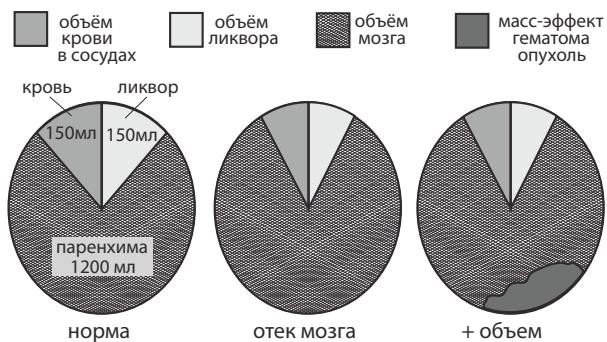


Рис. II-1 (1)

Внутрочерепное содержимое – это мозговое вещество, кровь и ликвор. Мозговое вещество составляет 80–85% интракраниального объёма или 1200–1600 мл: нейроны 500–700 мл, глия 700–900 мл, внеклеточная жидкость до 75 мл. Кровь и ликвор суммарно составляют 15–20% интракраниального объёма, приблизительно по 150 мл.

Доктрина Монро-Келли хорошо описывает взаимодействие внутрочерепных объёмов. В черепе нет свободных пространств. Все внутреннее пространство черепа разделено между тремя компонентами. Это вещество мозга, кровь, находящаяся в кровеносных сосудах и ликвор в ликворных пространствах.

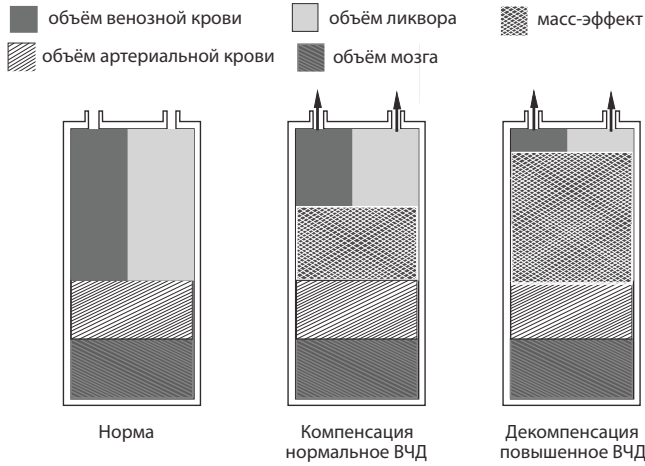


Рис. II-1 (2)

Если объем мозга увеличивается, то из черепа вытесняется ликвор и сдавливаются кровеносные сосуды (преимущественно венозная сеть). Это перераспределение внутричерепного пространства позволяет мозгу не погибнуть.

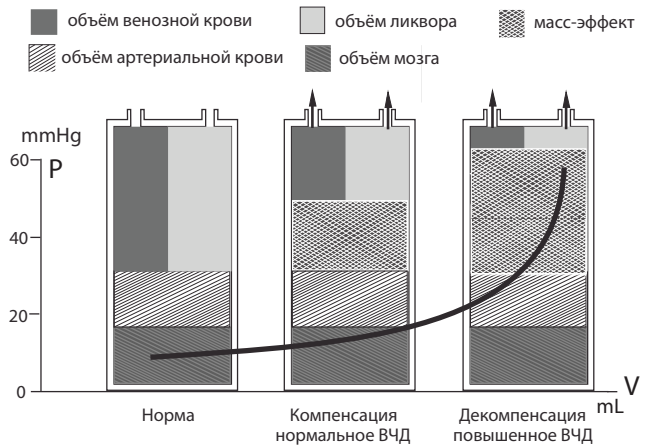


Рис. II-1 (3)

Но практически сразу начинает повышаться внутричерепное давление. Допустимая граница подъема внутричерепного давления – это 20 mmHg. Это давление равно среднему давлению в капиллярах. Дальнейшее повышение внутричерепного давления приведет к

сдавливанию части капилляров, что повлечет за собой ишемию мозговой ткани и гибель нейронов. В ряде исследований и клинических рекомендаций используется термин «критический уровень» внутрочерепного давления (ВЧД). Критический уровень – это такое значение ВЧД, при котором развиваются вторичные ишемические повреждения мозга.

Можно представить распределение объема черепа в норме так:

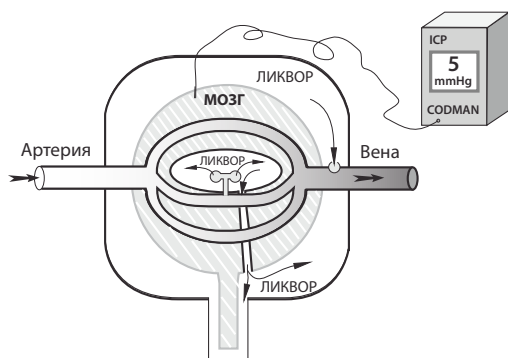


Рис. II-1 (4)

Формирование дополнительного патологического объема в виде гематомы, опухоли или отека приведет к повышению внутрочерепного давления, нарушению кровоснабжения мозга и нарушению ликвороциркуляции.

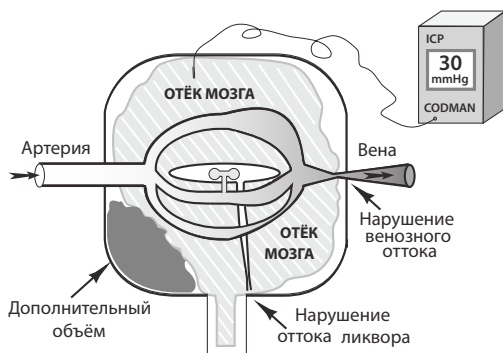


Рис. II-1 (5)

Когда внутрочерепная гипертензия приводит к нарушению венозного оттока и нарушению рзорбции ликвора процесс нарастания внутрочерепного давления приобретает свойства порочного круга.

Ещё одна схема иллюстрирующая доктрину Монро-Келли с позиций закона сохранения вещества. [1]

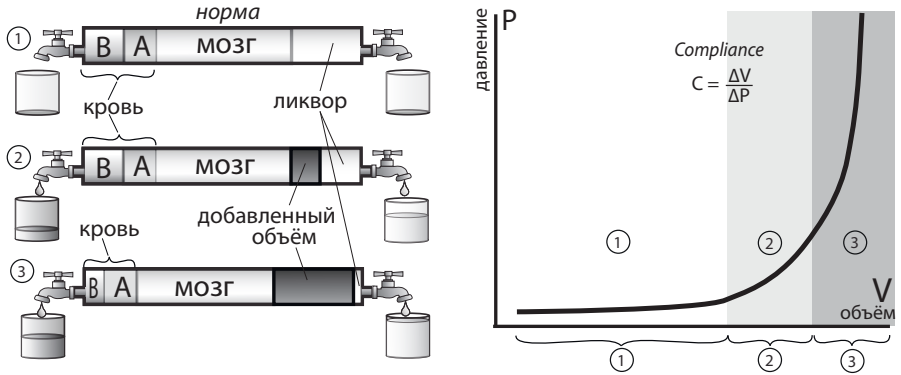


Рис. II-1 (6)

В качестве модели черепа взят цилиндр неизменного объёма. В цилиндре три компонента: мозг, ликвор и кровь. Кровь представлена артериальными и венозными объёмами. В норме (1) небольшие изменения объёма не приводят к подъёму давления. Когда в полости черепа появляется дополнительный патологический объём (2), из черепа вытесняется ликвор и некоторое количество крови из венозной части кровеносной системы. В этой фазе патологического процесса небольшое увеличение внутричерепного объёма приводит уже к значительному подъёму внутричерепного давления. Это зона субкомпенсации. Повышение внутричерепного давления пока ещё не приводит к нарушению кровоснабжения мозга. Когда дополнительный патологический объём приводит к вытеснению ликвора из всех резервных пространств (3), наступает жизнеугрожающее состояние. Небольшое увеличение внутричерепного объёма приводит к катастрофическому росту внутричерепного давления. Это угроза дислокации, вклинения и/или нарушения кровоснабжения мозга с фатальным исходом. Рентгеновская компьютерная томография и магнитно-резонансная томография позволяют судить о соотношении объёмов в черепе

и наличии резервных пространств. Эти методы широко применяются в клинической практике. Методы математической обработки результатов мультимодального мониторинга лаборатории Кембриджского университета под руководством Марека Жозника и Петра Шмелевски (Czosnyka Marek & Smielewski Piotr) позволяют оценивать динамику внутрочерепных процессов непрерывно и прикроватно [2].

В 1748 году Михаил Васильевич Ломоносов так сформулировал закон сохранения вещества: «Все перемены, в натуре случающиеся, такого суть состояния, что сколько чего у одного тела отнимется, столько присовокупится к другому. Так, ежели где убудет несколько материи, то умножится в другом месте; сколько часов положит кто на бдение, столько же сну отнимет. Сей всеобщей естественной закон простирается и в самые правила движения: ибо тело, движущее своею силою другое, столько же оные у себя теряет, сколько сообщает другому, которое от него движение получает.» Поскольку объём черепа не меняется, можно утверждать что доктрина Монро-Келли – это частный случай закона сохранения.



## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

---

1. **Wilson Mark H.** *Monro-Kellie 2.0: The dynamic vascular and venous pathophysiological components of intracranial pressure* *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism* 2016, Vol. 36(8) 1338–1350
2. **Kim Dong-Joo , Czosnyka Zofia, Kasprowicz Magdalena, Smielewski Piotr, Oliver Baledent, Guerguerian Anne-Marie, Pickard John D., Czosnyka Marek** *Continuous Monitoring of the Monro-Kellie Doctrine Is it possible?* *JOURNAL OF NEUROTRAUMA* 29:1354–1363 (May 1, 2012) DOI: 10.1089/neu.2011.2018
3. **Monro A.** *Observations on the structure and function of the nervous system.* Edinburgh: Creech and Johnson, 1783.
4. **Kellie G.** *An account of the appearances observed in the dissection of two of the three individuals presumed to have perished in the storm of the 3rd, and whose bodies were discovered in the vicinity of Leith on the morning of the 4th November 1821 with some reflections on the pathology of the brain.* *Transac Medico Chirurg Soc Edinburgh* 1824; 1: 84–169.
5. **Clarke C and Abercrombie J.** *Pathological and practical researches in disease of the brain and spinal cord.* Edinburgh: Carey, Lea and Blanchard, 1928.
6. **Magendie F.** *Recherches anatomique et physiologique sur le liquide ce´phalo-rachidien ou ce´rebro-spinal.* Paris: Me´quignon-Marvis fils, 1842.
7. **Burrows G.** *On disorders of the cerebral circulation and on the connection between affections of the brain and diseases of the heart.* Philadelphia: Lea and Blanchard, 1848.
8. **Reid J.** *Burrows on cerebral circulation.* Edinburgh *Mon J Med Sci* 1846; 111–123.
9. **Hill L.** *The physiology and pathology of the cerebral circulation.* London: J&A Churchill, 1896.
10. **Cushing H.** *The third circulation in studies in intracranial physiology and surgery.* London: Oxford University Press, 1926.
11. **Weed LH.** *Some limitations on the Monro-Kellie hypothesis.* *Arch Surg* 1929; 18: 1049.

## II-2 Внутричерепное давление

### II-2.1. Определение понятия «внутричерепное давление»

**Внутричерепное давление – это разность между давлением в полости черепа и атмосферным давлением**

**Кратко:** Давление – это сила, приложенная к единице площади. Внутричерепное давление – это разность между давлением в полости черепа и атмосферным давлением. Атмосферное давление принимается за ноль. Внутричерепное давление выше атмосферного считается положительным; ниже атмосферного считается отрицательным. Концепция измерения не отличается от методов измерения артериального или венозного давления. Единицы измерения – миллиметры ртутного столба (мм рт.ст. или mmHg).

Международная единица давления – паскаль.

1 паскаль – сила в один ньютон приложенная к площади в один квадратный метр ( $1\text{Па} = 1\text{Н}/1\text{м}^2$ ).

$1\text{ mmHg} = 133,322\text{Па}$ ;  $1\text{ mmHg} = 1,35951\text{см вод.ст.}$

**Подробно:** Единого определения внутричерепного давления (ВЧД) не существует. Согласно доктрине Монро-Келли, это равномерно распределяемое давление внутри полости черепа. Другое распространенное определение ВЧД – это манометрическое давление в полости черепа [3]. Существуют и другие определения ВЧД, например, что это давление спинномозговой жидкости [36], или давление в корковых венах и венозных синусах [66], или давление ликвора в желудочках мозга [79]. Уравнение Davson описывает ВЧД, как давление спинномозговой жидкости, которое зависит от скорости продукции ликвора, сопротивления оттоку ликвора и давления в сагиттальном венозном синусе [43–45]:

**ICP=CSF pressure****ICP=Resistance CSF outflow x Rate CSF outflow + P sagittal sinus**

где ICP – внутричерепное давление,  
Resistance CSF outflow – сопротивление оттоку ликвора,  
Rate CSF outflow – скорость продукции ликвора,  
P sagittal sinus – венозное давление в сагиттальном синусе.

Формулы для расчета скорости ликворопродукции и сопротивления оттоку ликвора в следующей главе. Ликворное давление не в полной мере определяет ВЧД. Согласно математической модели, которую предложил Marmarou, кроме ликворного компонента важной составляющей при формировании ВЧД является «вазогенный» или сосудистый компонент [81]. По мнению автора, именно сосудистый («вазогенный») компонент играет решающую роль в формировании внутричерепной гипертензии у пациентов с травматическим отеком головного мозга. На ликворный компонент, по мнению Marmarou, приходится лишь третья часть в развитии внутричерепной гипертензии. Основными «вазогенными» механизмами, определяющими ВЧД, являются: артериальное давление, венозный отток, и ауторегуляция тонуса мозговых сосудов [81]. Как артериальная гипертензия [15], так и артериальная гипотензия [24; 80; 101] могут приводить к внутричерепной гипертензии и отеку головного мозга за счет формирования гиперемии или ишемии. Затруднение венозного оттока приводит к увеличению кровенаполнения головного мозга и, в конечном счете, к развитию отека [66; 78; 90].

**II-2.2 Нормальные значения внутричерепного давления**

**Кратко:** Лежа на спине от 5 до 15 mmHg; стоя до -5 mmHg;

**Подробно:** Нормальные значения внутричерепного давления (ВЧД) могут варьировать в зависимости от возраста, положения тела и клинического состояния. У взрослого человека в состоянии покоя на спине ВЧД колеблется от 5 до 15 mmHg, а в положении стоя может принимать отрицательное значение до -5, а при наличии шунтирующей системы не должно быть ниже -15 mmHg [3; 29; 40]. В детском возрасте оно составляет величину от 3 до 7 mmHg,

а у новорожденных оно в пределах от 1,5 до 6 mmHg [3; 40; 46]. Значение ВЧД свыше 15–18 mmHg считается патологическим состоянием [40; 46].

Показанием для лечения при гидроцефалии является ВЧД выше 15 mmHg, а при ЧМТ выше 20 mmHg [1; 3; 7; 21; 40; 46].

### II-2.3. Методы измерения ВЧД

Измерение внутрочерепного давления (ВЧД) у пострадавших с тяжелой ЧМТ является ключевым методом диагностики внутрочерепной гипертензии (ВЧГ) и ориентиром для проведения направленной терапии [1; 4; 5; 6; 7; 23]. В зависимости от места измерения давления в полости черепа выделяют ВЧД, измеренное в полости желудочков мозга (внутрижелудочковое или вентрикулярное), в веществе головного мозга (паренхиматозное), в субдуральном пространстве (субдуральное), в арахноидальном пространстве (арахноидальное), в эпидуральном пространстве (эпидуральное) [4; 7; 13; 23; 39].

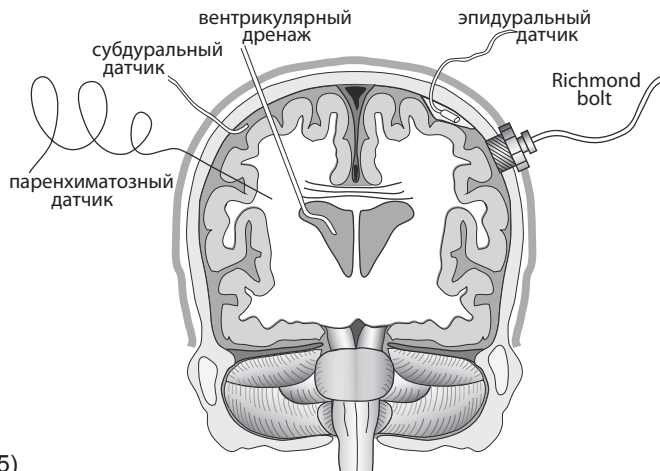


Рис. II-1 (5)

На сегодняшний день измерение паренхиматозного и вентрикулярного давлений в полости черепа признаются наиболее точными методами оценки ВЧД у пострадавших с ЧМТ [4; 7; 13; 23; 39].

Измерение ВЧД обеспечивается тензометрическими датчиками, которые преобразуют величину деформации чувствительного элемента в электрический сигнал. Тензометрические датчики обычно располагаются вне полости черепа (экстракраниально), так как имеют достаточно большие размеры. Однако, современные технологии позволили внедрить новый вид миниатюрных тензометрических датчиков – микрочипы, содержащие пьезокристалл, который трансформирует энергию сжатия в электрический сигнал.

Большинство современных паренхиматозных датчиков содержат пьезоэлементы (Codman, Raumedic, Sophysa) [34; 35; 39; 41; 56; 57]. По способу передачи давления на тензометрический датчик можно выделить следующие методы: контактный (паренхиматозный), гидравлический тип (обычный вентрикулярный дренаж, соединенный с тензометрическим датчиком), пневматический (пневматический датчик Spiegelberg), светооптический (датчик Camino).

Итак, все методы измерения ВЧД принято разделять в зависимости от места расположения измерительного устройства ВЧД [13; 57]. Первый метод непрерывного измерения был создан на основе использования наружного вентрикулярного дренажа. Далее этот метод неоднократно пытались заменить субарахноидальным, эпидуральным и субдуральным расположением баллон-катетеров, которые обеспечивали измерение через гидро- и пневматические системы передачи давления. Из-за несовершенства перечисленных систем, их громоздкости, частоты осложнений и погрешности измерения ВЧД методики измерения с помощью баллон-катетеров были прекращены [57]. На смену им пришли методы измерения ВЧД с использованием светооптических катетеров и микротензометрических датчиков. Эталонным методом измерения, относительно которого определялась точность измерения при разном расположении светооптических и микротензометрических датчиков, оставалось внутрижелудочковое измерение ликворного давления [9; 13; 49; 79].

По мнению экспертов Согласительной конференции по мультимодальному мониторингу эталонность данного метода обусловлена скорее данью традициям, нежели научно подтвержденному факту [32]. Вместе с тем, логично предполагать, что внутрижелудочковое ликворное давление действительно отражает «глобальное» давление в полости черепа в отличие от всех других методов измерения ВЧД [4; 23; 32; 40; 79]. И основным аргументом в пользу неточности всех других методов измерения ВЧД многие авторы выдвигают наличие градиента давления, который может возникать между интактными и поврежденными областями головного мозга [32; 49; 50; 65; 67; 106; 107].

Для проведения внутрижелудочкового измерения ВЧД в точке Кохера выполняется вентрикулостомия. Измерение ликворного желудочкового давления проводится при помощи тензометрического датчика, который располагается экстракраниально на уровне наружного слухового отверстия [9; 13; 57]. Именно данное положение трансдюсера обеспечивает нулевое значение ВЧД, что соответствует анатомической проекции отверстия Монро [62]. Данная методика измерения ВЧД остается эталонной со времен работ Lundberg [79]. Метод не требует дорогостоящего оборудования, достаточно прост в использовании и интерпретации данных. Метод имеет свои преимущества и недостатки. Вентрикулярное измерение на протяжении многих лет остается самым дешевым и доступным методом измерения ВЧД [21; 25; 32; 106]. Метод дает возможность проводить перекалибровку датчика при развитии «дрейфа нуля». Также позволяет проводить анализ ликвора на клеточный и биохимический состав, выполнять метаболический и бактериологический мониторинг. Метод является не только диагностическим, но и терапевтическим, так как позволяет контролировать ВЧД путем дренирования ликвора.

К недостаткам метода можно отнести: риск развития инфекционных и геморрагических осложнений, вероятность возникновения технических трудностей при выполнении вентрикулостомии на фоне диффузного отека мозга и суженных боковых желудочков [21; 32; 62; 106]. Еще одним недостатком внутри-

желудочкового измерения ВЧД являются проблемы бесперебойности измерения, обструкция, дислокация и перегибание наружного вентрикулярного дренажа, обтурация дренажа сгустками крови [32; 57].

Измерения ВЧД в субдуральном и субарахноидальном пространствах менее точны в сравнении с паренхиматозным и вентрикулярным измерением, поэтому от данных методов измерения ВЧД постепенно отказались [21; 32; 40; 57; 62]. Все попытки внедрения новых методик преследовали единственную цель – снизить вероятность инфекционных и геморрагических осложнений, а также упростить способ установки датчика ВЧД. С этих позиций весьма обнадеживающим был метод эпидурального расположения датчика ВЧД. Однако значения внутричерепного давления при эпидуральном измерении сильно отличались и были всегда завышены при сравнении с люмбальными и субдуральными значениями ВЧД [27; 48; 49; 110]. Были попытки оценки ВЧД при измерении ликворного давления в люмбальном пространстве.

Даная методика имела ограничения из-за неточности измерения при наличии компрессии ликворопроводящих путей. Кроме того, люмбальная пункция при отеке мозга может вызвать аксиальную дислокацию и вклинение мозга. [62; 75]. Вместе с тем, в современных рекомендациях по детской нейротравматологии допускается дренирование люмбального пространства, как дополнительная опция при купировании неуправляемой внутричерепной гипертензии.

Метод рассматривается как способ, увеличивающий резерв краниоспинального пространства [9]. Есть опыт использования вспомогательного люмбального дренирования при некупируемой ВЧГ у пациентов с черепно-мозговой травмой и субарахноидальным кровоизлиянием. Авторы делают оговорку, что люмбальное дренирование можно использовать только при проходимости ликворопроводящих путей и отсутствии блока на уровне охватывающей цистерны [109]. Современные технологии позволяют проводить одновременно непрерывное измерение

и контролируемое дренирование ликвора, не допуская развития гипердренирования и дислокации головного мозга. Такими возможностями обладает система LiquoGuard (Moller medical GmbH @ CO.KG), позволяющая проводить дренирование ликвора в пределах заданных значений ликворного давления [4].

Среди инвазивных методик наиболее распространенным остается паренхиматозный метод измерения. Датчик устанавливается в паренхиму мозгового вещества на глубину 2–2,5 см через трепанационное отверстие в точке Кохера, которое используется при пункции переднего рога бокового желудочка [21; 57; 62]. Датчик ВЧД может фиксироваться с помощью специальной болт-системы (Richmond bolt), либо к коже с предварительным тунелированием 3–5 см. Датчик имплантируется в премоторную зону недоминантного полушария. Паренхиматозный метод измерения ВЧД считается предпочтительным, так как лучше остальных методов соответствует показаниям внутрижелудочкового измерения. Недостатком паренхиматозного измерения ВЧД является дороговизна датчика и невозможность перекалибровки, необходимость в которой возникает при «дрейфе нуля» [11; 14; 31; 34; 56; 58; 94; 105]. По данным литературы, частота инфекционных и геморрагических осложнений при вентрикулярном методе измерения ВЧД значительно превосходит частоту, описанную при использовании паренхиматозного датчика ВЧД [12; 16; 17; 18; 73; 82; 88; 102]. При использовании вентрикулярного измерения ВЧД значительно увеличивается риск развития вентрикулита [68; 69; 85; 103].

При использовании вентрикулярного измерения ВЧД, значительно увеличивается длительность мониторинга ВЧД и длительность пребывания в отделениях интенсивной терапии. Это является фактором риска развития интракраниальных инфекционных осложнений [42; 63; 67; 76]. В условиях использования наружного вентрикулярного дренажа для пассивного и активного дренирования ликвора, точность измерения ВЧД подвергается сомнению и не может и рассматриваться, как эталонный метод оценки ВЧД [19; 26; 33; 54; 67; 111].



### **II-2.4. Оценка дрейфа нулевого значения («дрейф нуля» датчика ВЧД)**

Мониторинг внутричерепного давления (ВЧД) является составной частью многопараметрического мониторинга в практике нейроинтенсивиста. Измерение и контроль ВЧД позволяет проводить направленную терапию отека головного мозга, профилактику дислокационных нарушений и развития церебральной ишемии. Один из недостатков микродатчиков ВЧД – невозможность перекалибровки. Датчик калибруется только один раз непосредственно перед имплантацией в головной мозг. В связи с этим вероятность развития дрейфа нулевого значения – это актуальная проблема большинства микродатчиков ВЧД. Постепенное внедрение новых микротензометрических датчиков ВЧД в повседневную практику нейрохирургии и нейроинтенсивной терапии способствовало вытеснению внутрижелудочкового метода измерения ВЧД в основном из-за частоты осложнений, связанных, как с выполнением вентрикулостомии, так и с эксплуатацией наружного вентрикулярного дренажа [4; 13; 40; 57].

Однако популяризация микродатчиков ВЧД выявила еще одну проблему, специфичную для данного вида измерительных приборов – дрейф нулевого значения, который возникает в ходе эксплуатации любого сверхточного измерительного датчика и может зависеть от длительности эксплуатации, колебания температуры, электромагнитных свойств материалов и т.д. [11; 31; 67; 85; 93].

«Дрейф нуля» – медленное систематическое или медленное хаотическое изменение выходного сигнала при неизменном входном сигнале. Данное явление характерно для прецизионных датчиков, в которых используется многокаскадный усилитель постоянного тока. Причинами, вызывающими «дрейф нуля» являются: колебания температуры (температурный дрейф) и влажности окружающей среды, нестабильность источников питания, старение электронных компонентов, вызывающее изменение их электрических параметров, низкочастотные собственные шумы усилителя. Для снижения

«дрейфа нуля» стремятся исключить влияние внешних факторов – герметизацией, термостатированием, использованием стабильного питания, применением искусственно состаренных компонентов и др. Основной вклад в «дрейф нуля» вносит входной каскад, вклад последующих каскадов в «дрейф нуля» обычно мал. Для снижения дрейфа входного каскада часто применяют дифференциальные (балансные) входные каскады. Дифференциальное включение активных компонентов позволяет существенно снизить влияние температуры и других влияющих на дрейф факторов. При равенстве величины и знака изменения параметров активных компонентов в дифференциальной схеме, уход параметров взаимно компенсируется, так как они влияют на выходной сигнал с разными знаками и в идеале — равными по модулю.

На практике «дрейф нуля» затрудняет правильную интерпретацию измерения и требует удаления датчика ВЧД, проведения его рекалибровки и реимплантации, что в свою очередь повышает затраты на обеспечение мониторинга ВЧД и частоту осложнений [11; 31; 72; 83].

Важным этапом в обеспечении точности измерения какого-либо физиологического параметра является калибровка измерительного устройства. Для многих измерительных устройств эти эталонные значения калибровки определены изначально в заводских условиях, что в дальнейшем не требует рутинной калибровки. Однако измерение и мониторинг некоторых параметров требует предварительного «обнуления» и проведения калибровки измерительных устройств. В практике нейроинтенсивной терапии калибровке подвергаются тензометрические датчики: инвазивного АД, ЦВД, ликворного ВЧД и ряд других. Не является исключением микродатчик ВЧД фирмы Codman. Точность калибровки обеспечивает точность измерения, надежность при интерпретации полученных параметров измерения, возможность расчета производных показателей (ЦПД, амплитуда ВЧД, различные расчетные индексы) [20; 40; 47–53]. На сегодняшний день общеизвестно, что для датчиков ВЧД дрейф нулевого значения за время мониторинга может быть значительным, что затрудняет

точность измерения и интерпретации полученных трендов ВЧД [56; 82; 85; 86; 88; 95; 99].

Неправильное измерение ВЧД может привести к плачевным последствиям: проведению не обоснованной агрессивной терапии при дрейфе нулевого значения выше нуля, либо к отказу от адекватной терапии при дрейфе ниже нуля. Данные ситуации могут развиваться только при значительном дрейфе нулевого значения на 5–10 mmHg и выше [56]. В литературе описан максимальный дрейф для фиброоптических датчиков ВЧД фирмы «Camino» от -12 до +14 mmHg. Причем дрейф был определен в 97% измерений и регистрировался с третьих суток после начала мониторинга ВЧД. Авторы пришли к выводу, что интерпретация данных с фиброоптического датчика весьма затруднительна и всегда должна сопоставляться с клиникой и результатами компьютерной томографии [56]. Более поздние публикации группы авторов реабилитируют качество датчиков «Camino» [82; 88; 96].

Как указывают авторы, они исследовали 163 пострадавших с тяжелой ЧМТ, которым проводился мониторинг ВЧД от 12 часов до 11 суток. Медиана дрейфа составила -1 mmHg, квартили -4 и 1 mmHg, не было отмечено зависимости величины дрейфа от длительности мониторинга и выраженности внутричерепной гипертензии.

Как заключили авторы, данный тип датчиков демонстрировал достоверные данные даже при измерении ВЧД более 5 суток [96]. В исследовании Morgalla Н.М. и соавт. максимальный дрейф датчика ВЧД Codman за 10 суток составил 4 mmHg [224; 225].

В исследовании Koshkinen and Olivecrona дрейф не превышал 5 мм рт.ст. Авторы исследовали дрейф датчиков ВЧД Codman, которые были установлены 128 пациентам требующим нейроинтенсивной терапии. Значение калибровочного числа находилось в пределах от 440 до 560, и только у 2 пациентов оно было 580 и 600. Длительность мониторинга в исследовании Koshkinen and Olivecrona составляла от 1 до 16 суток. Авторы не получили достоверной зависимости значений дрейфа от длительности мониторинга и калибровочного числа [73]. Al-Tamimi и соавт.

представили данные сравнительного исследования, проведенного в двух медицинских центрах. Был проведен анализ дрейфа нулевого значения по результатам мониторинга 48 и 40 пациентов в обоих центрах. Следует отметить, что у части пациентов в данном исследовании проводился длительной мониторинг ВЧД (400–440 часов) [11]. В данном исследовании была получена зависимость дрейфа от длительности мониторинга. Кроме того, почти 20% пациентов показали дрейф от 5 и выше mmHg, причем у отдельных он достигал 8, 11, 15 mmHg [11].

В других клинических и экспериментальных сравнительных исследованиях с датчиками других производителей датчики Codman зарекомендовали себя как более надежные и показали минимальный дрейф нулевого значения [10]. Разные производители по-разному решали проблему «дрейфа нуля». Большинство производителей видели решение в снижении «дрейфа нуля» до минимального, когда наличие дрейфа не влияло бы на принятие решения в клинической практике. Большинство фирм производителей стремились минимизировать дрейф за счет использования новых полупроводниковых материалов, комбинации с термисторами, что давало возможность температурной поправки (Codman, Raumedic, Sophysa). Другие разработчики пытались использовать самокалибрующиеся датчики с периодическим автоматическим обнулением ВЧД (Spiegelberg), третьи использовали светооптический принцип передачи сигнала (Camino). Однако, несмотря на изобилие технологических разработок и насыщенность медицинского рынка, проблема «дрейфа нуля» остается актуальной и, по мнению специалистов, должна быть учтена в повседневной практике нейрохирургов и intensivистов [11; 31; 67; 85; 93].

В публикациях последних лет периодически появляются дискуссии о высоких значениях «дрейфа нуля» микротензометрических датчиков ВЧД, а так же о погрешности измерения в связи с электростатическими токами, которые могут возникать в условиях отделений интенсивной терапии и операционных [56; 82; 85; 86; 88; 95; 99].

### **II-2.5. Осложнения, связанные с инвазивным мониторингом внутричерепного давления**

Основные осложнения, связанные с инвазивным мониторингом ВЧД, разделяют на геморрагические и инфекционные. Считается, что при использовании наружного вентрикулярного дренирования для проведения мониторинга ВЧД частота инфекционных осложнений может варьировать от 5 до 50%, а при использовании паренхиматозного метода измерения ВЧД частота составляет от 4 до 8% [1; 4; 11; 12; 16; 17; 56; 73; 87; 88; 102].

По данным Амчеславского В.Г. за период с 1987 по 2001 год среди госпитализированных в НИИ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко 375 пострадавших с тяжелой ЧМТ частота инфекционных осложнений составляла 1,9% случаев, частота геморрагических осложнений – 1,9% случаев [1]. По данным НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского средняя частота инфекционных осложнений при проведении инвазивного мониторинга ВЧД составляет 12%, при использовании внутрижелудочкового катетера 29%, при паренхиматозном измерении ВЧД 7% [4]. По данным зарубежной литературы частота инфекционных осложнений значительно варьирует. Основными причинами такой вариабильности осложнений являются различия в исследовательских работах по доле пострадавших с открытой, проникающей ЧМТ, неучтенная доля пострадавших с базальной и раневой ликвореей, что принято считать независимыми факторами риска по развитию вторичных инфекционных осложнений. Кроме того, в публикациях указывается на разные доли пострадавших, которым проводилось внутрижелудочковое измерение или любое иное (субдуральное, паренхиматозное, эпидуральное и др.), как известно частота инфекционных осложнений напрямую зависит от метода измерения. Наибольшее число инфекционных осложнений, по мнению большинства авторов, регистрируется при внутрижелудочковом измерении ВЧД [12; 28; 73; 102].

Важной особенностью в представленных публикациях были различия по условиям проведения имплантации датчиков ВЧД и наружных вентрикулярных дренажей, в одних работах все процедуры

проводились в условиях операционной, в других в условиях палаты интенсивной терапии. Немаловажным был и критерий оценки инфекционного осложнения, так в ряде работ к инфекционным осложнениям относили как локальные инфекционные процессы в области расположения дренажа и датчика, так и менингиты, сюда же могли быть отнесены положительные результаты посевов удаленных фрагментов после прекращения мониторинга ВЧД (дренажи и датчики), что само по себе могло отражать лишь колонизацию бактериальной флоры, без развития инфекционно-воспалительного процесса [42; 63; 77; 108].

Для более детального анализа и разграничения интракраниальных и локальных процессов от колонизации бактерий при регистрации и последующем анализе указанных осложнений рекомендуется использовать критерии CDC [22; 76; 89; 92; 100]. Геморрагические осложнения, связанные с выполнением вентрикулостомии встречаются в среднем в 5,7% случаев [62]. Однако, указанная частота осложнений зависит от времени выполнения контрольного КТ, так, если КТ выполняется сразу же после манипуляции, то это повышает процент выявления геморрагических осложнений. По мнению ряда авторов, данный показатель может увеличиваться до 10,6% при выполнении КТ сразу после выполнения вентрикулостомии, а в группе пациентов, у которых контрольное исследование не проводилось, частота данного осложнения составила 1,53% наблюдений. По заключению этих исследователей, геморрагические осложнения, которые проявились клинически, выявляются менее чем в 1% случаев [18]. В другом исследовании, где анализировались КТ снимки 188 пациентов сразу же после процедуры вентрикулостомии, частота геморрагических осложнений составила 41% [55]. В данной работе учитывались любые геморрагические кровоизлияния, а также их объем, так в 10,6% случаев объем кровоизлияния составлял свыше 15 мл или имел внутрижелудочковый компонент, в 0,53% наблюдений регистрировалась субдуральная гематома потребовавшая хирургического вмешательства [55]. Важно понимать, что положительный результат посевов ликвора может быть следствием контаминации в момент

забора или во время удаления дренажа или датчика, что приводит к гипердиагностике инфекционного процесса. На сегодняшний день уже определены факторы риска по развитию инфекционных осложнений, связанных с мониторингом ВЧД: продолжительность использования наружного вентрикулярного дренажа (НВД) свыше 5 дней, частые заборы ликвора через НВД, внутрижелудочковое кровоизлияние, открытая и проникающая травма черепа, раневая и базальная ликворея, нарушение правил асептики во время вентрикулостомии и имплантации датчиков ВЧД [22; 63; 77].

Одной из опций, приводящей к снижению частоты инфекционных осложнений, является подкожное тунелирование вентрикулярного дренажа [30]. Так, в работе Dasic et al, использование мер направленных на устранение общеизвестных факторов риска привело к снижению инфекционных осложнений с 27 до 12% [77]. Исследование было проведено на 95 пациентах, которым выполнялась вентрикулостомия и установка наружного дренажа в 113 случаях. По заключению авторов, выполнение процедуры в стерильных условиях с использованием антибиотикопрофилактики, тунелирование дренажа на протяжении 10 см, отказ от частого выполнения анализа ликвора, отказ от рутинной переустановки НВД привели к снижению инфекционных осложнений до 12% [42]. По мнению других исследователей, соблюдение асептики и стерильности в момент процедуры вентрикулостомии и во время манипуляций по уходу на НВД является гарантией снижения частоты инфекционных интракраниальных осложнений. По результатам проведенного ретроспективного анализа 328 пациентов, у которых производилась установка 368 наружных вентрикулярных дренажей, частота инфекционных осложнений была 2,98%.

Как заключили авторы, длительность стояния НВД, повторные операции, введение урокиназы, наличие внутричерепных кровоизлияний не оказывали достоверного влияния на частоту развития инфекционных осложнений [108]. Частота инфекционных осложнений при использовании микродатчиков ВЧД значительно уступает частоте осложнений, возникающих при использовании наружного вентрикулярного дренирования. В большом исследовании [56]



оценили частоту инфекционных и геморрагических осложнений, связанных с мониторингом ВЧД с использованием светооптических датчиков Camino. В исследование вошло 1000 пациентов, которым проводился мониторинг ВЧД. В группу были включены пациенты с разной патологией (ЧМТ – 68%; САК – 11%; Внутримозговые геморрагии – 8,2% и др.). У 922 пациентов проводилось контрольное КТ сразу после имплантации датчика ВЧД, у 547 пациентов после прекращения мониторинга ВЧД проводился посев фрагмента удаленного датчика ВЧД. Было установлено, что рост флоры при бактериологическом посеве фрагментов удаленных датчиков наблюдался в 8,5%, а частота геморрагических осложнений по данным контрольного КТ исследования составила 2,5%, причем, в 6 случаях (0,66%) данные геморрагические осложнения сопровождались клинической симптоматикой [56]. В другом проспективном исследовании, включившим в себя 328 пациентов с мониторингом ВЧД с датчиками Camino, была установлена частота геморрагических осложнений – 1,1%, частота инфекционных осложнений – 4,75% [17]. В исследовании с датчиками ВЧД фирмы Codman, включавшим в себя 120 пациентов, не было зарегистрировано геморрагических осложнений, причем у 85% пациентов контрольное КТ сканирование выполнялось сразу же после имплантации датчика ВЧД. Авторы не смогли подтвердить ни одного эпизода инфекционного осложнения, но отмечали у одного пациента лихорадку и положительный рост бактериальной флоры с НВД, но при отсутствии роста в посевах ликвора [64]. Большое исследование, проведенное Koshkinen and Olivecrona, показало, что после установки 1000 датчиков ВЧД Codman, только в 3 случаях диагностировали геморрагические осложнения, ни один из которых не потребовал нейрохирургического вмешательства, при этом не было установлено ни одного случая инфекционного осложнения в данной популяции пациентов [73]. Citerio et al исследовали 99 пациентов, которым имплантировались датчики Raumedic Neurovent-P. По данным авторов не было отмечено инфекционных осложнений, только у двух пациентов отмечались незначительные кровоизлияния в области установки датчиков, но в обоих случаях не требовалось нейрохирургического



вмешательства [35]. В разных исследованиях с использованием датчиков Spiegelberg авторы не отмечали развитие каких-либо инфекционных и геморрагических осложнений, связанных с мониторингом ВЧД [70; 71; 74].

### **II-2.6. История измерения ВЧД**

Первую попытку измерения внутричерепного давления (ВЧД) методом люмбальной пункции произвел в 1897 Quincke [13]. Первое направленное нейрохирургическое вмешательство, ориентированное на коррекцию высоких значений ВЧД было выполнено Sharpe W. в 1920 году. Автор определил показания для выполнения подвисочной декомпрессивной краниоэктомии при развитии внутричерепной гипертензии. В начале XX века многие клиницисты производили измерение ВЧД при люмбальной пункции и использовали показатели ликворного давления для диагностики внутричерепной гипертензии и в качестве ориентира для последующей терапии. В то же время были отмечены расхождения между клиникой заболевания и показателями ликворного давления. Так в ряде случаев регистрировалась дислокационная симптоматика или клиника внутричерепной гипертензии при отсутствии высоких значений ликворного давления в люмбальном пространстве. Объяснение данному феномену дал в 1964 году Langfitt [75]. Он провел одновременную регистрацию давления в люмбальном и интракраниальном пространствах и установил разницу давлений в двух пространствах. Langfitt отмечал существование градиента давлений между ликворными пространствами при наличии объемного образования выше или ниже намета мозжечка, вызывающего сдавление ликворных путей. Langfitt установил, что у метода есть четкое ограничение и его надо учитывать: должна быть сохранена проходимость ликворных путей [75]. Первое непрерывное измерение ВЧД (мониторинг) произвел в 1950 году Pierre Janny. Однако работа его была опубликована только в 1972 году [65]. Поэтому пионером в мониторинге ВЧД считается Nils Lundberg, который в 1960 году опубликовал свою работу «Continuous recording and control of ventricular fluid pressure in neurosurgical practice» [79].

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

### 1. Амчславский В.Г.

Интенсивная терапия вторичных повреждений головного мозга в остром периоде черепно-мозговой травмы (диагностика, мониторинг, алгоритмы терапии): автореф. дис. д-ра мед. наук / В.Г. Амчславский. – М., 2002. – 57 с.

**2. Коновалов А.Н.** Клиническое руководство по черепно-мозговой травме: /А.Н.Коновалов, Л.Б.Лихтерман, А.А.Потапов. – М.:Антидор, 1998.–т.1. – 552 с.

**3. Коршунов А.Е.** Физиология ликворной системы и патофизиология гидроцефалии/ А.Е. Коршунов// Журн. вопр. нейрохирургии. – 2010 – №2 – С. 45-50.

**4. Крылов В.В.** Принципы мониторинга внутричерепного давления/ В.В. Крылов, С.С. Петриков, А.А. Солодов// Анналы клинической и эксперим. неврологии. 2014 – т.8., №1 – С.44-48.

**5. Крылов В.В.** Диагностика и принципы лечения вторичных повреждений головного мозга/ В. Крылов, С.В. Царенко// Нейрохирургия. – 2005. – №1. – С.4-8.

**6. Ошоров А.В.** Мониторинг церебрально-перфузионного давления в интенсивной терапии/ А.В. Ошоров, А.С. Горячев, К.А. Попугаев и др.// Вест. анестезиологии и реаниматологии. – 2013. –Т.10, №2. – С. 52-59.

**7. Потапов А.А.** Современные рекомендации по диагностике и лечению тяжелой черепно-мозговой травмы/ А.А. Потапов, В.В. Крылов, Л.Б. Лихтерман и др.// Вопр. Нейрохирургии. – 2006. – т.70, №3 – С. 3-10.

**8. Царенко С.В.** Современные подходы к интенсивной терапии тяжелой черепно-мозговой травмы/ С.В. Царенко// Анестезиология и реаниматология. – 2003. – №2. – С. 45.

**9. Adelson PD.** Guidelines for the acute medical management of severe traumatic brain injury in infants, children, and

adolescents/ P.D. Adelson, S.L. Bratton, N.A. Carney et al.// *Pediatr. Crit. Care Med.* – 2003; – №4(3 Suppl.). – S. 72-75.

**10. Allin D.** Laboratory testing of the Pressio intracranial pressure monitor/D. Allin, M. Czornyka, Z. Czornyka// *Neurosurgery.* – 2008 Vol. 62, №5. –P. 1158 – 1161.

**11. Al-Tamimi Y.Z.** Assessment of zero drift in the Codman intracranial pressure monitor: a study from 2 neurointensive care units/ Y.Z. Al-Tamimi, A. Helmy, S. Bavetta, et al.// *Neurosurgery.* – 2009. –Vol. 64, №1. – P. 94-98.

**12. Anderson R.C.** Complications of intracranial pressure monitoring in children with head trauma/ R.C. Anderson, P. Kan, P. Klimo P, et al.// *J Neurosurg.* – 2004. – Vol. 101, №1 Suppl. –P. 53-58.

**13. Andrews P.** Intracranial pressure. Part one: Historical overview and basic concept/ P. Andrews, G. Citerio // *Intensive Care Med.* – 2004. – Vol. 30. – P. 1730-1733.

**14. Artru F.** Monitoring of intracranial pressure with intraparenchymal fiberoptic transducer. Technical aspects and clinical reliability/ F. Artru, A. Terrier, I. Gibert et al.// *Ann Fr Anesth Reanim.* – 1992. – Vol. 11, №4. – P. 424-429.

**15. Asgeirsson B., Grande PO., Nordstrom CH.** A new therapy of posttrauma brain oedema based on haemodynamic principles for brain volume regulation/B. Asgeirsson, P.O. Grande, C.H. Nordstrom// *Intensive Care Med.* – 1994.–Vol. 20. – P 260 – 267.

**16. Bekar A.** Complications of brain tissue pressure monitoring with a fiberoptic device/ A. Bekar, S. Gören, E. Korfali // *Neurosurg Rev.* – 1998. – Vol. 21, №4. – P. 254-259.

**17. Bekar A.** Risk factors and complications of intracranial pressure monitoring with a fiberoptic device/ A. Bekar, S. Doğan, F. Abaş// *J Clin Neurosci.* 2009. – Vol. 16, №2. – P. 236-240.

- 18. Binz DD, Toussaint LG 3rd, Friedman JA.** Hemorrhagic complications of ventriculostomy placement: a meta-analysis/ D.D. Binz, L.G. Toussaint, J.A. Friedman // *Neurocrit Care.* – 2009.– Vol. 10, №2.– P. 253-256.
- 19. Birch A.A.** Erroneous intracranial pressure measurements from simultaneous pressure monitoring and ventricular drainage catheters/ A.A. Birch, C.A. Eynon, D. Schley// *Neurocrit Care.* – 2006. – Vol. 5, №1. – P. 51-54.
- 20. Bouma G.J.** Cerebral blood flow, cerebral blood volume, and cerebrovascular reactivity after severe head injury/ C.J. Bouma, J.P. Muizelaar// *J Neurotrauma.* – 1992. – Vol. 9, suppl 1. – S. 333-348.
- 21. Bratton S.L.** Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. VII. Intracranial pressure monitoring technology/ S.L. Bratton, R.M. Chestnut, J. Ghajar et al.// *J Neurotrauma.* – 2007. – Vol. 24, suppl. 1. – S45-54.
- 22. Bratton S.L.** Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. IV. Infection prophylaxis// S.L. Bratton, R.M. Chestnut, J. Ghajar et al.// *J Neurotrauma.* – 2007. – Vol. 24, suppl 1. – S26-31.
- 23. Bratton S.L.** Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. VIII. Intracranial pressure thresholds// S.L. Bratton, R.M. Chestnut, J. Ghajar et al.// *Neurotrauma.* – 2007. – Vol. 24, suppl. 1. – S55 – 58. . 24, suppl 1. – S7-13.
- 24. Bratton S.L.** Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. IX. Cerebral perfusion thresholds/ / S.L. Bratton, R.M. Chestnut, J. Ghajar et al.// *J Neurotrauma.* – 2007. – Vol. 24, suppl 1. – S59-64.
- 25. Bratton S.L.** Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. II. Hyperosmolar therapy. // S.L. Bratton, R.M. Chestnut, J. Ghajar et al.// *J Neurotrauma.* – 2007.– Vol. 24, suppl 1. – S14-20.
- 26. Brean A.** Comparison of intracranial pressure measured simultaneously within the brain parenchyma and cerebral ventricles / A. Brean A, P.K., A. Stubhaug // *J Clin Monit Comput.* – 2006. – Vol. 20, №6.– P. 411-414.
- 27. Bruder N.** A comparison of extradural and intraparenchymatous intracranial pressures in head injured patients/ N. Bruder, P. N'Zoghe, N. Graziani// *Intensive Care Med.* – 1995.– Vol. 2, №10. – P.850-852.
- 28. Chan T.V.** Monitoring of autoregulation using intracerebral microdialysis in patients with severe head injury/ T.V. Chan, S.C. Ng, J.M. Lam// *Acta Neurochir Suppl.* – 2005. – Vol. 95. – P. 113-116.
- 29. Chapman P.H.** The relationship between ventricular fluid pressure and body position in normal subjects and subjects with shunts: a telemetric study/P.H. Chapman, E.R. Cosman, M.A. Arnold// *Neurosurgery.* – 1990. – Vol. 26. – P. 181–189.
- 30. Chazal J.** Plateau wave, unexpected cause of anoxo-ischemic syncope. Reflections on the pathogenesis of the plateau wave apropos of a case/ J. Chazal , P. Janny, B. Irthum// *Neurochirurgie.* – 1984. – Vol. 30, №4. – P. 277- 281.
- 31. Chen L.** Zero drift of intraventricular and subdural intracranial pressure monitoring systems/ L. Chen, H.G. Du, L.C. Yin et al.// *Chin J Traumatol.* – 2013. – Vol. 16, №2. – P. 99-102.
- 32. Chesnut R.** Participants in the International Multidisciplinary Consensus Conference on Multimodality Monitoring. Intracranial pressure monitoring: fundamental considerations and rationale for monitoring/ R. Chesnut, W. Videtta, P. Vespa, P. Le Roux// *Neurocrit Care.* – 2014. – Vol. 21, suppl 2. – S. 64-84.
- 33. Chesnut R.** The role of secondary brain injury in determining outcome from severe head injury/ R. Chesnut, L. Marshall, M. Klauber et al.// *J Trauma.* – 1993. – Vol. 34, №2. – P. 216-222.
- 34. Citerio G. BrainIT Group.** Bench test assessment of the new Raumedic Neurovent-P ICP sensor: a technical report

by the BrainIT group/ G. Citerio, I. Piper, M. Cormio M// *Acta Neurochir (Wien)*. – 2004. – Vol. 146, №11. – P. 1221-1226.

**35. Citerio G. BrainIT group.**

Multicenter clinical assessment of the Raumedic Neurovent-P intracranial pressure sensor: a report by the BrainIT group/G. Citerio, I. Piper, I.R. Chambers et al.// *Neurosurgery*. 2008. – Vol. 63, №6. – P. 1152-1158.

**36. Cohadon F.** Physiology of intracranial pressure. General physiopathology of intracranial hypertension/ F. Cohadon// *Neurochirurgie*. – 1974. – Vol. 20, №6.– P. 489-520.

**37. Czosnyka M.** Continuous assessment of the cerebral vasomotor reactivity in head injury/ M. Czosnyka, P. Smielewski, P. Kirkpatrick, et al.// *Neurosurgery*. – 1997. Vol. 41, №1. – P. 11–17.

**38. Czosnyka M.** Continuous monitoring of cerebrovascular pressure reactivity in head injury/ M. Czosnyka, P. Smielewski, P. Kirkpatrick, et al.// *Acta Neurochir Suppl*. – 1998. – Vol. 71. – P. 74-77.

**39. Czosnyka M.** Intracranial pressure: more than a number/ M. Czosnyka, P. Smielewski, I. Timofeev, et al.// *Neurosurg Focus*. – 2007. – Vol. 22, №5:E10.

**40. Czosnyka M.** Monitoring and interpretation of intracranial pressure/M. Czosnyka M., J.D. Pickard// *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* – 2004. – Vol. 75. – P. 813 – 821.

**41. Czosnyka M.** Participants in the International Multidisciplinary Consensus Conference on Multimodality Monitoring. Monitoring of cerebral Autoregulation/ M. Czosnyka, C. Miller// *Neurocrit Care*. – 2014.– Vol. 21, suppl 2. – S. 95-102.

**42. Dasic D.**

External ventricular drain infection: the effect of a strict protocol on infection rates and a review of the literature/ D. Dasic, S.J. Hanna, S. Bojanic, R.S. Kerr// *Br J Neurosurg*. – 2006. – Vol. 20, №5. – P. 296-300.

**43. Davson H.** Physiology of the cerebrospinal fluid/ H. Davson. – Boston: Rittle, Brown and Co, 1967. – 270p.

**44. Davson H.** The mechanism of drainage of the cerebrospinal fluid/ H.Davson, G. Hollingsworth, M.B. Segal// *Brain*. – 1970. – Vol. 93. P. 665 – 678.

**45. Davson H.** The physiology and pathophysiology of cerebrospinal fluid/H. Davson, K. Welch, M.B. Segal. – New York: Churchill Livingstone, 1987. – 320p.

**46. Dunn LT.** Raised intracranial pressure/ L.T. Dunn// *J Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. – 2002. – Vol. 73, №1. – P. 23.

**47. Eide P. K.** A dynamic nonlinear relationship between the static and pulsatile components of intracranial pressure in patients with subarachnoid hemorrhage/P.K. Eide, B.I. Rapoport, W.B. Gormley, J.R. Madsen// *J Neurosurg*. – 2010. – Vol. 112, №3. – P. 616-625.

**48. Eide P. K.** An intracranial pressure-derived index monitored simultaneously from two separate sensors in patients with cerebral bleeds: com-parison of findings. [Электронный ресурс] / P.K. Eide, W. Sorteberg // *Biomed Eng Online*. 2013. – Feb 13; 2:14. – Режим доступа.

**49. Eide P. K.** Comparison of simultaneous continuous intracranial pressure (ICP) signals from ICP sensors placed within the brain parenchyma and the epidural space/ P.K. Eide// *Med Eng Phys*. – 2008. – Vol. 30, №1. – P. 34-40.

**50.Eide P. K.** Is intracranial pressure waveform analysis useful in the management of pediatric neurosurgical patients?/ P.K. Eide, A. Egge, B.J. Due-Tønnessen, E. Helseth// *Pediatr Neurosurg*. – 2007. – Vol. 43, №6. – P. 472-481.

**51. Eide P. K.** Pressure-derived versus pressure wave amplitude-derived indices of cerebrovascular pressure reactivity in relation to early clinical state and 12-month outcome following aneurysmal subarachnoid hemorrhage/ P.K. Eide, A. Sorteberg, G.

- Bentsen et al.// J Neurosurg. 2011. – Vol. 116, №5. – P. 961–971.
- 52. Eide P. K.** The baseline pressure of intracranial pressure (ICP) sensors can be altered by electrostatic discharges. [Электронный ресурс] / P.K.Eide, F. Bakken A. // Biomed Eng Online. – 2011. – Aug, 22; 10: 75. – Режим доступа.
- 53. Eide P. K.** The effect of baseline pressure errors on an intracranial pressure-derived index: results of a prospective observational study. [Электронный ресурс]/ P.K. Eide, A. Sorteberg, T.R. Meling, W. Sorteberg // Biomed Eng Online. – 2014. – Jul 23; 3:99 – Режим доступа.
- 54. Exo J.** Intracranial pressure-monitoring systems in children with traumatic brain injury: combining therapeutic and diagnostic tools/ J. Exo, P.M. Kochanek, P.D. Adelson et al.// *Pediatr Crit Care Med.* – 2011. – Vol. 12, №5. – P. 560-555.
- 55. Gardner P. A.** Hemorrhage rates after external ventricular drain placement/ P.F. Gardner, J. Engh, D. Atteberry, J.J. Moossy // *J Neurosurg.* – 2009. – Vol. 110, №5. – P. 1021-1025.
- 56. Gelabert-González M.** The Camino intracranial pressure device in clinical practice. Assessment in a 1000 cases/ M. Gelabert-González, V. Ginesta Galan, R. Sernamito-García et al.// *Acta Neurochir (Wien).* – 2006. – Vol. 148, №4. – 435-441.
- 57. Ghajar J.** Intracranial pressure monitoring techniques/ J. Ghajar//*New Horiz.* – 1995. – Vol. 3, №3. – P. 395-339.
- 58. Gopinath S. P.** Clinical evaluation of a miniature strain-gauge transducer for monitoring intracranial pressure/ S.P. Gopinath, C.S. Robertson, C.F. Contant// *Neurosurgery.* – 1995. – Vol. 36, №6. – P. 1137-1140.
- 59. Grände P. O.** Physiologic principles for volumeregulation of a tissue enclosed in a rigid shell with application to the injured brain/ P.O. Grände, B. Asgeirsson, C.H. Nordström // *J. Trauma.* – 1997. – Vol. 42. – P. S23-S31.
- 60. Grände P. O.** The Lund concept for the treatment of patients with severe traumatic brain injury/ P.O. Grände // *J. Neurosurg. Anesthesiol.* – 2011. – Vol. 23, №4. – P. 358-362.
- 61. Grande P. O.** Aspects on the cerebral perfusion pressure during therapy of a traumatic head injury/ P.O. Grande, B. Asgeirsson, C. Nordstrom// *Acta Anaesthesiol.* – 1997. – Vol. 110. P. 36 – 40.
- 62. Greenberg M. S.** Handbook of neurosurgery/ M.S. Greenberg 7-th edition. – New York: Thieme; 2010. – 1352p.
- 63. Hoefnagel D.** Risk factors for infections related to external ventricular drainage/ D. Hoefnagel, R. Dammers, M.P. Ter Laak-Poort, C.J. Avezaat// *Acta Neurochir (Wien).* – 2008. – Vol. 150, №3. – P. 209-214.
- 64. Hong W. C.** Subdural intracranial pressure monitoring in severe head injury: clinical experience with the Codman MicroSensor/ W.C. Hong, Y.K. Tu, Y.S. Chen et al.// *Surg Neurol.* – 2006. – Vol. 66, suppl 2. – S. 8-13.
- 65. Janny P.** Intracranial pressure monitoring in neurosurgery/ P. Janny//*Neurochirurgie.* – 1974. – Vol. 20, №6. – P. 521– 550.
- 66. Jonston H.** Raised intracranial pressure and cerebral blood flow.3.Venous outflow tract pressure and vascular resistances in experimental intracranial hypertension/ H.I. Jonston, J.O. Rowan// *J.Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* – 1974. – Vol. 37. P. 392-402.
- 67. Kasotakis G.** Intraparenchymal vs extracranial ventricular drain intracranial pressure monitors in traumatic brain injury: less is more?/ G. Kasotakis, M. Michailidou, A. Bramos et al.// *J Am Coll Surg.* – 2012. – Vol. 214. – P. 950–957.
- 68. Kesinger M. R.** A standardized trauma care protocol decreased inhospital mortality of patients with severe traumatic brain injury at a teaching hospital in a middle-income country/ M.R. Kesinger, L.R. Nagy, D.J. Sequeira// *Injury.* 2014 – Vol.45, №9. – P. 1350-1354.

- 69. Khan S.H.** Comparison of percutaneous ventriculostomies and intraparenchymal monitor: a retrospective evaluation of 156 patients / S.H. Khan, I.U. Kureshi, T. Mulgrew// *Acta Neurochir Suppl.* – 1998. – Vol. 71. – P. 50-52.
- 70. Kiening K.L.** Assessment of the relationship between age and continuous intracranial compliance/ K.L. Kiening, W. Schoening, A.W. Unterberg// *Acta Neurochir Suppl.* – 2005 – Vol. 95. – P. 293-297.
- 71. Kiening K.L.** Continuous monitoring of intracranial compliance after severe head injury: relation to data quality, intracranial pressure and brain tissue PO<sub>2</sub>/ K.L. Kiening, W. Schoening, J.F. Strove, A.W. Unterberg// *Br J Neurosurg.* – 2003. – Vol. 17, №4. – 311-318.
- 72. Koskinen L. O.** Clinical experience with the intraparenchymal intracranial pressure monitoring Codman MicroSensor system. Neurosurgery/ L.O. Koskinen, M. Olivecrona. – 2005. – Vol. 56, №4. – P. 693-698.
- 73. Koskinen L. O.** The complications and the position of the Codman MicroSensor™ ICP device: an analysis of 549 patients and 650 Sensors/ L.O. Koskinen, D. Grayson, M. Olivecrona// *Acta Neurochir (Wien).* – 2013. – Vol. 155, №11. – P. 2141-2148.
- 74. Lang J. M.** Clinical evaluation of intraparenchymal Spiegelberg pressure sensor/ J.M. Lang, J. Beck, M. Zimmermann et al.// *Neurosurgery.* – 2003. – Vol. 52, №6. – P. 1455-1459.
- 75. Langfitt T. W.** Transmission of increased intracranial pressure I. Within the Craniospinal Axis/ T.W. Langfitt, J.D. Weinstein, N.F. Kassell et al// *J. Neurosurg.* – 1964. Vol. 21, №11. – P 989 – 997.
- 76. Leverstein-van Hall M. A.** A bundle approach to reduce the incidence of external ventricular and lumbar drain-related infections/ M.A. Leverstein-van Hall, T.E. Hopmans, J.W. van der Sprenkel, et al// *J Neurosurg.* – 2010. – Vol. 112, №2. – P. 345-353.
- 77. Lozier A. P.** Ventriculostomy-related infections: a critical review of the literature/ A.P. Lozier, R.R. Sciacca, M.F. Romagnoli, E.S. Jr. Connolly Neurosurgery. – 2002. – Vol. 51, №1. – P. 170-181.
- 78. Luce J. M.** A startling resistor regulates cerebral venous outflow in dogs/ J.M. Luce, J.S. Huseby, W. Kirk, J. Butler// *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol.* – 1982. – Vol. 53. – P. 1496–1503.
- 79. Lundberg N.** Continuous recording and control of ventricular fluid pressure in neurosurgical practice/ N. Lundberg // *Acta psychiat. Kbh.* – 1960. – Vol. 149. – P. 193.
- 80. Marmarou A.** Impact ICP instability and hypotension on outcome in patient with severe head trauma/ A. Marmarou, R.L. Anderson, J.D. Ward// *J. Neurosurg.* – 1991. – Vol. 75. – P. 59-66.
- 81. Marmarou A.** Contribution of CSF and vascular factors to elevation of ICP in severely head-injured patients/ A. Marmarou, A. Maset, J. Ward et al.// *J. Neurosurg.* – 1987. – Vol. 66, №6. – P. 883 – 890.
- 82. Martínez-Mañas R. M.** Camino intracranial pressure monitor: prospective study of accuracy and complications/ R.M. Martínez-Mañas, D. Santamarta, J.M. de Campos, E. Ferrer// *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* – 2000. – Vol. 69, №1. –P. 82-86.
- 83. McGraw C. P.** A cerebral perfusion pressure greater than 80 mm Hg is more beneficial/ .P. McGraw// *Intracranial pressure VII/ Eds J.T. Hoff, A.L. Betz. – Berlin: Springer-Verlag, 1989. – P. 839-841.*
- 84. Miller J. D.** Concepts of cerebral perfusion pressure and vascular compression during intracranial hypertension/ J.D. Miller, A. Stanek, T.W. Langfitt // *Prog Brain Res.* – 1972. – Vol. 35. – P.411–432.
- 85. Morgalla M. H.** ICP measurement accuracy: the effect of temperature drift. Design of a laboratory test for assessment of ICP transducers/ M.H. Morgalla,



- H. Mettenleiter, T.J. Katzenberger// *Med Eng Technol.* – 1999. – Vol. 23, №1. – P. 10-14.
- 86. Morgalla M. H.** Methods of experimental and clinical assessment of the relative measurement accuracy of an intracranial pressure transducer. Technical note/ H.M. Morgalla, L. Krasznai, K. Dietz et al.// *J Neurosurg.* – 2001. – Vol. 95, №3. – P. 529-532.
- 87. Morton R.** Intracerebral abscess associated with the Camino intracranial pressure monitor: case report and review of the literature/ R. Morton, T.H. Lucas, A. Ko, et al.// *Neurosurgery.* – 2012. – Vol. 71, №1. – E 193-198.
- 88. Münch E.** The Camino intracranial pressure device in clinical practice: reliability, handling characteristics and complications/ E. Münch, R. Weigel, P. Schmiedek, L. Schürer// *Acta Neurochir (Wien).* – 1998. – Vol. 140, №11. – P. 1113-1119.
- 89. Muzumdar D.** Safety in the operating room: neurosurgical perspective/ D. Muzumdar// *Int J Surg.* – 2007. – Vol. 5, №4. – P. 286-288.
- 90. Nakagawa Y.** Site and mechanism for compression of the venous system during experimental intracranial hypertension/ Y. Nakagawa, M. Tsuru, K. Yada // *J Neurosurg.* – 1974. – Vol. 41. P. 427-434.
- 91. Nates J. L.** Cerebral perfusion pressure monitoring alert// J.L. Nates, L.E. Niggemeyer, M.B. Anderson et al. // *Crit. Care Med.* – 1997. – Vol. 25. – P. 895-896.
- 92. Ortiz R.** Nosocomial infections in neurocritical care/ R. Ortiz, K. Lee// *Curr Neurol Neurosci Rep.* – 2006. – Vol. 6, №6. – P. 525-530.
- 93. Oshorov A. V.** Post-monitoring changes in zero drift of «Codman» intracranial pressure sensors/ A.V. Oshorov, I.A. Savin, A.S. Goriachev et al.// *Anesteziol Reanimatol.* – 2011. – Vol. 3. – P.62-66.
- 94. Paulson O. B.** Cerebral autoregulation. / O.B. Paulson, S. Strandgaard, L. Edvinsson// *Cerebrovasc Brain Metab Rev.* – 1990. – Vol 2, №2. – P. 161-192.
- 95. Piper I.** The Camino intracranial pressure sensor: is it optimal technology? An internal audit with a review of current intracranial pressure monitoring technologies/ I. Piper, A. Barnes, D. Smith, L. Dunn // *Neurosurgery.* – 2001. – Vol. 49, №5. – P. 1158-1164.
- 96. Poca M. A.** Fiberoptic intraparenchymal brain pressure monitoring with the Camino V420 monitor: reflections on our experience in 163 severely head-injured patients/ M.A. Poca, J. Sahuquillo, J. Arribas et al.// *J Neurotrauma.* – 2002. – Vol.19, №4. – P. 439-448.
- 97. Raboel P. H.** Intracranial Pressure Monitoring: Invasive versus Non-Invasive Methods. A Review. [Электронный ресурс] / P.H. Raboel, J.Jr. Bartek, M. Andresen et al.// *Crit Care Res Pract.* – 2012 – 2012:950393. – Режим доступа.
- 98. Rasulo F. A.** Are optimal cerebral perfusion pressure and cerebrovascular autoregulation related to long-term outcome in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage?/ F.A. Rasulo, A. Girardini, A. Lavinio et al. // *J Neurosurg Anesth.* – 2012. – Vol. 24, №1. – P. 3-8.
- 99. Rosenthal G.** Incorporating a parenchymal thermal diffusion cerebral blood flow probe in bedside assessment of cerebral autoregulation and vasoreactivity in patients with severe traumatic brain injury/ G. Rosenthal, R.O. Sanchez- Mejia, N. Phan et al.// *J Neurosurg.* – 2011. – Vol. 114, №1. – P. 62-70.
- 100. Rosenthal V. D** The International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC): goals and objectives, description of surveillance methods, and operational activities/ V.D. Rosenthal, D.G. Maki, N. Graves// *Am J Infect Control.* – 2008. – Vol. 36, №9. – E.1-12.
- 101. Rosner M. J.** Cerebral perfusion pressure management in head injury/ M.J. Rosner, S. Daughton // *J. Trauma.* – 1990. – Vol. 30. – P. 933-941.

- 102. Rossi S.** Complications and safety associated with ICP monitoring: a study of 542 patients/ S. Rossi, F. Buzzi, A. Paparella et al.//Acta Neurochir Suppl. – 1998. – Vol. 71. P. 91-93.
- 103. Sirovskii E. B.** The mechanism of the development of spontaneous fluctuations in the cerebrospinal fluid pressure («plateau» and B waves)/ E.B. Sirovskii//Zh Vopr Neurokhir Im N N Burdenko. – 1991. –Vol. 3. P.18-23.
- 104. Steiner L. A.** Continuous monitoring of cerebrovascular pressure reactivity allows determination of optimal cerebral perfusion pressure in patients with traumatic brain injury/ L.A. Steiner, M. Czosnyka, S.K. Piechnik et al.// Crit Care Med. – 2002. – Vol. 30, №4. – P. 733–388.
- 105. Stendel R.** Clinical evaluation of a new intracranial pressure monitoring device/ R. Stendel, J. Heidenreich, A. Schilling et al. / Acta Neurochir (Wien). – 2003. – Vol. 145, №3. – P.185-193.
- 106. Stocchetti N.** Clinical applications of intracranial pressure monitoring in traumatic brain injury: report of the Milan consensus conference/ N. Stocchetti, E. Picetti, M. Berardino et al.//Acta Neurochir (Wien). – 2014. – Vol. 156, №8. – P. 1615-1622.
- 107. Stocchetti N.** Traumatic intracranial hypertension/ N. Stocchetti, A.I. Maas // N Engl J Med. – 2014. – Vol. 371, №10. – P. 972.
- 108. Tse Ts.** Ventriculostomy and Infection: A 4-year-review in a local hospital. [15; 19; 25; 26; 27; 38] / Ts. Tse, K. Cheng, K. Wong// Surg Neurol Int. – 2010 – Sep 9; :47. – Режим доступа.
- 109. Tuettenberg J.** Clinical evaluation of the safety and efficacy of lumbar cerebrospinal fluid drainage for the treatment of refractory increased intracranial pressure/ J. Tuettenberg, M. Czabanka, P. Horn et al.// J Neurosurg. – 2009. – Vol. 110, №6. – P. 1200-1208.
- 110. Weinstabl C.** Comparative analysis between epidural (Gaeltec) and subdural (Camino) intracranial pressure probes/ C. Weinstabl, B. Richling, B. Plainer et al.// J Clin Monit. – 1992. – Vol. 8, №2. – P. 116 –120.
- 111. Wilkinson H. A.** Erroneous measurement of intracranial pressure caused simultaneous ventricular drainage: a hydrodynamic model study/ H.A. Wilkinson, J. Yarzebski, E.C. Wilkinson, F.A. Anderson// Neurosurgery 1989. – Vol. 24. – P. 348–354.
- 112. Zweifel C.** Noninvasive monitoring of cerebrovascular reactivity with near infrared spectroscopy in head-injured patients/ C. Zweifel, G. Castellani, M. Czosnyka et al. // J Neurotrauma. – 2010. – Vol. 27, №11. – P. 1951–1958.



## **II-3 Внутричерепной комплайнс, интракраниальный, церебральный, комплайнс мозга**

Все термины, перечисленные в заголовке – это синонимы. Нам больше нравится «интракраниальный комплайнс».

**Кратко:** Интракраниальный комплайнс показывает насколько повышается внутричерепное давление при введении дополнительно го объёма в полость черепа.

$$C = V/P \text{ Норма } 1,0 - 1,3 \text{ ml/mmHg}$$

**Подробно:** Термин комплайнс имеет несколько значений и применяется в разных областях знания\*. В нашей книге термин комплайнс используется в значении податливость. В физике и физиологии – при описании свойств сжимаемых и/или растяжимых систем. Формула комплайнса:

$$C = V/P$$

где  $C$  – комплайнс;  $V$  – объём;  $P$  – давление.

Комплайнс указывает, насколько повышается давление в системе в ответ на введение дополнительного объёма или, какое необходимо создать давление, чтобы ввести в систему данный объём. Например, когда мы говорим о комплайнсе респираторной системы, мы определяем, какое давление должен создать аппарат ИВЛ, чтобы вдохнуть в пациента целевой объём воздуха, или какое будет давление в системе, когда в легкие доставлен данный объём воздуха. Размерность комплайнса в респираторной физиологии ml/mbar, при оценке интракраниального комплайнса ml/mmHg. Для описания свойств сжимаемых и/или растяжимых систем наравне с термином комплайнс (податливость, растяжимость) используется термин упругость (elastance).

### Формула упругости $E = P/V$

где  $E$  – упругость;  $V$  – объём;  $P$  – давление.

Размерность упругости в респираторной физиологии  $\text{mbar/ml}$ , при оценке интракраниального состояния  $\text{mmHg/ml}$ .

Комплайнс – величина обратная упругости  $\text{compliance} = 1/\text{elastance}$ .

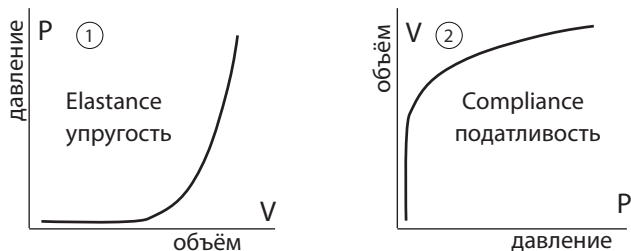


Рис. II-3 (1)

Комплайнс и упругость описывают взаимоотношение между объёмом и давлением. Если мы рассматриваем одну и ту же систему, мы получаем одну и ту же форму кривой «объём-давление». Поскольку при графическом отражении комплайнса и упругости координаты меняются местами, кривая меняет своё положение, но форма кривой не меняется [1]. В респираторной физиологии обычно на оси «Y» объём, а на оси «X» давление. При рассмотрении внутричерепных отношений всё наоборот: на оси «Y» давление, а на оси «X» объём. Это не принципиально. Главное:  $C = V/P$ , а  $E = P/V$ .

\*О слове «комплайнс» Если обратиться к Википедии мы получим следующее: COMPLIANCE (англ. Compliance – согласие, соответствие; происходит от глагола *to comply* – исполнять) – буквально означает (см. Оксфордском словаре английского языка) действие в соответствии с запросом или указанием; повиновение (англ. *compliance is an action in accordance with a request or command, obedience*). «Комплайнс» представляет собой соответствие каким-либо внутренним или внешним требованиям или нормам. Этот термин широко используется как «согласие, соответствие». Например название статьи «Factors influencing intracranial pressure monitoring guideline compliance and outcome after severe traumatic brain injury» переводится как «Мониторинг соответствия рекомендаций и исходов лечения при оценке факторов влияющих на внутричерепное давление у пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой». В медицине комплайнс имеет ещё и такое значение: «Приверженность лечению» в общем случае это добровольное следование пациентом предписанному ему режиму лечения.

При описании работы банковской системы используются термины «комплайнс-контроль» и «комплайнс-риск». Кому интересны эти особенности перевода, идите в Гугл.

По мере заполнения систем в живых организмах, комплайнс меняется. Графики соотношения объём-давление и давление-объём – это кривые. Для того чтобы оценивать комплайнс в разных участках графика, берут небольшой участок кривой и устанавливают отношение  $\Delta V$  к  $\Delta P$  для этого участка.

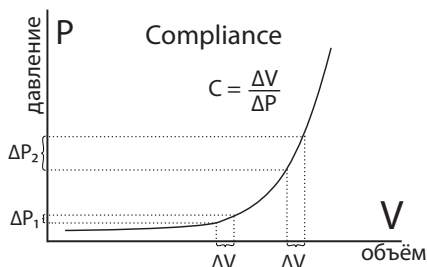
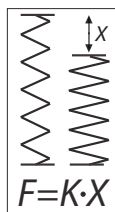


Рис. II-3 (2)

При рассмотрении внутричерепных отношений на оси «X» объём, а на оси «Y» давление. Мы хорошо представляем, как оценить упругость пружины.



Все помнят закон Гука:

$$F = K \cdot X$$

сила растянутой или сжатой пружины – это произведение коэффициента упругости (K) на длину растяжения (сжатия)

Рис. II-3 (3)



Для моделирования респираторной системы используют резиновый мешок

Рис. II-3 (4)

Легко представить себе как мы оцениваем комплайнс растяжимых систем, таких как респираторная система. Можно измерить

комплаинс сосудистой системы. При мониторинге сердечного выброса методом PiCCO компьютер непрерывно рассчитывает ударный объем, исходя из формы кривой давления и комплаинса артериальной системы. При этом, комплаинс артериальной системы с определенной периодичностью уточняют, проводя расчеты на основе транспульмональной термодилуции (метод разведения индикатора).

Но череп – это крепкий корпус неизменного объема. Череп не растягивается. На первый взгляд измерение комплаинса в данном случае кажется абсурдом и нелепостью. Всё дело в нюансах. Мы измеряем комплаинс внутричерепного содержимого, а не черепа. Именно поэтому вместе с термином *интракраниальный комплаинс*, на правах синонима используется термин *церебральный комплаинс* или *комплаинс мозга*. Давайте представим себе пружину, которая работает на сжатие. Закон Гука в чистом виде,  $F = K \cdot X$  чем больше сжали ( $X$ ), тем больше сила ( $F$ ).

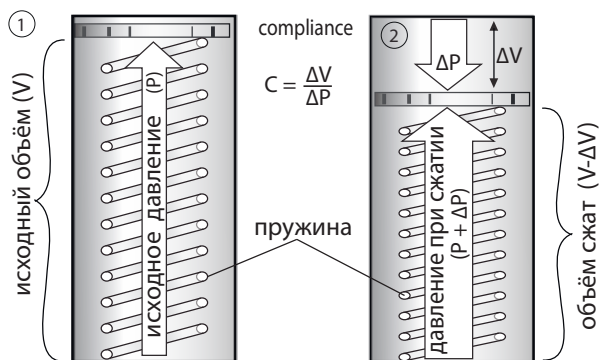
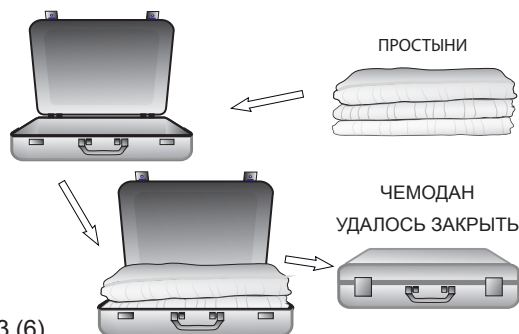


Рис. II-3 (5)

Поместим пружину в цилиндр и закроем пластиной, соответствующей диаметру цилиндра. Теперь, когда мы давим на пластину, имеем силу, приложенную к площади, то есть давление. Пластина делит объем цилиндра на две части: 1) часть в которой находится пружина и 2) часть над пружиной, которая соответствует в нашей модели добавленному патологическому объёму (например гематома). В данном примере мы имеем изменение объёма и давления. Если мы разделим  $\Delta V$  на  $\Delta P$ , мы получим комплаинс «внутрицилиндрового пространства». А если мы разделим  $\Delta P$  на  $\Delta V$ , мы получим упругость.

## Резервные пространства

Внутри черепа сжатие мозга происходит за счет использования *резервных пространств*. Это желудочки мозга, субарахноидальные цистерны и венозная часть сосудистого русла. В качестве модели упакуем стопку простыней в чемодан. Эту стопку можно сжать поскольку между простынями есть пространства, заполненные воздухом. Под давлением эти пространства сжимаются, а воздух вытесняется. Так нам удалось закрыть чемодан.



Несмотря на то, что исходный объём стопки простыней превышал объём чемодана мы добились успеха благодаря наличию резервных пространств

Рис. II-3 (6)

Если попытаемся закрыть в чемодане какой-нибудь трудносжимаемый объект, например стопку книг, мы обречены на неудачу. Страницы плотно прилежат друг к другу и резервных пространств нет. Закон сохранения вещества неумолим. Если объект несжимаем, резервных пространств нет и вытеснить нечего, то чемодан не закроется.

Решение задачи в уменьшении объёма книг – чтобы закрыть чемодан нужно извлечь часть книг

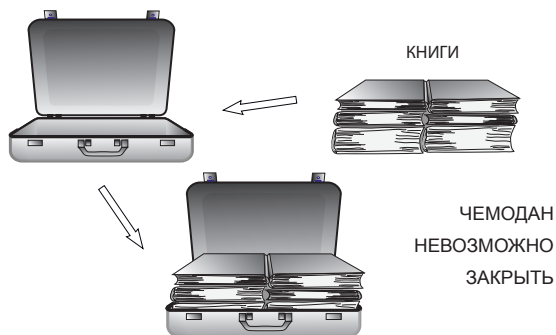


Рис. II-3 (7)

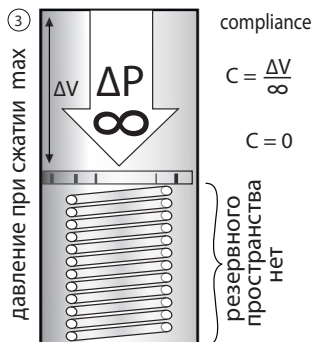


Рис. II-3 (8)

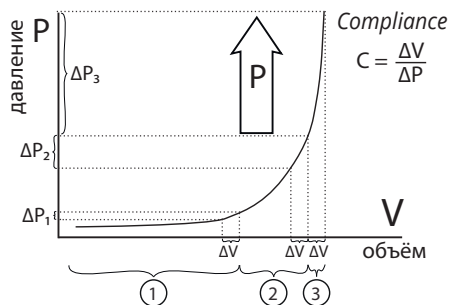


Рис. II-3 (9)

Когда мы сжимаем пружину в цилиндре, этот процесс продолжается до тех пор, пока между кольцами пружины есть резервное пространство. Как только кольца легли друг на друга, резервное пространство исчерпано. Добавленный патологический объём ( $\Delta V$ ) уже не может увеличиваться. При этом любая попытка увеличить добавленный патологический объём ( $\Delta V$ ) приведёт к критическому нарастанию давления. Как в гидравлическом прессе. На рисунке II-3 (9) в трёх наблюдениях в полость черепа добавляется одинаковый объём ( $\Delta V$ ). В первом наблюдении резервные пространства большие и давление ( $\Delta P_1$ ) повысилось незначительно. Во втором наблюдении резерв уменьшился и добавление такого же объёма приводит к значительному повышению давления ( $\Delta P_2$ ). В третьем наблюдении резервные пространства отсутствуют, и увеличение внутрочерепного давления ( $\Delta P_3$ ) при добавлении патологического объёма ( $\Delta V$ ) может быть уже несовместимо с жизнью.

В клинической практике важно оценить величину патологического объёма в черепе (гематома, опухоль, отёк) и оценить наличие резервных пространств. Когда при компьютерной томографии врач видит, что желудочки мозга сжаты, а охватывающая цистерна ствола мозга не прослеживается, он должен действовать безотлагательно. Даже если у пациента выполняется мониторинг внутрочерепного давления и на момент наблюдения ВЧД не превышает 20 mmHg, отсутствие резервных пространств – это

сигнал к действию. Нужно удалять или уменьшать патологический объём, а при неэффективности этих мероприятий, принимать решение об экстренной декомпрессивной трепанации черепа.

**«Краниоспинальный комплайнс»** – это синоним термина «внутричерепной комплайнс». Твердая мозговая оболочка спинного мозга на уровне Большого затылочного отверстия переходит в твердую мозговую оболочку головного мозга. Таким образом внутричерепное пространство и пространство спинномозгового канала следует рассматривать как общее пространство ликвороциркуляции. Если ликворопроводящие пути на уровне краниоспинального соединения не нарушены, то ликворное давление в спинномозговом канале не отличается от внутричерепного. В экспериментах на животных и ряде клинических исследований выполнялась оценка краниоспинального комплайнса [2; 3; 5; 20]. При спинальной пункции измеряли исходное давление ликвора, а затем измеряли повторно, после введения тестовых болюсов физраствора в спинномозговой канал. Если исследование выразить математической формулой – это отношение  $\Delta V$  к  $\Delta P$ . То есть выполнялась функциональная проба. Тестировался ответ краниоспинального пространства на введение дозированного дополнительного объёма. Оценка краниоспинального комплайнса имеет существенный недостаток. В 1964 году Langfitt выявил градиент давлений между спинальным и внутричерепным ликворными пространствами при наличии объемного образования выше или ниже намёта мозжечка, вызывающего сдавление ликворных путей. У метода есть ограничение: должна быть сохранена проходимость ликворных путей [2].

**Краниоспинальный комплайнс оценивают  
при люмбальной пункции**

Если у врача есть уверенность в надежной проходимости ликворных путей, оценка краниоспинального комплайнса позволяет

судить о наличии или отсутствии резервных пространств в полости черепа. Для оценки проходимости ликворных путей выполняются пробы Квеккенштедта\* и Стуккея\*\* [ 3 ].

*Пояснения:*

\*Проба Квеккенштедта (проба со сдавливанием шейных вен). Предварительно производят люмбальную пункцию, к пункционной игле присоединяют манометр и измеряют ликворное давление. Затем охватывают II и I пальцами правой и левой руки нижнюю часть шеи и сдавливают шейные вены в течение 5 сек. (не дольше 10 сек.). О достаточном сдавлении вен свидетельствует набухание лицевых и височных вен и покраснение кожи лица с цианотичным оттенком. Венозное полнокровие головного мозга приводит к повышению внутрочерепного давления и увеличению первоначального уровня давления СМЖ. В результате высота столба жидкости в манометрической трубке повышается примерно в 2–3 раза по сравнению с начальной. Как только сдавление вен прекращено, столб жидкости вновь опускается до исходного уровня. Наличие двух фаз (быстрого и значительного повышения и последующего быстрого понижения давления СМЖ) указывает на хорошую проходимость ликворного пространства. При полной блокаде субарахноидального пространства проба Квеккенштедта не приводит к подъему столба жидкости в манометре, а при частичной блокаде – лишь к некоторому его увеличению.

\*\*При пробе Стуккея искусственно увеличивают внутрипозвоночное давление. На уровне пупка кулаком или ладонью надавливают на живот в течение 20–25 сек. Сдавливанию брюшной полости ведет к сдавливанию брюшных вен и застою в венозной системе внутри позвоночного канала. В результате ликворное давление в субарахноидальном пространстве спинного мозга повышается и уровень жидкости в манометре несколько поднимается (примерно в 1,5 раза). Если выше того места, где произведена люмбальная пункция, имеется блокада субарахноидального пространства, то при пробе Стуккея происходит нарастание ликворного давления, в то время как при пробах Квеккенштедта этого не наблюдается. Проба Стуккея в данной комбинации нужна, чтобы быть уверенным, в краниоспинальном пространстве достаточно ликвора и ликворное давление в принципе может подниматься. При отрицательной пробе Стуккея нельзя говорить о достоверности пробы Квеккенштедта.



**Мониторинг интракраниального комплайнса** (Шпигельберг Spiegelberg©). Развитие технологий позволило создать монитор для оценки интракраниального комплайнса. В мониторе «Шпигельберг» катетер оснащен датчиком давления и раздуваемым баллончиком. Катетер устанавливается в желудочек мозга. Осуществляется непрерывная регистрация ликворного давления в желудочковой системе мозга. С заданной периодичностью в баллончик в автоматическом режиме вводится тестовый объем воздуха ( $\Delta V$ ) и определяется насколько изменилось давление ( $\Delta P$ ). После серии измерений монитор выдает на дисплее величину интракраниального комплайнса. Возможна и установка катетера в паренхиму мозга.

Ниже приведем выдержку из описания монитора Spiegelberg©:

---

Компания Spiegelberg© использует в своих мониторах микропневматический способ измерения внутрочерепного давления. Этот метод дает ряд неоспоримых практических преимуществ. Пациенту в череп помещают измеряющий катетер, снабженный на конце латексным баллончиком длиной 12 мм. Баллончик заполнен воздухом. Внутрочерепное давление передается через тонкую стенку баллончика по катетеру на измеряющее устройство, трансформирующее давление в электрический сигнал с помощью преобразователя. Преобразователь давления, процессор и воздушный компрессор интегрированы в единый корпус прибора. На цифровом дисплее высвечивается систолическое, диастолическое и среднее значение ВЧД. Для правильности и точности измерений значений ВЧД необходима регулярная калибровка «нулевого» уровня давления прибора. На основании данных калибровки процессор корректирует измеряемые значения, нивелируя влияния суточных колебаний атмосферного давления. В мониторе Spiegelberg© функция калибровки проводится автоматически ежечасно, непрерывно, независимо от участия врача. Этим достигается большая точность измерений. Совместно с монитором ВЧД используется комплайнс-блок. В своё время, это было единственное комплексное аппаратное решение, позволяющее достаточно просто в условиях нейрореанимации измерять краниоспинальный комплайнс. Монитор комплайнса Шпигельберга представляет собой сложный комплекс автоматического управления микрокомпрессором, установленным в мониторе ВЧД Шпигельберга. Дополнительно к комплайнсу процессор рассчитывает индекс «давление-объем» (PVI). Комплайнс рассчитывается процессором монитора как среднее значение, исходя из 200 циклов измерения, данные о которых находятся во временной памяти монитора.

**Снижение интракраниального комплайнса –  
это предвестник резкого повышения ВЧД**

Что нам даёт знание об интракраниальном комплайнсе?

Считается, что снижение комплайнса – это предвестник резкого повышения ВЧД. Причина снижения комплайнса – это уменьшение резервных пространств, чаще всего вследствие отека мозга, гематомы или кровоизлияния в опухоль. После того как в клиническую практику был внедрен монитор Spiegelberg, позволявший непрерывно прикроватно измерять внутрочерепной комплайнс (ИСС, intracranial compliance), был выполнен ряд исследований с использованием данной методики [4–11]. Наиболее интересным мы считаем международное многоцентровое исследование, в котором участвовали клиники Италии, Швеции и Германии [10]. Оценивалась взаимозависимость комплайнса, внутрочерепного давления и церебрального перфузионного давления у пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой. В исследование вошло 15 пациентов. Все они были оперированы по поводу внутрочерепных гематом. При повышении артериального давления у части пациентов повышалось ВЧД и снижался комплайнс мозга, а у других был благоприятный ответ в виде снижения ВЧД и увеличения комплайнса. Авторы объяснили это различным состоянием ауторегуляции тонуса мозговых сосудов. Впоследствии развитие методик оценки ауторегуляции мозгового кровотока подтвердило мысли авторов исследования. Затем, после 2005 года интерес к данной методике угас. Основных причин две:

- 1) Различие между нормальным комплайнсом (1,0–1,3 ml/mmHg) и критическим снижением ( $\leq 0,5$  ml/mmHg) всего 0,5 ml/mmHg. Для клинической реальности этот диапазон очень узок;

- 2) Нередко снижение комплайнса регистрируется с опозданием (после того как ВЧД уже  $> 25$  mmHg). Ниже приводим тренды из публикации Kiening [11].

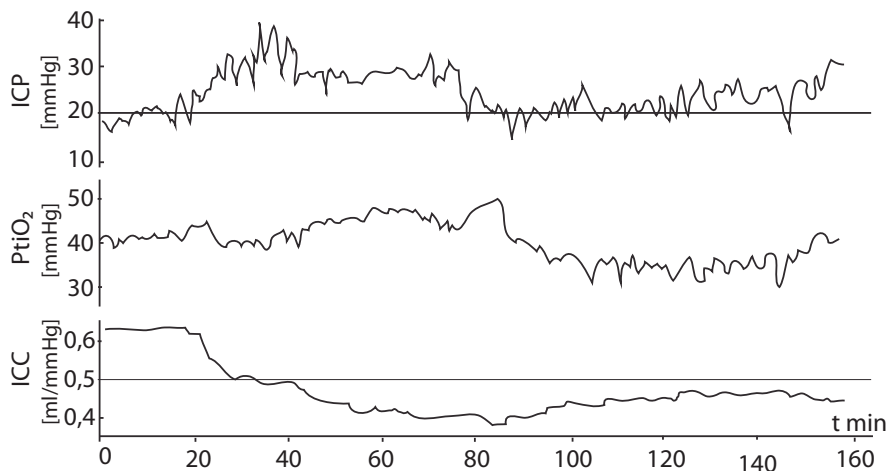


Рис. II-3 (10)

На данных трендах видно, что с 20-й по 80-ю мин был подъём ВЧД (ICP) выше 20 mmHg. Комплайнс (ICC) снижается до уровня ниже 0,5 ml/mmHg с отставанием на 18 минут. Такие результаты мониторинга ICC лишают его смысла. В клинической практике нам нужно предотвратить подъём ВЧД, то есть увидеть опасность и применить наше лечение до того как мог бы произойти подъём ВЧД. На этом же тренде мы видим ВЧД, и поскольку динамика ICC опаздывает, мы строим лечебную тактику по динамике ВЧД. Несмотря на то, что данная методика не оправдала ожиданий клиницистов, концепция оценки внутрочерепного комплайнса развивается. Современные методы оценки комплайнса и размеров интракраниальных пространств разрабатываются и внедряются в виде математических программ для рентгеновских и магнитно-резонансных компьютерных томографов [15–19]. Другое перспективное направление оценки интракраниального комплайнса и компенсаторных резервов построено на анализе волновых характеристик ВЧД. Этой теме посвящена следующая часть нашей книги.

## **Энтони Мармару (Anthony Marmarou) и индекс «PVI»**

**PVI – это объём, при введении которого в краниоспинальное пространство внутрочерепное давление возрастет в 10 раз**

**Кратко:** Индекс PVI имеет размерность в миллилитрах и является расчетным объёмом, при введении которого в краниоспинальное пространство внутрочерепное давление возрастет в 10 раз. Норма  $\geq 25$  мл.

*(Для представления о том, что такое PVI, этого вполне достаточно. Те, кто не готов потратить время и силы на историю развития концепции «PVI» и на математические выкладки, может уже перейти к следующей главе.)*

**Подробно:** Для экспертов и тех, кто не боится мудрёных формул. Выдающийся физиолог, профессор Ричмондского университета, Энтони Мармару (A. Marmarou) изучал ликвородинамику и разработал математическую модель ликворной системы. Создавая модели внутрочерепного пространства он учитывал скорость ликворопродукции, состояние ликвороциркуляции и резорбции ликвора. При оценке резорбции ликвора Marmarou учитывал давление крови в сагиттальном венозном синусе. Создавая модели формирования внутрочерепного давления, он учитывал пульсацию мозговых сосудов и связанный с этим волновой характер изменения давления в течение каждого сердечного цикла. Все современные математические методы расчетов внутрочерепных событий строятся на концепциях и моделях Marmarou. Он создал первое математическое описание изменения комплайнса краниоспинального пространства, предложил формулу, отражающую отношение «Объём-Давление» для краниоспинального пространства (craniospinal volume-pressure relationship).

Для того чтобы построить этот график объём-давление (1) на рисунке II-3 (11) нужно многократно вводить болусы физраствора в ликворное пространство и производить измерения давления.

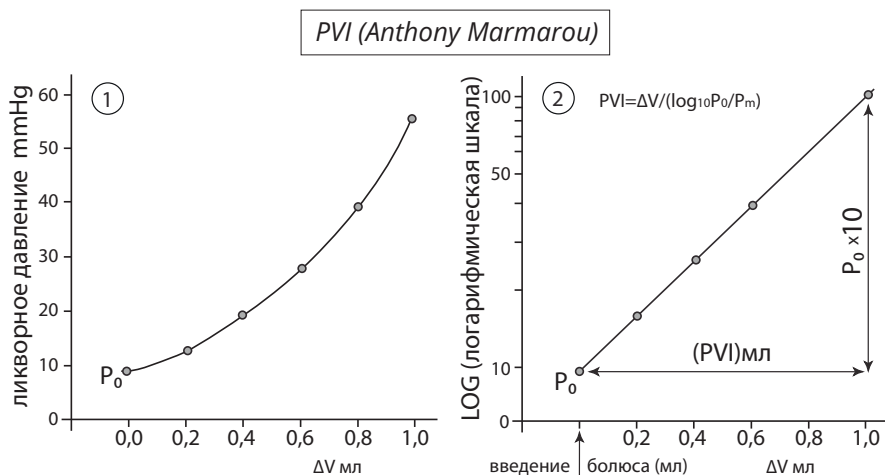


Рис. II-3 (11)

Мармароу установил, что кривая объём-давление (1) по своей форме похожа на логарифмическую функцию. Если на оси «Y» расположить логарифмическую шкалу, то кривая объём-давление превращается в прямую линию, (2) на рисунке II-3(11), и для построения графика требуется только две точки измерения. Точность и применимость математической модели Мармароу многократно проверялась в экспериментах на животных и в клинике. В результате исследований Мармароу показал, что нелинейное отношение «Объём-Давление» для краниоспинального пространства может быть описано как логарифмическая функция короткого прямого участка графика «давление-объём». При отнесении логарифма давления к объёму формируется график зависимости между объёмом и давлением. Мармароу назвал наклон кривой этого графика индексом PVI (pressure-volume index) «индекс давление-объём». Индекс PVI имеет размерность в миллилитрах и является расчетным объёмом, при введении которого в краниоспинальное пространство внутрочерепное давление возрастет в 10 раз. Важно не упустить из виду, что для расчета PVI используются две похожих формулы, в зависимости от того вводится или выводится объёмный болюс из краниоспинального пространства.

При выведении ликвора PVI описывается такой формулой:

$$PVI = \Delta V / [\log_{10} (P_0 / P_m)]$$

Где  $\Delta V$  – это объём ликвора в миллилитрах, выводимый из ликворной системы.  $P_0$  – это исходное давление, а  $P_m$  – это конечное давление.

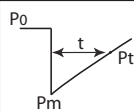
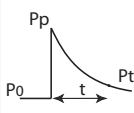
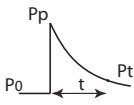
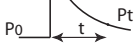
Важно помнить, что *elastance* (упругость) и её обратная величина *compliance* (податливость) – это отношение объёма и давления.

При введении объёмного болюса в ликворное пространство PVI описывается такой формулой:

$$PVI = \Delta V / [\log_{10} (P_p / P_0)]$$

Где  $\Delta V$  – это объём физраствора в миллилитрах, вводимый в ликворное пространство.

$P_0$  – это исходное давление, а  $P_p$  – это пиковое давление после введения объёмного болюса.

МЕТОД	ИЗМЕНЕНИЕ ОБЪЁМА	СХЕМА ГРАФИКА	ДАННЫЕ	ФОРМУЛЫ РАСЧЕТОВ	ЕДИНИЦЫ ИЗМЕРЕНИЯ
1) PVI (по выведению)	выведение болюса		$P_0$ $P_m$ $\Delta V$	$PVI = \frac{\Delta V}{\log_{10} P_0 / P_m}$	ml
2) продукция ликвора $I_f$	$\Delta V$ (ml)		$P_0$ $P_m$ $P_t$ $t$	$I_f = \frac{PVI}{t} \log_{10} P_t / P_m$	ml/min
3) PVI (по введению)	введение болюса		$P_0$ $P_p$ $\Delta V$	$PVI = \frac{\Delta V}{\log_{10} P_p / P_0}$	ml
сопротивление оттоку $R_o$	$\Delta V$ (ml)		$P_0$ $P_p$ $P_t$ $t$	$R_o = \frac{t P_0}{(PVI) \log_{10} \frac{P_t \times (P_p - P_0)}{P_p (P_t - P_0)}}$	mmHg/ml/min

В таблице из публикации Shapiro et al [22] приведены формулы для расчета PVI, скорости ликворопродукции и сопротивления оттоку ликвора.

Для расчета ВЧД по формуле Davson  $ICP = P_{ssp} + (I_f \cdot R_o)$  нужно определить давление в верхнем сагитальном синусе ( $P_{ssp}$ ), скорость продукции ликвора ( $I_f$ ) и сопротивление оттоку ликвора ( $R_o$ ).

Об этой формуле ВЧД в главе II-2. PVI – это только расчетная величина объёма болюса, при введении которого в данное краниоспинальное пространство, давление возрастет в 10 раз.

В исследованиях, выполненных по методике Marmarou PVI рассчитывалось по изменению ВЧД при быстром введении или выведении жидкости из ликворного пространства. Исследования выполнялись в экспериментах на животных и в клинике. Одновременно с PVI рассчитывался и краниоспинальный комплайнс. В клинических исследованиях на первом этапе PVI определяли, оценивая снижение ВЧД при выведении 2 мл ликвора. [13; 14; 22]. После первичного расчета PVI (и комплайнса) по этой методике принималось решение о максимально-допустимом повышении ВЧД у данного пациента, и рассчитывался максимальный безопасный объём болюса для введения в ликворное пространство. Обычно PVI рассчитывали, выполняя введение и выведение болюсов не более 2 мл. В тех случаях, когда ВЧД пациента было высоким, для расчета PVI использовалось только выведение измеряемых порций ликвора.

В результате выполненных исследований [12] Marmarou установил значение  $PVI \geq 20$  мл, которое коррелировало с благоприятными исходами заболевания. Очевидно, что чем больше PVI, тем больше объём резервных пространств и тем выше комплайнс интракраниального пространства. Для взрослого здорового мужчины норма  $PVI \geq 25$  мл.

Оценка PVI по методике Marmarou является трудозатратной и повышает риск инфицирования ликворной системы пациента. Расчёт PVI при использовании монитора Spiegelberg© позволяет видеть PVI на дисплее в режиме реального времени и анализировать тренды. Сегодня прямое инвазивное измерение индекса PVI уступило место менее инвазивным методикам, построенных на обчёте результатов КТ и МРТ [15–19] и математическом анализе волновых характеристик динамики ВЧД [12]. Работы и концепции Антони Мармару являются фундаментом современных представлений о внутрочерепных процессах и основой для математических моделей. Поясним для тех, кто подзабыл школьный курс математики, но глядя на формулу PVI вдруг задумался: а причём здесь логарифм ( $\log$ )? График, отражающий соотношение внутрочерепных объёма и давления, имеет форму

кривой, крутизна изгиба которой постепенно увеличивается. Сразу видно, зависимость нелинейная. Ученые-естествоиспытатели стремятся описать открытые ими закономерности с помощью формул. Это называется «описать закон природы математически». На рисунке II-3 (12) мы представили рядом с графиками упругости и податливости

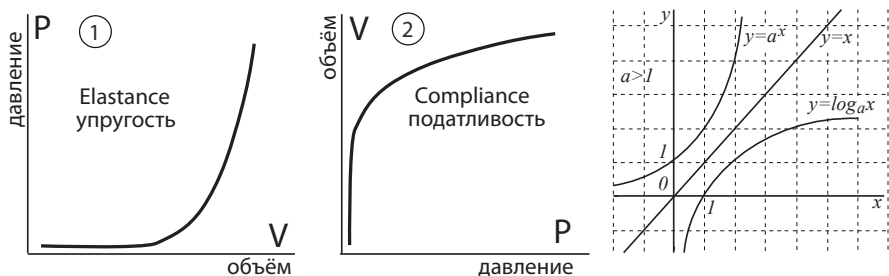


Рис. II-3 (12)

график показательной функции  $y=a^x$  и график логарифмической функции  $y=\log_a x$ . Точно также, как графики упругости и податливости, эти графики симметричны друг другу. Физиологи сочли, что на основе этих функций можно создать уравнение, описывающее зависимость внутричерепного объёма и давления. Для того чтобы график функции совпал с результатами полученными во время исследований, ученые «растягивают», «сжимают» и «поворачивают» графики добавляя в исходную формулу поправочные коэффициенты. Логарифм «x» по основанию «a» – это степень, в которую нужно возвести «a» чтобы получить «x». Если основание логарифма 10 – это десятичный логарифм. Если основание логарифма число «e» равное 2,72 – это натуральный логарифм. Формула Мармару – это

$$PVI=\Delta V/ [\log_{10} (P_0/P_m)] \text{ при выведении ликвора и}$$

$$PVI=\Delta V/ [\log_{10} (P_p/P_0)] \text{ при введении болюса физраствора.}$$



Мармару вынужден был создать две формулы потому, что логарифм числа меньше единицы – это отрицательная величина. В обеих формулах большее давление делится на меньшее, а потом вычисляется логарифм этого числа. Формула Мармару построена на основе логарифмической функции и использует десятичный логарифм.

Avezaat et al [21] в своих исследованиях использовали показательную функцию, построенную на основе числа Эйлера ( $e = 2,72$ ). Формула показательной функции «e» выглядит так  $y = e^x$ . График этой функции называется экспонента. Экспоненциальные функции часто встречаются вокруг нас. Это те события, в которых результат влияет на изменение скорости процесса. Классический пример снежный ком, катящийся с горы. Чем больше становится ком, тем быстрее растет его масса и скорость движения. Для того, чтобы описать динамику внутрочерепных взаимодействий авторы ввели коэффициент упругости  $E_1$  (elastance coefficient). Так выглядит формула, описывающая внутрочерепное давление (ВЧД) в данной публикации:

$$P = P_{eq} e^{E_1 V}$$

где  $P = \text{ВЧД}$ ;  $P_{eq}$  – это ВЧД в нормальных физиологических условиях;

$E_1$  – это коэффициент упругости;

$V$  – это изменение объёма в краниоспинальном пространстве по отношению к  $V_{eq}$  (исходному объёму).

Формула упругости (elastance) выглядит так:

$$E = dp/dV = E_1 P_{eq} e^{E_1 V} = E_1 P$$

Напомним, упругость (elastance) – это величина обратная податливости (compliance):  $E = P/V$ ;  $C = V/P$ ;  $E = 1/C$ .

Для расчета коэффициента упругости  $E_1$  использована формула:

$$E_1 = 1/\Delta V \ln [\Delta P/P + 1]$$

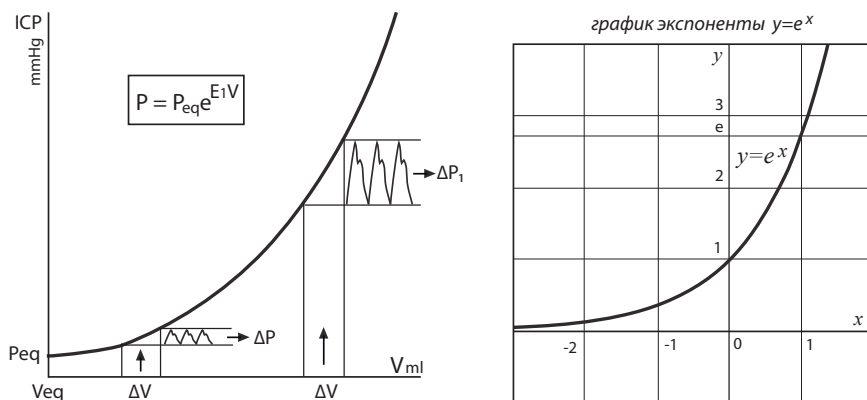


Рис. II-3 (13)

Рисунок II-3 (13) взят из работы Avezaat et al [21]. (Справа, для сравнения, график экспоненты в общем виде.) Авторы говорят: «Величина пульсового давления ( $\Delta P$ ) – это ответ на поступление в сосуды внутрочерепного пространства порции крови очередного сердечного цикла ( $\Delta V$ ). Экспоненциальная форма кривой «объём-давление» объясняет, почему амплитуда пульсации давления ( $\Delta P$ ) возрастает при повышении внутрочерепного давления».

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1. Lanier W. L., Warner D. O.** Intracranial Elastance versus Intracranial Compliance: Terminology Should Agree with That of Other Disciplines *Anesthesiology* 77:403-404, 1972
- 2. Langfitt T. W.** Transmission of increased intracranial pressure I. Within the Craniospinal Axis/ T.W. Langfitt, J.D. Weinstein, N.F. Kassell et al// *J. Neurosurg.* 1964. Vol. 21, №11. – P 989 – 997.
- 3. Белкин А. А., Зислин Б. Д., Доманский Д. С.** Мониторинг краниоспинального комплайнса при церебральной недостаточности *Анестезология и реаниматология* 2010. № 2 : 34-36
- 4. Piper IR, Spiegelberg A, Whittle I, Signorini D, Mascia L** (1999) A comparative study of the Spiegelberg compliance device with a manual volume-injection method: a clinical evaluation in patients with hydrocephalus. *Br J Neurosurg* 13:581–586
- 5. Piper IR, Miller JD, Whittle IR, Lawson A** (1990) Automated time-averaged analysis of craniospinal compliance (short pulse response). *Acta Neurochir Suppl (Wien)* 51:387–390
- 6. Abdullah J, Zamzuri I, Awang S, Sayuthi S, Ghani A, Tahir A, Naing NN** (2005) Preliminary report on Spiegelberg pre and post-operative monitoring of severe head-injured patients who received decompressive craniectomy. *Acta Neurochir Suppl* 95:311–314
- 7. Kiening KL, Schoening W, Unterberg AW, Stover JF, Citerio G, Enblad P, Nilsson P** (2005) Assessment of the relationship between age and continuous intracranial compliance. *Acta Neurochir Suppl* 95:293–297
- 8. Salci K, Nilsson P, Howells T, Ronne-Engstrom E, Piper I, Contant CF, Enblad P** (2006) Intracerebral microdialysis and intracranial compliance monitoring of patients with traumatic brain injury. *J Clin Monit Comput* 20:25–31
- 9. Yau Y, Piper I, Contant C, Citerio G, Kiening K, Enblad P, Nilsson P, Ng S, Wasserberg J, Kiefer M, Poon W, Dunn L, Whittle I** (2002) Multi-centre assessment of the Spiegelberg compliance monitor: interim results. *Acta Neurochir Suppl* 81:167–170
- 10. Portella G., Cormio M., Citerio G., Contant C., Kiening K., Enblad P., Piper I.** Continuous cerebral compliance monitoring in severe head injury: its relationship with intracranial pressure and cerebral perfusion pressure. *Acta Neurochir (Wien)*. 2005 Jul;147(7):707-13
- 11. Kiening KL, Schoening WN, Lanksch WR, Unterberg AW** (2002) Intracranial compliance as a bed-side monitoring technique in severely head-injured patients. *Acta Neurochir Suppl* 81:177–180
- 12. Howells T., Lewen A., Skold M. K.** An evaluation of three measures of intracranial compliance in traumatic brain injury patients *Intensive Care Med* (2012) 38:1061–1068 DOI 10.1007/s00134-012-2571-7
- 13. Maset AL, Marmarou A,** (1987) Pressure-volume index in head injury. *J Neurosurg.* 67:832–840
- 14. Andrews P., Citerio G.** Intracranial pressure. Part one: historical overview and basic concepts. In M.R. Pinsky et al. (eds.), *Applied Physiology in Intensive Care Medicine*, ©Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2009 DOI: 10.1007/978-3-642-01769-8\_25
- 15. Alperin N.** MR-intracranial compliance and pressure: a method for noninvasive measurement of important neurophysiologic parameters. *Methods Enzymol.* 2004;386:323-49. DOI: 10.1016/S0076-6879(04)86016-6

- 16. Alperin N., Kulkarni K., Loth F., Roitberg B., Foroohar M.** Analysis of magnetic resonance imaging-based blood and cerebrospinal fluid flow measurements in patients with Chiari I malformation: a system approach. *Neurosurg Focus*. 2001 Jul 15;11(1):E6.
- 17. Raksin P. B., Alperin N., Sivaramakrishnan A., Surapaneni S., Lichtor T.** Noninvasive intracranial compliance and pressure based on dynamic magnetic resonance imaging of blood flow and cerebrospinal fluid flow: review of principles, implementation, and other noninvasive approaches. *Neurosurg Focus*. 2003 Apr 15;14(4):e4.
- 18. Atsumi H., Matsumae M., Hirayama A., Kuroda K.** Measurements of intracranial pressure and compliance index using 1.5-T clinical MRI machine. *Tokai J Exp Clin Med*. 2014 Mar 20;39(1):34-43.
- 19. Wahlin A., Ambarki K., Birgander R., Alperin N., Malm J., Eklund A.** Assessment of craniospinal pressure-volume indices. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2010 Oct;31(9):1645-50. doi: 10.3174/ajnr.A2166. Epub 2010 Jul 1.
- 20. Poca M. A.** Is intracranial pressure monitoring in the epidural space reliable? Fact and fiction/ M.A. Poca, J. Sahuquillo, T. Topczewski et al.// *J Neurosurg*. – 2007. – Vol. 106, №4. – P. 548-556.
- 21. Avezaat C J, van Eijndhoven J H, Wyper D J.** Cerebrospinal fluid pulse pressure and intracranial volume-pressure relationships. *J NeurolNeurosurgPsychiatry* (1979) 42:687–700. doi:10.1136/jnnp.42.8.687
- 22. Shapiro K, Marmarou A, Shulman K.** Characterization of clinical CSF dynamics and neural axis compliance using the pressure-volume index: I. The normal pressure-volume index. *Ann Neurol*. 1980 Jun;7(6):508-14.

## II-4 Компьютерная томография, ликворные резервные пространства и внутричерепная гипертензия

Прежде чем говорить о признаках уменьшения резервных пространств, рассмотрим результаты компьютерной томографии здорового человека.

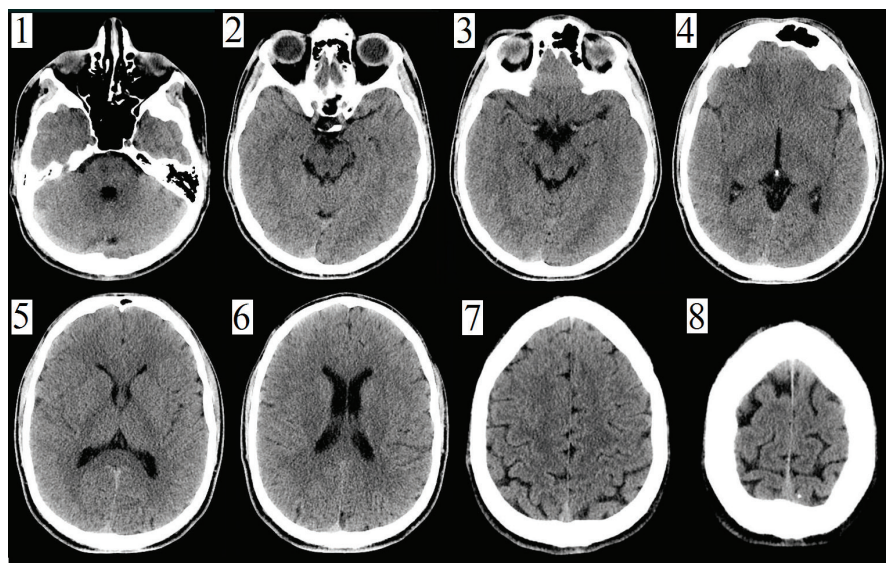


Рис. II-4 (1)

- 1) видна цистерна моста и полость IV желудочка;
- 2) и 3) видны охватывающая, межножковая и базальная цистерны;
- 4) видна полость III желудочка;
- 5) видны передние и задние рога боковых желудочков;
- 6) видны тела боковых желудочков; на всех срезах хорошо видны субарахноидальные пространства, нет смещения срединных структур, видна граница между серым и белым веществом.

На серии снимков представленных ниже показан отёк мозга. Резервные пространства отсутствуют. Желудочки мозга сдавлены. Срединные структуры смещены (1). На срезах 2), 3), 4) видно, что охватывающая цистерна моста, межножковая и базальные цистерны «зажаты».

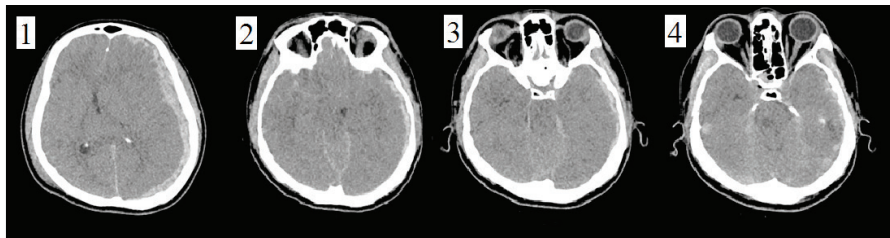


Рис. II-4 (2)

Сопоставление результатов компьютерной томографии и данных мониторинга внутрочерепного давления в большом количестве клинических наблюдений подтвердило зависимость развития внутрочерепной гипертензии от наличия или отсутствия резервов ликворных пространств. Это позволило сформировать доказательную базу для клинических рекомендаций по лечению черепно-мозговой травмы. Данные компьютерной томографии головного мозга (КТ) являются одним из важных диагностических инструментов для определения тактики нейрохирургического лечения и определения показаний для мониторинга внутрочерепного давления (ВЧД) в остром периоде черепно-мозговой травмой (ЧМТ). КТ сканирование позволяет выявить среди пострадавших с ЧМТ тех, кто нуждаются в непрерывном мониторинге ВЧД [1; 2; 3; 4; 5; 6; 8]. Наиболее чувствительным предиктором развития внутрочерепной гипертензии (ВЧГ) является состояние базальных цистерн, оцененное при первичном КТ [17]. Обследовав 218 пострадавших с ЧМТ, Toutant SM et al установили, что при сдавлении базальных цистерн у 74% исследованных пострадавших регистрируется повышение ВЧД свыше 30 mmHg при дальнейшем мониторинге [17]. Muzutani et al, установили зависимость

развития ВЧГ от степени компрессии базальных цистерн, размеров субдурального пространства, размеров 3 и 4 желудочков, объёма внутримозговой гематомы и наличия травматического САК [14].

По данным мультицентрового исследования, включавшим 753 пострадавших с ЧМТ, независимыми предикторами длительности ВЧГ в первые трое суток с момента травмы были: компрессия мезэнцефальных цистерн, смещение срединных структур, наличие крови с субарахноидальном пространстве, возраст пострадавших и выраженность внутрижелудочкового кровоизлияния [9]. Корреляционный анализ данных КТ с развитием ВЧГ у 137 пострадавших с ЧМТ показал, что ВЧД повышалось у пострадавших с наличием экстра- и интрацеребральных гематом в 55% наблюдений, а при отсутствии патологических изменений на КТ повышение ВЧД регистрировалось только у 17% пострадавших [11]. Одноцентровое ретроспективное обсервационное исследование 226 пострадавших с ЧМТ [15] позволило сформулировать показания для проведения мониторинга ВЧД, вошедшие в международные рекомендации. Патология по данным КТ в момент госпитализации ассоциировалась с развитием ВЧГ в 53-66% наблюдений, а при отсутствии патологии на КТ всего лишь в 13% наблюдений. Вместе с тем нормальное КТ, при наличии любых двух из трех факторов риска ассоциируется с развитием ВЧГ в 60% наблюдений. Факторы риска развития ВЧГ: возраст пострадавших старше 40 лет, систолическое артериальное давление ниже 90 mmHg, постуральные реакции в виде декортикации или децеребрации [6; 7; 13; 15].

Важно учитывать, что вероятность развития ВЧГ зависит не только от объёмно-пространственных изменений, но и от характера повреждения мозга [16]. В работе использована классификация (Marshall) диффузного аксонального повреждения (ДАП) по КТ. При ДАП-1 частота ВЧГ составила 0%, при ДАП-2 – 28,6%, причем в 10% развивалась неконтролируемая ВЧГ, при ДАП-3 – 63,2%, причем в 33% – неконтролируемая ВЧГ, при ДАП-4 – 100%, и во всех 100% ВЧГ носила неконтролируемый характер. После выполнения нейрохирургических вмешательств и удаления патологических субстратов (гематом, очагов ушиба-размозжения) частота ВЧГ

составила 65,2% и половина из них была неконтролируемой, а при наличии патологического субстрата и отказа от нейрохирургического вмешательства частота ВЧГ составляла 84,6%, причем, в 50% наблюдений ВЧГ носила неконтролируемый характер [16]. Miller et al исследовал 225 пострадавших с тяжелой ЧМТ [13]. Если у пациентов в момент госпитализации отсутствовали патологические изменения по данным КТ, то в 25% наблюдений отмечалось персистирующее повышение ВЧД свыше 20 mmHg [13]. По мнению другой группы исследователей во главе с Holiday при отсутствии патологии на КТ нет оснований для развития внутричерепной гипертензии [10]. Повышения ВЧД, которые регистрируются при отсутствии патологии на КТ, имеют «вторичный» характер. По мнению авторов, в 86% наблюдений данные повышения ВЧД были ассоциированы с различными легочными осложнениями, которые развивались у пострадавших с ЧМТ в остром периоде [10]. Lobato et al также не обнаружили значительного повышения ВЧД среди пострадавших с ЧМТ при отсутствии патологических изменений на КТ [12]. Отмечали лишь транзиторные повышения ВЧД до 25 mmHg в первые сутки после травмы у 10% пострадавших [12].

Согласно международным рекомендациям Brain Trauma Foundation, а также рекомендациям, принятым Ассоциацией нейрохирургов Российской Федерации [6; 7], мониторинг внутричерепного давления показан у больных с тяжелой ЧМТ (3–8 баллов по Шкале комы Глазго) и патологией на КТ (гематома, очаг ушиба, отек, компрессия базальных цистерн). Мониторинг целесообразен у больных с тяжелой ЧМТ и КТ-нормой при наличии двух из следующих признаков: возраст старше 40 лет, развитие одно- или двусторонней децеребрации, систолическое АД < 90 mmHg. Мониторинг ВЧД, как правило, не показан у больных с ЧМТ легкой и средней степени тяжести. Показания для мониторинга ВЧД в остром периоде ЧМТ установлены только для группы пострадавших с утратой сознания по ШКГ менее 9 баллов. На сегодня нет четких рекомендаций относительно потенциально угрожаемой группы пострадавших с ШКГ выше 8 баллов, но при наличии патологических изменений на КТ.



## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. **Амчеславский В. Г.** Интенсивная терапия вторичных повреждений головного мозга в остром периоде черепно-мозговой травмы (диагностика, мониторинг, алгоритмы терапии): автореф. дис. д-ра мед. наук / В.Г. Амчеславский. – М., 2002. – 57 с.
2. **Коновалов А.Н.** Клиническое руководство по черепно-мозговой травме: /А.Н.Коновалов, Л.Б.Лихтерман, А.А.Потапов. – М.:Антидор, 1998.–т.1. – 552 с.245
3. **Корниенко В. Н.** Компьютерная томография в диагностике черепно-мозговой травмы / В.Н. Корниенко, Н.Я. Васин, В.А. Кузьменко. – М.: Медицина, 1987. – 283 с
4. **Крылов В.В.** Принципы мониторинга внутричерепного давления/ В.В. Крылов, С.С. Петриков, А.А. Солодов// Анналы клинической и эксперим. неврологии. 2014 – т.8., №1 – С.44-48.
5. **Потапов А. А.** Патогенез и дифференцированное лечение очаговых и диффузных повреждений головного мозга: автореф. дис. д-ра мед. наук/ А.А. Потапов.– М., 1990. –334 с. 247
6. **Потапов А. А.** Современные рекомендации по диагностике и лечению тяжелой черепно-мозговой травмы/ А.А. Потапов, В.В. Крылов, Л.Б. Лихтерман и др.// Вопр. Нейрохирургии. – 2006. – т.70, №3 – С. 3-10.
7. **Bratton S. L.** Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. VIII. Intracranial pressure thresholds// S.L. Bratton, R.M. Chestnut, J. Ghajar et al.// Neurotrauma. – 2007. – Vol. 24, suppl. 1. – S55 – 58.
8. **Chesnut R.** The role of secondary brain injury in determining outcome from severe head injury/ R. Chesnut, L. Marshall, M. Klauber et al.// J Trauma. – 1993. – Vol. 34, №2. – P. 216-222.
9. **Eisenberg H.M.** Initial CT findings in 753 patients with severe head injury. A report from the NIH Traumatic Coma Data Bank/ H.M. Eisenberg, H.E. Gary, E.F. Aldrich// J Neurosurg. – 1990. – Vol. 73, №5. – P. 688–698.
10. **Holliday P. O.** Normal computed tomograms in acute head injury: correlation of intracranial pressure, ventricular size, and outcome/ P.O. Holliday, D.L. Kelly, M. Ball// Neurosurgery. – 1982. – Vol. 10, №1. – P. 25–28.
11. **Kishore P.R.** Significance of CT in head injury: correlation with intracranial pressure/ P.R. Kishore, M.H. Lipper, D.P. Becker// AJR Am J Roentgenol. – 1981. – Vol. 137, №4. – P. 829
12. **Lobato R.D.** Normal computerized tomography scans in severe head injury. Prognostic and clinical management implications/ R.D. Lobato, R. Sarabia, J.J. Rivas, et al.// J Neurosurg. – 1986. – Vol. 65б №6. – P. 784–789.
13. **Miller M.T.** Initial head computed tomographic scan characteristics have a linear relationship with initial intracranial pressure after trauma/ M.T. Miller, M. Pasquale, S. Kurek, et al.// J Trauma. – 2004. – Vol. 56, №5. – P. 967– 972.
14. **Mizutani T.** Estimation of intracranial pressure using computed tomography scan findings in patients with severe head injury/ T. Mizutani, S. Manaka, H. Tsutsumi// Surg Neurol. – 1990. – Vol. 33, №3. –P. 178–184. 751–762.
15. **Poca M.A.** Incidence of intracranial hypertension after severe head injury: a prospective study using the Traumatic Coma Data Bank classification/ M.A. Poca, J. Sahuquillo, M. Baguena et al.// Acta Neurochir Suppl. – 1998. –Vol. 71. P. 27–30.
16. **Toutant SM, Klauber MR, Marshall LF, et al** Absent or compressed basal cisterns on first CT scan: ominous predictors of outcome in severe head injury/ S.M. Toutant, M.R. Klauber, L.F. Marshall et al.// J Neurosurg. – 1984. – 61, – №4. – P. 691–694.

## II-5 Церебральное перфузионное давление (ЦПД)

Церебральное перфузионное давление (ЦПД) – это разница между средним артериальным (САД) и средним внутричерепным давлениями (ВЧД):  $ЦПД = САД - ВЧД$  и измеряется в миллиметрах ртутного столба (mmHg).

Часто клиницисты путают понятия ЦПД и перфузия головного мозга. Что же такое перфузия и почему давление называется перфузионным?

**Перфузия** – это прохождение крови через ткань или орган. В нашем случае перфузия – это отношение объемного мозгового кровотока к массе мозгового вещества. Она измеряется в миллилитрах крови на 100 г ткани в минуту (мл/100г/мин). Усредненный объемный мозговой кровоток в физиологических условиях приблизительно равен 50 мл/100г/мин. Существуют региональные отличия для серого и белого вещества мозга, которые варьируют от 70 до 20 мл/100г/мин., соответственно. Нижние границы мозгового кровотока, при которых развиваются гипоперфузия и церебральная ишемия, хорошо изучены и установлены в экспериментальных работах: мозговой кровоток менее 30 мл/100г/мин вызывает развитие неврологической симптоматики и изменение функциональной активности нейронов; при снижении до 15–20 мл/100 г/мин развиваются обратимые нарушения на уровне дисфункции мембран нейронов; при снижении кровотока менее 10–15 мл/100 г/мин развивается необратимое нейрональное повреждение и гибель нейронов [1; 7; 8; 10]. Однако, следует помнить, что развитие деструктивных морфологических изменений в мозговой ткани зависит не только от степени, но и от длительности ишемии [9; 10], а также от функциональной активности мозга, то есть от метаболических потребностей.

В гидродинамике, как и в электродинамике для расчета силы тока (жидкости или электричества) используется закон Ома  $I = U/R$ . В электродинамике – это отношение напряжения или разности потенциалов к сопротивлению, а в гидродинамике – это отношение разности давлений в начале и конце трубки, или системы трубок, к сопротивлению. Таким образом, объемная скорость жидкости прямо пропорциональна разнице давлений и обратно пропорциональна гидродинамическому сопротивлению. Разность давлений, или градиент давлений, создающий поток крови через ткань и называют перфузионным давлением. В тканях организма перфузионное давление определяется градиентом давлений между артериальным и венозным руслом. В клинической практике мы используем ЦПД, как суррогатный показатель перфузии мозга, ввиду отсутствия других доступных методов измерения. В соответствии с законом Ома перфузия мозга, или объемный мозговой кровоток, описывается формулой

$$CBF = CPP / CVR$$

где CBF – объемный кровоток,  
 CPP – церебральное перфузионное давление,  
 CVR – сопротивление церебральных сосудов [2; 7].

### **Измерение ЦПД.**

В нормальных физиологических условиях ВЧД близко к давлению в венозных синусах мозга, поэтому ЦПД при нормальном состоянии приравнивается к артерио-венозному градиенту. При патологических состояниях мозга, сопровождающихся повышенным давлением в полости черепа: отеке мозга, нарушении циркуляции ликвора, появлении патологического масс-эффекта – происходит компрессия вен в местах впадения в синусы мозга. Все это приводит к нарушению венозного оттока и, в конечном счете, способствует дальнейшему росту ВЧД. При этом ВЧД значительно превосходит давление в венозных синусах мозга. В создавшихся условиях перфузия ткани мозга будет зависеть от градиента между САД и ВЧД.

Измерение ЦПД возможно при условии измерения артериального и внутрочерепного давления. В условиях отделений нейроинтенсивной терапии данные измерения проводятся прикроватно, инвазивно и в непрерывном режиме. Для расчета ЦПД используют среднее артериальное давление (САД). Установлено, что САД определяет перфузию тканей организма и остается относительно неизменным на всем протяжении артериального русла [6; 12].

Для правильного измерения ЦПД при горизонтальном положении тела датчик измерения инвазивного АД должен располагаться на уровне левого предсердия. При положении тела с приподнятым головным концом датчик должен размещаться на уровне наружного слухового прохода. Так обеспечивается положение датчика на уровне Виллизиева круга сосудов головного мозга, что гарантирует более точное измерение ЦПД [3; 11]. Если в положении приподнятого головного конца под углом 15–45 градусов расположить датчик инвазивного артериального давления на уровне левого предсердия, то может происходить искусственное завышение ЦПД на 10–20 mmHg, так как свой вклад будет вносить возросший уровень гидростатического давления. Неправильное измерение ЦПД может влиять на принятие решения о терапии, затруднять своевременную диагностику гипо- и гиперперфузии мозга и, как следствие, ухудшать исходы заболевания [11].

### **ЦПД и ауторегуляция мозгового кровотока.**

Закон Ома позволяет считать ЦПД суррогатным маркером мозгового кровотока [2; 7]. Другим не менее значимым фактором, определяющим интенсивность объёмного мозгового кровотока, является сопротивление церебральных сосудов. В норме у здорового человека работают механизмы ауторегуляции тонуса мозговых сосудов. В соответствии с уравнением Ома, ауторегуляция обеспечивает адекватное сопротивление мозговых сосудов в ответ на изменения ЦПД и, тем самым, поддерживает постоянство объёмного кровотока, отвечая метаболическим потребностям мозга [1; 2; 7]. Ауторегуляция тонуса мозговых сосудов – сложный многокомпонентный физиологический механизм, обеспечивающий

адекватность церебрального кровотока, оксигенации и метаболизма. В основе ауторегуляции лежит способность гладкомышечных клеток регионарных сосудов к повышению сократительной активности при увеличении растяжения сосудов под действием давления или к ее уменьшению при ослаблении растяжения в условиях снижения давления. Основные компоненты ауторегуляции мозговых сосудов – это миогенный, гуморальный, метаболический, нейрогенный, эндотелиальный [1; 2; 4; 5; 7]. Важно отметить, что при повреждении мозга границы ауторегуляции тонуса мозговых сосудов могут смещаться или/и сужаться. При тяжелом повреждении мозга ауторегуляция может полностью отсутствовать.

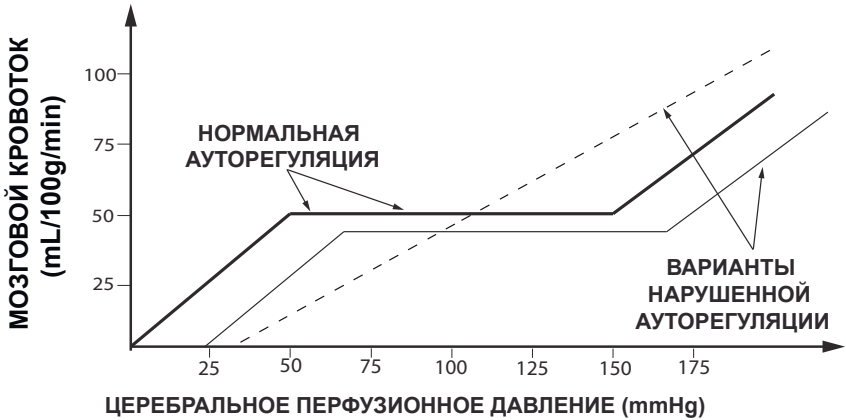


Рис. II-5 (1)

При нормальных физиологических условиях границы ЦПД здорового человека лежат в пределах от 50 до 150 ммHg [13] (рис. II-5 (1)). В пределах указанных границ ЦПД обеспечивается постоянный адекватный объемный мозговой кровоток.

Снижение ЦПД ниже 50 mmHg. даже у здорового человека может приводить к ишемии мозга, а повышение ЦПД выше 150 mmHg – к гиперемии мозга (рис. II-5 (2)).

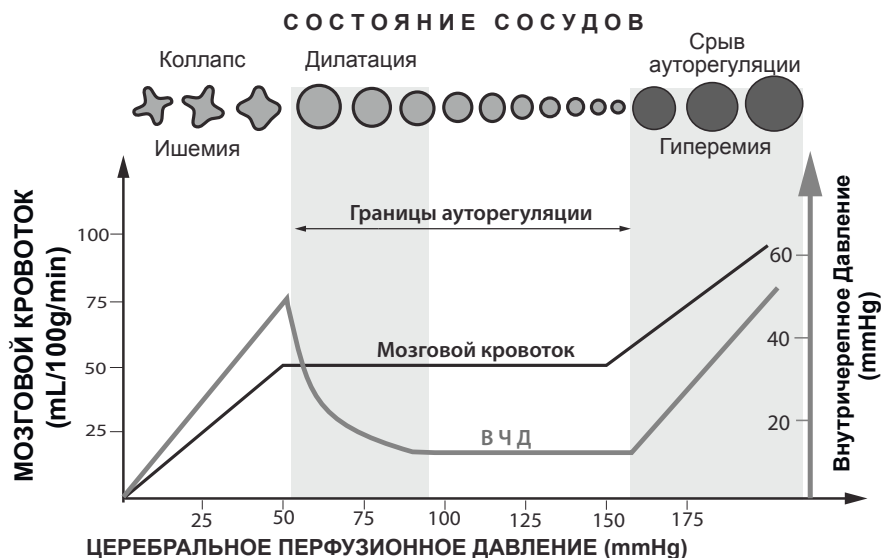


Рис. II-5 (2) Взаимоотношения церебрального перфузионного давления (ЦПД), ауторегуляции мозговых сосудов и объемного мозгового кровотока (МК) и внутричерепного давления (ВЧД) при нормальных физиологических условиях.

При различных патологических состояниях головного мозга (ЧМТ, САК, ОНМК) ауторегуляция мозговых сосудов может нарушаться. Это означает, что резистивные сосуды плохо обеспечивают постоянство объемного кровотока на фоне изменяющегося АД, изменения газового состава ткани мозга и крови и т.д. В этих патологических условиях мозговой кровоток напрямую зависит от значения ЦПД.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

---

1. **Демченко И. Т.** Кровоснабжение бодрствующего мозга. Л. 1983. – 173с.
2. **Шмидт Р., Тевс Г.** Физиология человека. В: Том 2. **Костюк П. Г.** (ред.)  
Нервная и гуморальная регуляция. Кровь и кровообращение. Дыхание. М: Мир. 1996.  
с.333-641.
3. **Дж.Эдвард Морган-мл., Мэвид С. Михаил.** Клиническая анестезиология: книга 1-я/  
пер. с англ. М.-СПб: Бином - Невский Диалект, 1998. С.110.
4. **Aaslid R., Lindegaard K.F.,  
Sorteberg W., Nornes H.** Cerebral autoregulation dynamics in humans//Stroke. 1989.V.20.  
p.45–52.
5. **Aaslid R., Newell D.W., Stooss R., Sorteberg W., Lindegaard K.F.**  
Assessment of cerebral autoregulation dynamics from simultaneous arterial and venous  
transcranial Doppler recordings in humans.// Stroke.  
1991. V.22. p.1148-1154.
6. **Abrams J.H, Cerra F, Holcroft J.W.** Cardiopulmonary monitoring. In: Wilmore DW (ed.)  
Care of surgical patient. New York, Scientific American Medicine, 1989.
7. **Arthur C. Guyton, John E. Hall.** Textbook of medical physiology: Elsevier. 11th ed. 2006.  
p.761.
8. **Astrup J.** Energy-requiring cell functions in the ischemic brain. Their critical supply and  
possible inhibition in protective therapy.// J. Neurosurg. 1982. V.56. p.482-497.
9. **Astrup J., Siesjö B.K., Symon L.** Thresholds in cerebral ischemia - the ischemic  
penumbra.// Stroke. 1981.V.12. p.723-725.
10. **Jones T.H., Morawetz R.B., Crowell R.M., Marcoux F.W., FitzGibbon S.J., DeGirolami  
U., Ojemann R.G.** Thresholds of focal cerebral ischemia in awake monkeys.// J.Neurosurg.  
1981. V.54. p.773-782.
11. **Nates J.L., Niggemeyer L.E., Anderson M.B., Tuxen D.V.** Cerebral perfusion pressure  
monitoring alert!!! Crit. Care Med. 1997.V. 25.p.895–896.
12. **O'Rourke MF, Pauca A, Jiang XJ.** Pulse wave analysis. Br. J. Clin. Pharmacol. 2001;  
51: 507-522.
13. **Powers W.J.** Acute hypertension after stroke: the scientific basis for treatment decisions.  
Neurology 1993; 43: 461-467.

## II-6 Влияние количества эпизодов внутричерепной гипертензии и их продолжительности на исходы ЧМТ («доза ВЧГ» и «бремя ВЧГ»)

**Кратко:** Повреждающее воздействие внутричерепной гипертензии на мозг зависит от величины подъёмов ВЧД, количества эпизодов, продолжительности каждого эпизода и их суммарной длительности. Для обозначения этого явления используются термины «кумулятивный эффект ВЧГ», «доза ВЧГ» и «бремя ВЧГ».

**Подробно:** Единого мнения о том как оценивать кумулятивный эффект ВЧГ между специалистами пока нет. Все исследования приведенные в этой главе являются ретроспективным анализом результатов мониторинга ВЧД. Мы освещаем эту проблему, чтобы дать читателю представление о современных направлениях научного поиска в области патофизиологии и лечения ЧМТ.

Эта глава завершает вторую часть нашей книги. Мы обсудили внутрочерепное давление (ВЧД), церебральное перфузионное давление (ЦПД), внутрочерепную гипертензию (ВЧГ) и интракраниальные объёмно-пространственные взаимоотношения. Основным, первичным параметром мониторинга является внутрочерепное давление. Другие важные параметры рассчитываются из ВЧД. В главе II-2.2 мы указали нормальные значения внутрочерепного давления: **лежа на спине от 5 до 15 mmHg; стоя до -5 mmHg**. Врач борется за жизнь пациента стремясь вернуть ВЧД к нормальным значениям. Главная стратегическая задача врача добиться стабилизации состояния пациента и предотвратить развитие вторичных повреждений мозга.

**Внутрочерепная гипертензия – ключевой фактор  
вторичного повреждения мозга**



Внутричерепная гипертензия приводит к нарушениям перфузии мозга. В результате страдает доставка кислорода и нарастает гипоксия. На фоне гипоксии нарастает отек мозга, и ещё больше нарастает внутричерепное давление. Патогенетический процесс повторяется до тех пор, пока на фоне критического подъёма внутричерепного давления не произойдет полная остановка мозгового кровообращения или дислокация головного мозга, несовместимая с жизнью. Если врачу удастся предотвратить развитие внутричерепной гипертензии, порочный круг разрывается. Для работы врачу нужны ориентиры:

1 – граница безопасного ВЧД; 2 – соотношение ВЧД, ЦПД и среднего артериального давления; 3 – количественная оценка ВЧГ.

### **Граница безопасного ВЧД**

Современные представления о безопасных границах внутричерепного давления представлены в международных рекомендациях Brain Trauma Foundation (BTF) *braintrauma.org*. В соответствии с международными (3-е изд. 2007 г.) и отечественными рекомендациями для пациентов с ЧМТ (2016 г.) рекомендовано ВЧД не выше 20 mmHg [1; 2; 3]. 4-е издание международных рекомендаций предлагает верхнюю границу в 22 mmHg [4]. Установлено, что маленькие дети и некоторые категории взрослых не переносят повышение ВЧД выше 15 mmHg [2; 5]. Отечественные рекомендации гласят: «Коррекцию ВЧД следует начинать при превышении порога 20 mmHg, продолжающегося в течение 5 мин и более» [1].

В практической работе нужно знать, что рекомендации предлагают усредненные значения критического уровня ВЧД. Идеальным решением является индивидуальный подход к каждому пациенту, с учетом его возраста, пола, особенностей травмы и анамнеза. Marshall et al (1979 г.) представили данные о том, что вклинения и дислокации мозга в отдельных случаях происходят при ВЧД 15 mmHg [5]. Угроза вклинения определяется градиентами внутричерепного давления, размерами резервных пространств

черепе и состоянием ауторегуляции мозгового кровотока. Поэтому очень важна динамическая оценка неврологического статуса и тщательный анализ данных КТ. Сегодня существует представление о критическом уровне ВЧД. Это уровень ВЧД, после достижения которого мозг погибает. Этот показатель мы подробно обсуждаем в третьей части нашей книги, в главе III-4 одновременно с «Индексом компенсаторного резерва (RAP)». Сейчас отметим, что **критический уровень ВЧД** индивидуален и отличается у разных пациентов.

В своей публикации [7] британские ученые Smielewski P., Czosnyka M., Menon D.K. говорят следующее: «ВЧД мониторинг – это основная стратегия лечения пациентов с ЧМТ и используется рутинно для принятия решения о медикаментозном и хирургическом лечении. В настоящее время исследований о результативности ВЧД-мониторинга I уровня доказательности нет. При создании международных рекомендаций о лечении на основе ВЧД-мониторинга использованы ретроспективные [8; 15; 16] и проспективные [23] исследования II и III уровня доказательности. Единственное рандомизированное проспективное клиническое исследование Chesnut et al [12] сравнивало лечение ЧМТ с ВЧД-мониторингом и без. Эта работа [12] вызвала активную дискуссию, немало комментариев и критических замечаний, поскольку показала отсутствие улучшений результатов лечения при ВЧД-мониторинге по сравнению с лечением, проводимым на основе клинической оценки состояния пациента и КТ (без ВЧД-мониторинга). В группе «мониторинга» поддерживали ВЧД ниже 20 mmHg. Авторы этого исследования [12] полагают, что эффективность ВЧД-мониторинга не проявилась т.к. метод мониторинга имел недостатки. В работе использованы не непрерывные тренды ВЧД, а дискретные показатели ВЧД, снимаемые каждый час. Stocchetti et al [13] анализируя эту [12] работу указывает, что в группе с ВЧД-мониторингом не выявлялось значительных подъёмов ВЧД, и потому не принимались решения об усилении терапии. Поскольку в сравниваемых группах проводилось одинаковое лечение, нелогично ожидать разных исходов только на основании того, что в одной

из групп был мониторинг. Главной целью ВЧД-мониторинга является раннее выявление угрозы подъёма ВЧД и своевременное проведение адекватного лечения. Внутричерепная гипертензия в разных исследованиях определяется как превышение порога от 20 mmHg до 25 mmHg. В клинической практике отмечаются неблагоприятные исходы при ВЧД превышающем пороговые значения от 15 mmHg до 25 mmHg [11; 14; 18; 20]. Последнее международное руководство по лечению ЧМТ выпущенное Brain Trauma Foundation (BTF) [4] определяет опасный уровень ВЧД в 22 mmHg, основываясь на доказательной базе исследования [21] где показано, что превышение этого уровня ВЧД приводит к увеличению летальности и тяжелой инвалидизации. Однако в этой же работе [21] указывается, что оптимальные пороговые значения ВЧД индивидуальны и зависят от возраста и пола. Авторы отмечают, что у пациентов, которым была выполнена декомпрессивная краниотомия (ДК), пороговые значения ВЧД отличаются от тех, кому проводится только консервативная терапия, поскольку в этих группах больных отличаются биомеханические параметры внутричерепного пространства. Состояние ауторегуляции мозгового кровотока играет важную роль в переносимости ВЧГ [17]. Применение единого порогового значения ВЧД не учитывает разнородность пациентов по возрасту, полу особенностям травмы и индивидуальной реакции на болезнь и на терапию. Важно иметь в виду, что рекомендованный [4] критический порог ВЧД в 22 mmHg получен при обобщении результатов лечения разнородной группы пациентов, получавших как консервативное лечение, так и хирургическое (ДК). Весьма низкое время-зависимое пороговое значение ВЧД по отношению к исходам заболевания выявлено у пациентов с ДК [19], и не получено для когорты пациентов без ДК. Индивидуальный выбор безопасной границы ВЧД на основе оценки состояния ауторегуляции мозгового кровотока оправдан [17], однако в настоящее время подтверждающих такой подход работ мало.» В публикации Marshall et al [6] наблюдались нарушения реакции зрачков при ВЧД, равном 18 mmHg. Поэтому, любой выбранный порог ВЧД должен четко и повторно

подтверждаться результатами клинического обследования и картиной КТ головного мозга у каждого пациента.

**Мониторинг ВЧД следует дополнять КТ-исследованиями и оценкой неврологического статуса**

В работе [17] Lazaridis C. et al, выполнений на основе ретроспективного анализа записей трендов ВЧД 327 пациентов с ЧМТ предлагают метод расчета индивидуальной границы опасного уровня ВЧД на основе индекса ауторегуляции  $PR_x$ .

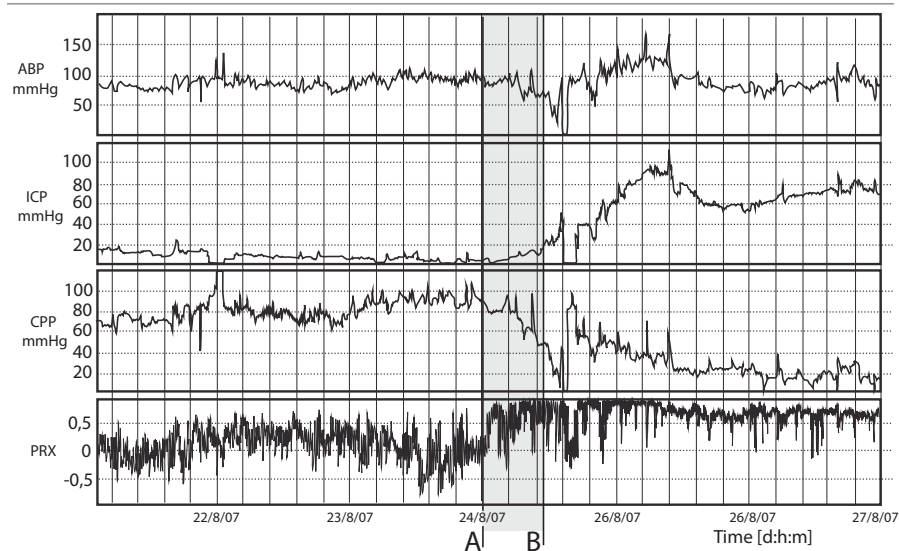


Рис. II-6 (1)

На рисунке II-6 (1) из этой публикации [17] приведены тренды мониторинга пациента с ЧМТ с рефракторной внутрочерепной гипертензией. Можно видеть, что во временном интервале А-В, ещё до того как повышается ВЧД (ICP), меняется индекс ауторегуляции мозгового кровотока  $PR_x$ . По расчетам авторов [17; 24] безопасному ВЧД соответствовал уровень, при котором коэффициент  $PR_x$  не превышает 0,2 ( $PR_x < 0,2$ ). Ещё раз

обращаем внимание читателя, что авторы рассматривают результаты ретроспективного анализа данных. Можно видеть, что чем более грубо нарушается ауторегуляция мозгового кровотока, тем вероятнее критическое повышение ВЧД. При этом, мы вынуждены признать что, задача восстановления нарушенной ауторегуляции пока далека от окончательного решения. Резюмируя этот раздел главы II-6, о безопасных границах ВЧД подчеркнём, что у каждого конкретного пациента:

**Индивидуальные границы безопасного ВЧД могут отличаться от значений указанных в международных рекомендациях**

### **ЦПД зависит от ВЧД и от среднего артериального давления**

Это утверждение закономерно следует из формулы:

$$\text{ЦПД} = \text{Адср} - \text{ВЧД}.$$

Очевидно, что ВЧД влияет на состояние пациента, поскольку от величины ВЧД зависит перфузионное давление и кровоснабжение мозга. Вместе с тем следует учитывать, что при **низком среднем артериальном давлении**, даже при значениях ВЧД указанных в клинических рекомендациях, у пациента будет **низкое ЦПД**. Низкое ЦПД приведёт к формированию вторичных ишемических очагов. Характерной ошибкой у постели больного может быть «борьба с ангиоспазмом» с использованием препаратов, снижающих системное артериальное давление без контроля среднего АД. Например внутривенная инфузия препарата «Нимотоп» приводит к развитию артериальной гипотонии, в результате чего снижается ЦПД. Ухудшается перфузия мозга, увеличиваются очаги ишемии и нарастает неврологический дефицит. («Хотели как лучше, а получилось...»)

В свою очередь, при наличии **стойкой внутричерепной гипертензии**, попытки улучшить перфузию мозга за счёт повышения среднего артериального давления могут оказаться неэффективными. Это связано тем, что при ВЧГ, если давление окружающих тканей превышает давление крови в капиллярах, то кровотока

останавливается вне зависимости от величины среднего артериального давления. В соответствии с международными и отечественными рекомендациями для пациентов с ЧМТ рекомендовано ЦПД не ниже 60 mmHg [1; 4]. В 4-м издании международных рекомендаций ВТФ [4] рекомендовано ЦПД в границах 60–70 mmHg на основании результатов доказательных исследований [9; 21]. При этом отмечено, что индивидуальный подбор АДср нацеленный на достижение наилучшего ответа в виде снижения ВЧД, при сохранной цереброваскулярной ауторегуляции ( $PRx < 0$ ), приводит к лучшим результатам лечения [10; 22].

В исследовании [34] Stein D.M. et al в дополнение к непрерывному мониторингу ВЧД, среднего АД и ЦПД авторы использовали индекс ВТИ или **Brain Trauma Index**. ВТИ – это отношение ЦПД к ВЧД ( $BTI = CPP/ICP$ ).

**ЦПД зависит от ВЧД и от среднего артериального давления**

### **Количественная оценка внутричерепной гипертензии (ВЧГ)**

Для того чтобы количественно оценивать воздействие ВЧГ на мозг, разработаны следующие показатели:

- доза ВЧГ, Pressure-time dose, ICP-dose, ICH-dose. Pressure times time dose (PTD),
- бремя ВЧГ, intracranial pressure-time burden,
- оценка количества и длительности эпизодов, episodes of increased ICP,
- индекс ЧМТ, BrainTrauma Index ( $BTI = CPP/ICP$ ),
- индекс Pressure Time Index (PTI).

**Доза ВЧГ.** Под дозой внутричерепной гипертензии понимают произведение длительности на величину гипертензии. Размерность дозы ВЧГ – миллиметры ртутного столба умноженные на часы (mmHg\*h).

Вспомним, как определяется доза облучения при лучевой терапии, или для лиц оказавшихся в зоне воздействия радиации. Это

произведение интенсивности воздействия на время облучения. В настоящее время выполнен ряд исследований, цель которых сопоставить дозу ВЧГ и результаты лечения и исходы ЧМТ и субарахноидального кровоизлияния [17; 24–29]. В работе Vik A. et al [28] представлен пример сопоставления дозы ВЧГ в двух клинических наблюдениях при одинаковом среднем ВЧД (16mmHg) в течение 48 часов – рисунок II-6 (2).

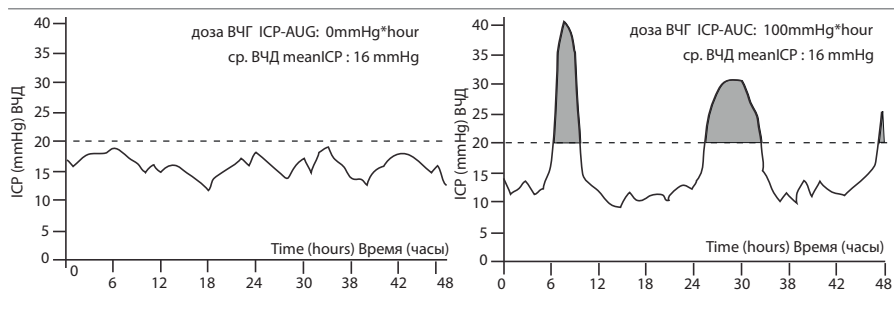


Рис. II-6 (2)

Можно видеть что в этих клинических наблюдениях при одинаковом среднем ВЧД доза ВЧГ отличается. Целью этого исследования [28] было сопоставление дозы ВЧГ и исходов ЧМТ. Все исследования сопоставления дозы ВЧГ с исходами, приводимые нами, были построены на ретроспективном анализе. Для обработки были использованы тренды мониторинга ВЧД, пострадавших с ЧМТ и субарахноидальными кровоизлияниями, которые сопоставлялись с исходами заболевания. При расчете по тренду, доза ВЧГ определялась как площадь под кривой ВЧД (Area Under Curve или AUC), ограниченная снизу уровнем давления, обозначавшимся как критический порог ВЧД (critical threshold ICP или cutoff value). Во всех приводимых работах использован критический порог ВЧД в 20 mmHg. В ряде работ доза ВЧГ рассчитанная по этому пороговому значению обозначается как «D20». В работах из Кембриджа, выполненных группой ученых под руководством Smielewski P., Czosnyka M., Menon D.K. [17; 24], для расчета дозы ВЧГ использованы одновременно три пороговых значения ВЧД и оценивается чувствительность каждого из них. Как и во всех остальных

приводимых нами работах использован критический порог ВЧД в 20 mmHg. Он обозначен как «D20». Второй критический порог ВЧД в 25 mmHg. Он обозначен как «D25». Третий порог критического ВЧГ является индивидуальной для каждого пациента расчетной величиной на основе индекса ауторегуляции PRx. Он обозначен как «DPRx». Принцип расчета «DPRx» на основе PRx показан на рисунке II-6 (1) из публикации [17]. Допустимым ВЧД, по результатам данных работ [17; 24] является уровень ВЧД, при котором коэффициент PRx не превышает 0,2 ( $PRx < 0,2$ ). В работе Kahraman S. et al [25] у пациентов с ЧМТ проводилось сравнение автоматизированного мониторинга и регистрации всех эпизодов подъёма ВЧД выше 20mmHg и снижения ЦПД ниже 60 mmHg с регистрацией этих показателей вручную каждый час. Затем доза ВЧГ и длительность периодов снижения ЦПД сопоставлялась с исходами заболевания и результатами лечения. Авторы утверждают, что автоматизированная оценка более чувствительна, чем ручная, а оценка дозы ВЧГ по уровню выше 20 mmHg имеет важное прогностическое значение и коррелирует с исходами заболевания. В работе Vik A. et al [28] приводится сопоставление дозы ВЧГ и исходов ЧМТ рисунок II-6 (3).

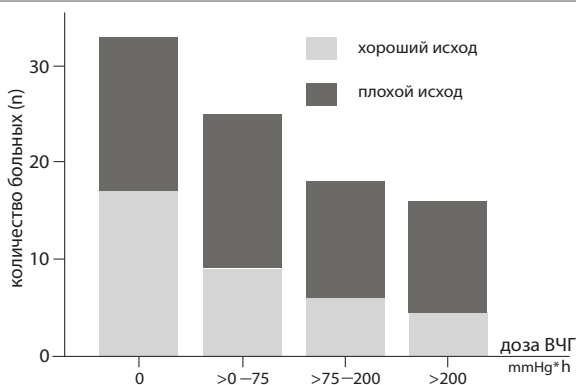


Рис. II-6 (3)

Можно видеть что доза ВЧГ не является единственным фактором определяющим исход заболевания. При нулевой дозе ВЧГ в 45% наблюдений отмечены неблагоприятные исходы, однако высокая доза ВЧГ (>200 mmHg\*h) даёт 75% неблагоприятных исходов.



В исследовании Colton K. et al [27] доза ВЧГ используется как показатель эффективности фармакологического лечения внутричерепной гипертензии.

Особняком стоит работа [29] посвященная оценке повреждающего воздействия ВЧГ у пациентов с субарахноидальными кровоизлияниями (САК). В ней [29] авторы производили расчет дозы ВЧГ по уровням ВЧД в 15, 20, 25 и 30 mmHg. Для пациентов с САК расчет по уровню ВЧД-30 mmHg был наиболее показательным. По данным литературы и по нашему клиническому опыту переносимость ВЧГ при сосудистых заболеваниях несколько выше чем при ЧМТ.

**Бремя ВЧГ.** Термин «ICP burden» используется в ряде публикаций для обозначения повреждающего воздействия внутричерепной гипертензии. Слово burden переводится как бремя.

В работах [ 29; 30; 31] под термином «ICP burden» авторы понимают **тот же показатель**, который в работах [17; 24–29] обозначен как **доза ВЧГ** и рассчитывается как произведение времени воздействия на величину гипертензии, или площадь под кривой ВЧД выше уровня 20 mmHg. Размерность данного показателя – миллиметры ртутного столба умноженные на часы (mmHg\*h).

В работе Mangat H.S. et al [32] под понятием «daily intracranial pressure burdens» понимается **время**, в течении которого ВЧД было выше 25 mmHg, дополнительно учитывались эпизоды снижения ЦПД ниже 60 mmHg.

В работе Miller F.N. et al [32] под понятием «intracranial pressure burdens» понимается **время**, в течении которого ВЧД было выше 14, 20 и 30 mmHg в этой работе также учитывалось снижение ЦПД.

### **Оценка эпизодов ВЧГ**

В исследовании [34] Stein D.M. et al было выполнено сопоставление коротких эпизодов (5мин) повышения ВЧД > 20mmHg и снижения ЦПД <60mmHg с исходами лечения у пострадавших с тяжелой ЧМТ. Это исследование показало, что количество коротких 5-минутных эпизодов ВЧГ и гипоперфузии мозга влияет на результаты лечения и исходы заболевания. Авторы рекомендуют не

допускать развития таких эпизодов в лечении ЧМТ и отмечают, что даже единичные эпизоды ухудшают исходы. В этом исследовании в дополнение к непрерывному мониторингу ВЧД, среднего АД и ЦПД, авторы использовали индекс **BTI** или **Brain Trauma Index**. BTI – это отношение ЦПД к ВЧД ( $BTI = CPP/ICP$ ).

Группа ученых (Güiza F et al) провела ряд международных исследований у пациентов, перенесших ЧМТ [35–38] направленных на оценку повреждающего воздействия эпизодов ВЧГ. Эти исследования являются ретроспективным анализом и математической обработкой и сопоставлением трендов мониторинга ВЧД, ЦПД и среднего АД с исходами заболевания. Для обобщения и компьютерной обработки данных использовано программное обеспечение разработанное группой профессора Güiza F (Бельгия г. Лёвен). По-видимому эти работы вносят вклад в углубленное понимание механизмов вторичного повреждения мозга при ЧМТ. Дизайн всех этих исследований включал в себя проспективно спланированный тщательный мониторинг и регистрацию данных ВЧД, ЦПД и среднего АД и последующую математическую обработку данных. У пациентов оценивалось состояние ауторегуляции мозгового кровотока. В этих работах сопоставлялись эпизоды нарушения ауторегуляции мозгового кровотока (по длительности и по интенсивности) с функциональными исходами заболевания через 6 месяцев. Результатом математической обработки являются цветные диаграммы визуально демонстрирующие соотношение длительности нарушений ауторегуляции кровотока и интенсивности повреждения мозга. Цветные диаграммы создаваемые при компьютерной обработке трендов авторы называют «colour-coded plot», по мнению авторов такая визуализация очень наглядна и информативна. Авторы утверждают, что при использовании их математической модели, на трендах видны предшественники нарушений ауторегуляции кровотока за 30 мин до подъема ВЧД. К сожалению, пока эти фундаментальные исследования не получили практического применения в условиях прикроватного мониторинга для принятия клинических решений режиме реального времени.

### **Pressure-time index (PTI)**

В публикации Chambers I.R. et al [39] авторы вводят новый термин «Pressure-time index (PTI)». Авторы публикации предлагают к использованию два варианта этого индекса. Для ЦПД и для ВЧД. PTI для ВЧД обозначается авторами как PTI<sub>i</sub> и по-существу ничем не отличается от «дозы ВЧГ» и рассчитывается точно так же как доза ВЧГ. Индекс PTI для ВЧД – это площадь под кривой ВЧД, ограниченная снизу уровнем давления, обозначавшимся как верхний порог целевого ВЧД. Поскольку данная публикация появилась on-line в 2005 году, мы должны отметить приоритет этой группы авторов в разработке и практическом решении количественной оценки ВЧГ («Доза ВЧГ»).

PTI для ЦПД обозначается авторами как PTI<sub>c</sub> – это площадь над кривой ЦПД, ограниченная сверху уровнем ЦПД, обозначавшимся как нижний порог целевого ЦПД. Оба индекса имеют размерность mmHg\*h.

Как и все приводимые в данной главе работы данное исследование является ретроспективным математическим анализом трендов ВЧД, ЦПД и среднего АД и сопоставлением динамики данных показателей с исходами заболевания и результатами лечения.

Авторы делают заключение, что индекс PTI для ЦПД (PTI<sub>c</sub>) является более чувствительным прогностическим критерием чем индекс PTI для ВЧД (PTI<sub>i</sub>). С позиций патофизиологии – это вполне ожидаемо, поскольку даже при нормальном ВЧД падение АД приведет к снижению ЦПД и формированию вторичных ишемических очагов повреждения мозга.

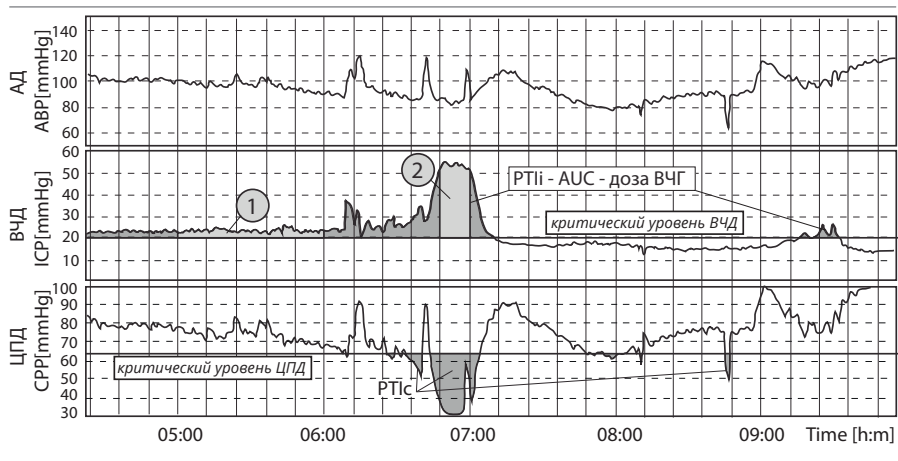


Рис. II-6 (4)

Обратите внимание на участки площади под кривой ВЧД (1) и (2). Эти участки равны по площади и составляют  $6 \text{ mmHg} \cdot \text{h}$ . Первый участок – это подъём ВЧД на  $6 \text{ mmHg}$  продолжительностью в один час. Второй участок – это подъём ВЧД на  $30 \text{ mmHg}$  продолжительностью в 12 мин (0,2 часа). Можно видеть, что во время первого подъёма ВЧД, ЦПД не опускается ниже  $70 \text{ mmHg}$ . Во время второго подъёма ВЧД, ЦПД падает ниже  $40 \text{ mmHg}$ . Таким образом при одинаковой дозе ВЧД в первом эпизоде перфузионное давление остается в границах нормы, а во втором критически снижается на 25–30  $\text{mmHg}$  ниже безопасного уровня.

Главный вывод из этой главы состоит в том, что для понимания динамики заболевания недостаточно отслеживать изменение ВЧД в виде цифрового показателя на дисплее. Врач должен видеть графическое отображение волновых характеристик ВЧД в режиме реального времени. Для понимания того насколько эффективно лечение и для своевременного изменения терапии нужны тренды ВЧД, ЦПД и АДср. В следующей части книги мы обсудим волновые характеристики внутрочерепного давления.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Потапов А. А., Крылов В. В., Гаврилов А.Г., Кравчук А. Д., Лихтерман Л. Б., Петриков С. С., Тальпилов А. Э., Захарова Н. Е., Ошоров А. В., Сычев А. А., Александрова Е. В., Солодов А. А. Рекомендации по диагностике и лечению тяжелой черепно-мозговой травмы. Часть 2. Интенсивная терапия и нейромониторинг. Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. 2016. Т. 80. № 1. С. 98-106. 20
2. Семенова Ж.Б., Мельников А.В., Лекманов А.У., Хачатрян В.А., Горельшев С.К. Рекомендации по лечению детей с черепно-мозговой травмой. Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. 2016. Т. 6. № 2. С. 112-131. 15 и 20
3. **Brain Trauma Foundation; American Association of Neurological Surgeons; Congress of Neurological Surgeons.** Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. *J Neurotrauma*. 2007; 24 Suppl 1:S1-106. Erratum in: *J Neurotrauma*. 2008 Mar; 25 (3): 276-8. DOI:10.1089/neu.2007.9999 PMID: 17511534. Рекомендации по ведению пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой 3-е издание BTF 2007 (перевод рекомендаций на русский язык на сайте nsicu.ru)
4. **Carney N, Totten AM, O'Reilly C, Ullman JS, Hawryluk GW, Bell MJ, Bratton SL, Chesnut R, Harris OA, Kisooson N, Rubiano AM, Shutter L, Tasker RC, Vavilala MS, Wilberger J, Wright DW, Ghajar J.** Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury, Fourth Edition. *Neurosurgery*. 2017 Jan 1;80(1):6-15. doi: 10.1227/NEU.0000000000001432. PMID: 27654000
5. **Marshall LF, Smith RW, Shapiro HM.** The outcome with aggressive treatment in severe head injuries. Part I: the significance of intracranial pressure monitoring. *J Neurosurg*. 1979 Jan;50(1):20-5. PubMed PMID: 758374. DOI: 10.3171/jns.1979.50.1.0020
6. **Marshall LF, Barba D, Toole BM, et al.** The oval pupil: clinical significance and relationship to intracranial hypertension. *J Neurosurg* 1983;58:566–568.
7. **Nourallah B, Zeiler FA, Calviello L5, Smielewski P, Czosnyka M, Menon DK.** Critical thresholds for intracranial pressure vary over time in non-craniectomised traumatic brain injury patients. *Acta Neurochir (Wien)*. 2018 Jul;160(7):1315-1324. doi: 10.1007/s00701-018-3555-3.
8. **Alali AS, Fowler RA, Mainprize TG et al** (2013) Intracranial pressure monitoring in severe traumatic brain injury: results from the American College of Surgeons Trauma Quality Improvement Program. *J Neurotrauma* 30(20):1737–1746
9. **Allen BB, Chiu YL, Gerber LM, Ghajar J, Greenfield JP** (2014) Age-specific cerebral perfusion pressure thresholds and survival in children and adolescents with severe traumatic brain injury. *Pediatr Crit Care Med* 15(1):62
10. **Aries MJ, Czosnyka M, Budohoski KP et al** (2012) Continuous determination of optimal cerebral perfusion pressure in traumatic brain injury. *Crit Care Med* 40(8):2456–2463
11. **Balestreri M, Czosnyka M, Hutchinson P et al** (2006) Impact of intracranial pressure and cerebral perfusion pressure on severe disability and mortality after head injury. *Neurocrit Care* 4(1):8–13
12. **Chesnut RM, Temkin N, Carney N et al** (2012) A trial of intracranial-pressure monitoring in traumatic brain injury. *N Engl J Med* 367(26): 2471–2481
13. **Stocchetti N, Maas AI.** Traumatic intracranial hypertension. *N Engl J Med*. 2014 May 29;370(22):2121-30. doi: 10.1056/NEJMra1208708.
14. **Eisenberg HM, Frankowski RF, Contant CF et al** (1988) High-dose barbiturate control of elevated intracranial pressure in patients with severe head injury. *J Neurosurg* 69(1):15–23

- 15. Farahvar A, Gerber LM, Chiu YL et al** (2012) Increased mortality in patients with severe traumatic brain injury treated without intracranial pressure monitoring. *J Neurosurg* 117(4):729–734
- 16. Gerber LM, Chiu YL, Carney N, Härtl R, Ghajar J** (2013) Marked reduction in mortality in patients with severe traumatic brain injury. *J Neurosurg* 119(6):1583–1590
- 17. Lazaridis C, DeSantis SM, Smielewski P, Menon DK, Hutchinson P, Pickard JD, Czosnyka M.** Patient-specific thresholds of intracranial pressure in severe traumatic brain injury. *J Neurosurg.* 2014 Apr;120(4):893-900. doi: 10.3171/2014.1.JNS131292.
- 18. Marmarou A, Anderson RL, Ward JD et al** (1991) Impact of ICP instability and hypotension on outcome in patients with severe head trauma. *Spec Suppl* 75(1S):S59–S66
- 19. Sauvigny T, Göttische J, Czorlich P, Vettorazzi E, Westphal M, Regelsberger J** (2017) Intracranial pressure in patients undergoing decompressive craniectomy: new perspective on thresholds. *J Neurosurg*:1–9
- 20. Schreiber MA, Aoki N, Scott BG, Beck JR** (2002) Determinants of mortality in patients with severe blunt head injury. *Arch Surg* 137(3): 285–290
- 21. Sorrentino E, Diedler J, Kasprowicz M, Budohoski KP, Haubrich C, Smielewski P, Outtrim JG, Manktelow A, Hutchinson PJ, Pickard JD, Menon DK, Czosnyka M.** Critical thresholds for cerebrovascular reactivity after traumatic brain injury. *Neurocrit Care.* 2012 Apr;16(2):258-66. doi: 10.1007/s12028-011-9630-8.
- 22. Steiner LA, Czosnyka M, Piechnik SK et al** (2002) Continuous monitoring of cerebrovascular pressure reactivity allows determination of optimal cerebral perfusion pressure in patients with traumatic brain injury. *Crit Care Med* 30(4): 733–738
- 23. Talving P, Karamanos E, Teixeira PG et al** (2013) Intracranial pressure monitoring in severe head injury: compliance with Brain Trauma Foundation guidelines and effect on outcomes: a prospective study. *J Neurosurg* 119(5):1248–1254
- 24. Lazaridis C, Smielewski P, Menon DK, Hutchinson P, Pickard JD, Czosnyka M.** Patient-Specific Thresholds and Doses of Intracranial Hypertension in Severe Traumatic Brain Injury. *Acta Neurochir Suppl.* 2016;122:117-20. doi: 10.1007/978-3-319-22533-3\_23.
- 25. Kahraman S, Dutton RP, Hu P, Xiao Y, Aarabi B, Stein DM, Scalea TM.** Automated measurement of «pressure times time dose» of intracranial hypertension best predicts outcome after severe traumatic brain injury. *J Trauma.* 2010 Jul; 69 (1):110-8. doi: 10.1097/TA.0b013e3181c99853.
- 26. Sheth KN, Stein DM, Aarabi B, Hu P, Kufera JA, Scalea TM, Hanley DF.** Intracranial pressure dose and outcome in traumatic brain injury. *Neurocrit Care.* 2013 Feb; 18(1): 26-32. doi: 10.1007/s 12028-012-9780-3.
- 27. Colton K, Yang S, Hu PF, Chen HH, Bonds B, Stansbury LG, Scalea TM, Stein DM.** Pharmacologic Treatment Reduces Pressure Times Time Dose and Relative Duration of Intracranial Hypertension. *J Intensive Care Med.* 2016 May; 31(4): 263-9. doi: 10.1177/0885066614555692.
- 28. Vik A, Nag T, Fredrikli OA, Skandsen T, Moen KG, Schirmer-Mikalsen K, Manley GT.** Relationship of «dose» of intracranial hypertension to outcome in severe traumatic brain injury. *J Neurosurg.* 2008 Oct; 109(4): 678-84. doi: 10.3171/JNS/2008/109/10/0678.
- 29. Magni F, Pozzi M, Rota M, Vargiolu A, Citerio G.** High-Resolution Intracranial Pressure Burden and Outcome in Subarachnoid Hemorrhage. *Stroke.* 2015 Sep;46(9):2464-9. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.010219.
- 30. Nwachuku EL, Puccio AM, Fetrick A, Scruggs B, Chang YF, Shutter LA, Okonkwo DO.** Intermittent versus continuous cerebrospinal fluid drainage management in adult severe traumatic brain injury: assessment of intracranial pressure burden. *Neurocrit Care.* 2014 Feb;20(1):49-53. doi: 10.1007/s12028-013-9885-3.

- 31. Shaw M, Moss L, Hawthorne C, Kinsella J, Piper I.** Investigation of the Relationship Between the Burden of Raised ICP and the Length of Stay in a Neuro-Intensive Care Unit. *Acta Neurochir Suppl.* 2018;126:205-208. doi: 10.1007/978-3-319-65798-1\_42.
- 32. Mangat HS, Chiu YL, Gerber LM, Alimi M, Ghajar J, Härtl R.** Hypertonic saline reduces cumulative and daily intracranial pressure burdens after severe traumatic brain injury. *J Neurosurg.* 2015 Jan; 122(1): 202-10. doi: 10.3171/2014.10.JNS132545.
- 33. Miller Ferguson N, Shein SL, Kochanek PM, Luther J, Wisniewski SR, Clark RS, Tyler-Kabara EC, Adelson PD, Bell MJ.** Intracranial Hypertension and Cerebral Hypoperfusion in Children With Severe Traumatic Brain Injury: Thresholds and Burden in Accidental and Abusive Insults. *Pediatr Crit Care Med.* 2016 May;17(5):444-50. doi: 10.1097/PCC.0000000000000709. PMID: 27028792
- 34. Stein DM, Hu PF, Brenner M, Sheth KN, Liu KH, Xiong W, Aarabi B, Scalea TM.** Brief episodes of intracranial hypertension and cerebral hypoperfusion are associated with poor functional outcome after severe traumatic brain injury. *J Trauma.* 2011 Aug;71(2):364-73; discussion 373-4. doi: 10.1097/TA.0b013e31822820da.
- 35. Flechet M, Meyfroidt G, Piper I, Citerio G, Chambers I, Jones PA, Lo TM, Enblad P, Nilsson P, Feyen B, Jorens P, Maas A, Schuhmann MU, Donald R, Moss L, Van den Berghe G, Depreitere B, Güiza F.** Visualizing Cerebrovascular Autoregulation Insults and Their Association with Outcome in Adult and Paediatric Traumatic Brain Injury. *Acta Neurochir Suppl.* 2018;126:291-295. doi: 10.1007/978-3-319-65798-1\_57. PubMed PMID: 29492577.
- 36. Güiza F, Depreitere B, Piper I, Citerio G, Jorens PG, Maas A, Schuhmann MU, Lo TM, Donald R, Jones P, Maier G, Van den Berghe G, Meyfroidt G.** Early Detection of Increased Intracranial Pressure Episodes in Traumatic Brain Injury: External Validation in an Adult and in a Pediatric Cohort. *Crit Care Med.* 2017 Mar;45(3):e316-e320. doi: 10.1097/CCM.00000000000002080. PMID: 27632671
- 37. Güiza F, Depreitere B, Piper I, Citerio G, Chambers I, Jones PA, Lo TY, Enblad P, Nilsson P, Feyen B, Jorens P, Maas A, Schuhmann MU, Donald R, Moss L, Van den Berghe G, Meyfroidt G.** Visualizing the pressure and time burden of intracranial hypertension in adult and paediatric traumatic brain injury. *Intensive Care Med.* 2015 Jun; 41(6):1067-76. doi: 10.1007/s00134-015-3806-1.
- 38. Güiza F, Depreitere B, Piper I, Van den Berghe G, Meyfroidt G.** Novel methods to predict increased intracranial pressure during intensive care and long-term neurologic outcome after traumatic brain injury: development and validation in a multicenter dataset. *Crit Care Med.* 2013 Feb;41(2):554-64. doi: 10.1097/CCM.0b013e3182742d0a.
- 39. Chambers IR, Jones PA, Lo TY, Forsyth RJ, Fulton B, Andrews PJ, Mendelow AD, Minns RA.** Critical thresholds of intracranial pressure and cerebral perfusion pressure related to age in paediatric head injury. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2006 Feb;77(2):234-40.

# Часть третья III

Волновые характеристики  
внутричерепного давления.

Природа пульсации мозга.

Амплитуда и форма волн  
внутричерепного давления. Анализ  
пиков пульсовой волны ВЧД.  
Спектральный и кластерный анализ  
волн внутричерепного давления



## III-1 Давление крови в сосудистой системе и волновые характеристики артериального давления

Прежде чем говорить о волновых характеристиках внутричерепного давления (ВЧД), ответим себе на вопрос: как колебания артериального давления отражаются на периодических изменениях ВЧД?

Мозг составляет всего 2% от массы тела, но берет себе 20% минутного объема кровообращения и 20% от всего кислорода потребляемого организмом. Мозг обильно кровоснабжается. Артериальная часть сосудистого русла пульсирует. Из-за пульсации сосудов пульсирует и мозг в целом.

Давление крови в сосудистой системе непрерывно волнообразно меняется в течение каждого сердечного сокращения. Наибольшие колебания давления происходят в артериальной части сосудистой системы. Форма кривой давления определяется ударным объемом, жёсткостью артериальной системы, волнами отражения. Для упрощенного описания этого сложного волнового процесса используют четыре характеристики.

1. **Систолическое давление.**
2. **Диастолическое давление.**
3. **Пульсовое давление.**
4. **Среднее артериальное давление.**

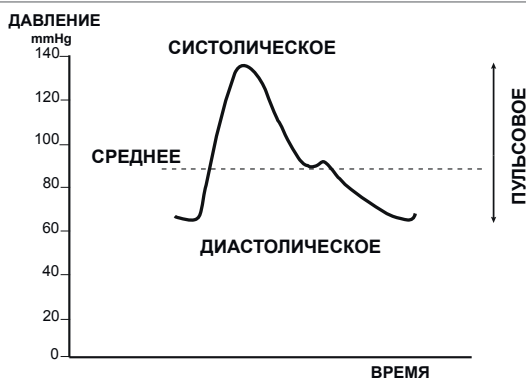


Рис. III-1 (1)

Максимальное значение называют **систолическим давлением**, поскольку волна достигает максимума во время систолы. Минимальное значение называют **диастолическим давлением**. Разницу между максимальным и минимальным называют **пульсовым давлением**. Условную среднюю величину называют **средним артериальным давлением**. Среднее артериальное давление рассчитывают, усреднив все значения за сердечный цикл или используя формулу:

$$AD_{\text{ср}} = (AD_{\text{сист}} + 2AD_{\text{диаст}})/3$$

Среднее артериальное давление, будучи условным и расчетным, тем не менее, по современным представлениям является давлением, определяющим перфузию тканей.

Волна артериального давления отражается в каждой точке деления на более мелкие артерии и на артериолы. Если бы аорта была ригидной трубкой и весь поток крови беспрепятственно проходил через всю сосудистую систему, то кривая давления имела бы форму дуги. Волны отражения складываются и образуют встречную волну. Давление в аорте максимально в начале систолы. Кривая давления в аорте – результат сложения волны изгнания и волны отражения. Повышение жесткости артериальной системы и/или вазоконстрикция ускоряет волну отражения. Сложение встречных волн повышает давление в систолу. В результате этого сложения мы имеем три важных следствия.

- 1) Чем более жесткая аорта и артериальная система тем сильнее повышение систолического АД, а это риск кровоизлияния в мозг.
- 2) Высокое систолическое АД – это повышение постнагрузки левого желудочка. В результате растет потребление кислорода миокардом.
- 3) Снижение диастолического АД повышает риск ишемии миокарда.

Малый рост пациента, гипертензия, пожилой возраст и вазоконстрикция приводят к тому, что волна давления становится выше и короче.

Какую Полезную информацию мы можем извлечь из кривой АД?  
**Систолическое АД** говорит о постнагрузке левого желудочка.

**Среднее АД** почти постоянно от аорты до мелких артерий. Среднее АД основа для оценки перфузии органов. Перфузионное давление-это разница между средним АД и центральным венозным давлением. **Пульсовое АД** говорит об ударном объеме. Особенно показательно изменение пульсового АД при неизменной частоте сердечных сокращений. **Диастолическое АД** говорит о периферическом сосудистом сопротивлении. Снижение диастолического АД позволяет увидеть вазоплегический шок и сразу назначить вазопрессоры. Диастолическое АД характеризует перфузию миокарда. При мониторинге сердечного выброса методом  $PiCCO$  компьютер непрерывно рассчитывает ударный объем, исходя из формы кривой давления и комплайнса артериальной системы. Комплайнс артериальной системы с определенной периодичностью промеряют термодилуционным методом разведения индикатора.

Данный график показывает, как по мере удаления от сердца растет систолическое и пульсовое давление и снижается диастолическое, но при этом среднее артериальное давление остается практически неизменным вплоть до дистальных артерий, таких как лучевая и тыльная артерия стопы.

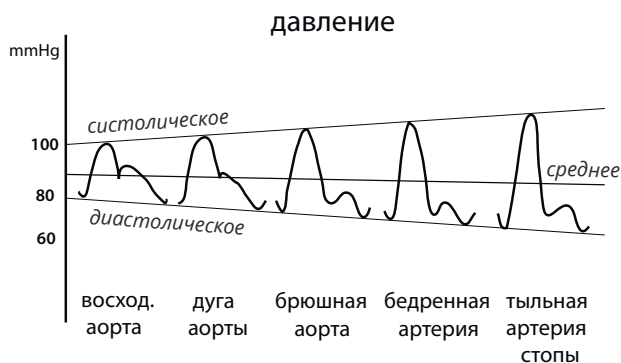


Рис. III-1 (2)

Эта особенность гемодинамики широко используется в анестезиологии и интенсивной терапии для инвазивного мониторинга артериального давления.

На представленном ниже графике показаны оптимальные границы среднего артериального давления (70–110mmHg). При сохранной ауторегуляции в этих границах обеспечивается нормальная перфузия тканей и органов.



Рис. III-1 (3)

Снижение среднего артериального давления ниже 70 mmHg приводит к гипоперфузии, а превышение 110 mmHg приводит к гиперперфузии и гиперемии тканей.

Посмотрите, как меняется давление крови в большом круге кровообращения.

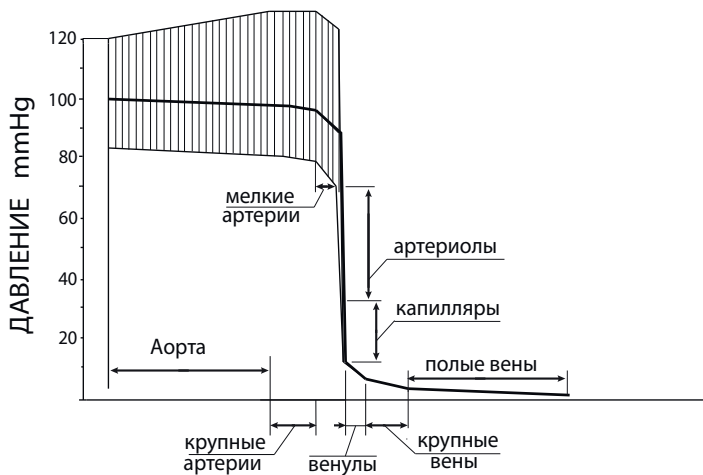


Рис. III-1 (4)

Среднее артериальное давление остается практически неизменным вплоть до дистальных артерий (100–90 mmHg). На уровне

мелких артерий среднее давление держится около 80-70mmHg. При прохождении через артериолы поток крови испытывает максимальное сопротивление, на этом участке давление снижается в два раза, с 70 mmHg до 35 mmHg. От тонуса артериол зависит общее периферическое сопротивление, которое, наряду с сердечным выбросом определяет величину артериального давления.  $AD = CB \times OPCS$ . Артериолы – это «сосуды-сопротивления». В капилляры кровь входит под давлением 30–35mmHg, а выходит под давлением 13–17mmHg. На всю венозную систему от венул до полых вен остаётся всего 13–17mmHg давления.

Эту главу мы начали с описания характеристик пульсовой волны. Пульсовая волна возникает при каждом сокращении сердца и является результатом взаимодействия систолического (ударного) объёма крови с артериальной частью сосудистой системы. Частота пульсовых волн соответствует частоте сердечных сокращений. Начало формирования пульсовой волны – это открытие аортального клапана.

### **Медленные системные колебания артериального давления**

Точная регистрация и запись трендов артериального давления позволяет выделить и описать ещё два типа волн – это респираторные волны (R-waves) и системные медленные *волны вазомоции* (вазомоторные волны, M-волны или волны Майера, M-waves). Эти волны присутствуют в норме у здоровых людей.

*Респираторные волны* артериального давления по частоте соответствуют дыхательным циклам. Причина колебаний артериального давления в соответствии с дыханием связана с тем, что при вдохе давление в полости грудной клетки снижается и облегчается венозный возврат. При вдохе приток крови к сердцу увеличивается. При выдохе давление в грудной клетке повышается и изгнание крови усиливается. Выраженность респираторных колебаний артериального давления зависит от глубины и частоты дыхания, от уровня волегии и от состояния сердечно-сосудистой системы. При проведении искусственной вентиляции легких направленность

колебаний давления в грудной клетке изменяется на противоположное. Во время аппаратного вдоха давление в грудной клетке повышается а при выдохе снижается. Соответственно и меняется направленность респираторной волны артериального давления. *Вазомоторные волны* артериального давления были впервые описаны в 1876 г. Mayer S. Можно встретить несколько названий этих волн: *волны вазомощи, вазомоторные волны, М-волны, волны Майера, М-waves, Mayer waves*. Эти колебания артериального давления имеют периодичность 6–12 секунд. Есть данные, что при некоторых состояниях период колебаний М-волн может увеличиваться до 20 секунд. Причина возникновения М-волн – это естественные колебания тонуса сосудов. Происходит чередование вазоконстрикции и вазодилатации. Считается, что эти колебания тонуса сосудов происходят преимущественно под воздействием симпатической системы. Тот факт, что использование альфаадреноблокаторов снижает амплитуду М-волн подтверждает эту концепцию. Очевидно, что выраженность и период М-волн зависит от состояния организма и активации симпатической нервной системы.

**Резюме:** При анализе изменений внутричерепного давления важно точно описать «входной сигнал», то есть волновые характеристики артериального давления. При сопоставлении и математическом (компьютерном) анализе волн внутричерепного давления врачи стремятся получить ответы на три группы вопросов:

- 1) как отвечает сосудистая система мозга на колебания артериального давления;
- 2) как интракраниальное пространство в целом отвечает на колебания артериального давления;
- 3) выявить и оценить колебания внутричерепного давления, не связанные с колебаниями артериального давления.

Ответ на первый вопрос позволяет оценивать состояние ауторегуляции тонуса мозговых сосудов, а ответ на второй вопрос позволяет делать заключения об интракраниальном комплайнсе, резервах компенсации и эффективности проводимого лечения. От-

вет на третий вопрос позволяет говорить о динамике внутричерепных процессов и выявлять феномены не связанные напрямую с параметрами гемодинамики (например плато-волны).

## **СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

---

- 1. Гайтон А. К., Холл Дж. Э.** Медицинская физиология Москва «Логосфера» 2008
- 2. Шмидт Р., Тевс Г.** Физиология человека Москва «Мир» 2005
- 3. Julien, C.** The enigma of Mayer waves: Facts and models / C. Julien // *Cardiovasc Res.* — 2006. — Vol. 70 (1). — P. 12–21

## III-2 Колебания ВЧД и волны внутричерепного давления

В этой главе мы просто перечислим типы волн ВЧД и дадим им краткую характеристику. Подробно о каждом типе волн мы будем рассказывать в следующих главах.

Любой нейрохирург скажет: «Нормальный, жизнеспособный мозг – пульсирует!» Пульсация описывается как волновой процесс. Мозг пульсирует, потому что пульсирует кровь в сосудах. Если одновременно проводится мониторинг пульсации артериального давления и внутричерепного давления, мы можем рассматривать внутричерепное пространство как *преобразователь сигнала*.

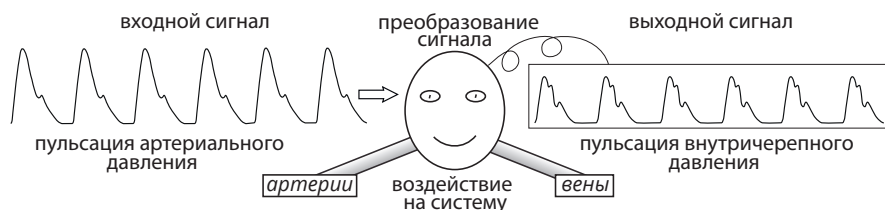


Рис. III-2 (1)

Внешнее воздействие на систему-преобразователь осуществляется через артерии (приток) и вены (отток). Остальные факторы, влияющие на преобразование сигнала находятся внутри черепа. Это краниоспинальный комплаинс, уровень внутричерепного давления, состояние циркуляции, продукции и резорбции ликвора. Задача физиологов и врачей – понять, что происходит внутри черепа и прогнозировать развитие процесса. Цель – предотвратить развитие внутричерепной гипертензии и не допустить развития ишемии, дислокации, вклинения. Для достижения этой цели и проводится мониторинг внутричерепного давления и анализ кривых.

Ниже приведен тренд ВЧД у пациента с внутричерепной гипертензией. Видно, что происходит наложение нескольких волновых процессов друг на друга. При мониторинге ВЧД оценивают амплитуду и частоту волновых колебаний.



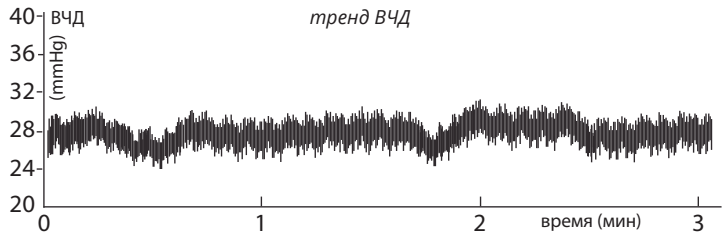


Рис. III-2 (2)

Все виды волновых колебаний ВЧД делят на две группы: 1) естественные (нормальные) колебания внутричерепного давления (ВЧД) и 2) патологические волновые изменения ВЧД. К естественным колебаниям ВЧД относят *пульсовые* волны, *респираторные* волны (R-waves) и системные медленные волны вазомотории (вазомоторные волны, М-волны или волны Майера, M-waves).

*Пульсовые волны ВЧД*, частота которых соответствует частоте пульса (период 0,3–1,2 секунды), возникают в результате изменения артериального кровенаполнения мозга в течение сердечного цикла. В норме, в состоянии покоя, их амплитуда не превышает 4-5 mmHg. Оценка пульсовых волн активно внедряется в практику нейрохирургии и реанимации. На основании пульсовой волны судят об адекватности расположения паренхиматозного датчика ВЧД, проходимости наружного вентрикулярного дренажа, косвенно (по амплитуде ВЧД) судят о податливости краниоспинального пространства. С внедрением компьютерных технологий амплитуда пульсовой волны используется как один из производных показателей для расчета индекса пространственной компенсации краниоспинального пространства, а также для расчета индекса ауторегуляции.

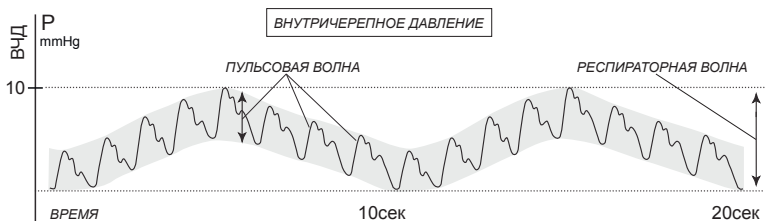


Рис. III-2 (3)

*Дыхательные волны*, частота которых соответствует частоте дыхания (период 3–7,5 секунд), возникают в результате системных колебаний артериального давления и изменений условий венозного оттока от мозга в течение дыхательного цикла. Анализ этого вида волн используют для оценки краниоспинальных объемных соотношений при черепно-мозговой травме. Эти волны соответствуют дыхательным волнам давления в сосудистой системе организма.

*Вазомоторные волны* артериального давления. Другие названия: *волны вазомоции*, *М-волны*, *волны Майера*, *M-waves*, *Mayer waves*. Обычно эти колебания артериального давления имеют периодичность 6–12 секунд. При некоторых состояниях период колебаний М-волн может увеличиваться до 20 секунд. Причина возникновения М-волн – это естественные колебания тонуса сосудов. Происходит чередование вазоконстрикции и вазодилатации. Эти колебания тонуса сосудов – ответ на воздействие симпатической системы. М-волны накладываются на другие волновые колебания ВЧД.

*Волны Лундберга*. К патологическим волнам относят волны Лундберга «А», «В» и «С». Название связано с именем исследователя описавшего эти волны. Это разделение на «А», «В» и «С» сделано на основе характеристик волны, которые описывают форму волны, её амплитуду, продолжительность, периодичность и отсутствие связи с дыханием и сердечными сокращениями.

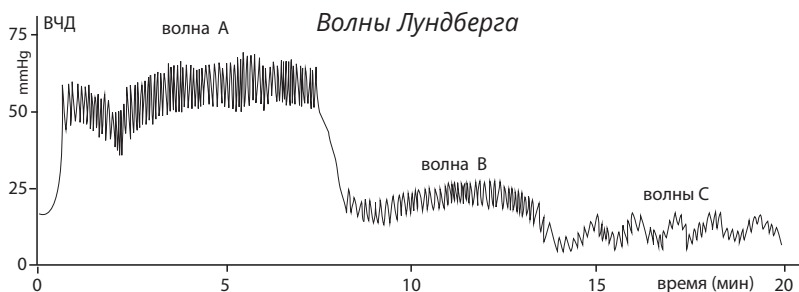


Рис. III-2 (4)

О происхождении этих волн ВЧД Лундберг однозначно не высказывался.

«А»-волны иначе называют *плато-волны*. Важно иметь в виду, что при переходе на уровень плато, пульсовой компонент волны не исчезает. Более того, «на плато» амплитуда пульсового компонента волны чаще всего возрастает. При достижении критических значений ВЧД, на высоте плато-волн, прямая зависимость между амплитудой пульсовой волны и средним значением ВЧД может меняться на обратную. А-волны – это патологические волны внутричерепного давления. Характеризуются внезапным появлением, крутым подъёмом, длительностью до нескольких минут, с повышением ВЧД до 50-100 mmHg с последующим спонтанным разрешением до исходных значений (быстрым снижением). Отличительной особенностью данных волн является их «спонтанность» проявления. Данный вид патологических волн всегда приводит к снижению перфузионного давления и нарушению ауторегуляции мозгового кровотока. Появление плато-волн свидетельствует о крайнем истощении механизмов компенсации повышенного внутричерепного давления и наблюдается лишь при внутричерепной гипертензии.

«В»-волны – условно патологические медленные волны внутричерепного давления с амплитудой 1–5 mmHg, периодичностью 20 секунд – 3 минут. На медленную В-волну всегда накладывается пульсация, совпадающая с частотой сердечных сокращений. В-волны могут регистрироваться при различных патологических состояниях: черепно-мозговой травме, отеке мозга различного генеза, гидроцефалии. В-волны могут предшествовать плато-волнам. Диагностическая ценность дебатирована. Ряд авторов в качестве синонима В-волн использует термин «медленные волны» (slow waves).

«С»-волны Лундберга имеют периодичность 4–8 в минуту и небольшую амплитуду. Этот тип волн выявляется и регистрируются значительно реже чем А-волны и В-волны. Присутствие С-волн в трендах записи ВЧД занимает относительно небольшие временные интервалы. В настоящее время причина возникновения и патофизиологическое значение С-волн неясны.

*Спайки* – это быстрый и кратковременный подъём ВЧД, часто связанный с кашлем, изменением положения пациента в постели или иными подобными событиями.

*Вазогенные волны.* В ряде публикаций встречается термин «вазогенные волны». Этот термин используется, когда исследователи имеют инструментальное подтверждение, или убеждены в том, что причиной появления данной волны является изменение тонуса сосудов мозга. Некоторые исследователи убеждены, что «А» и «В» волны по своей природе являются вазогенными. Описано несколько разновидностей вазогенных волн, обусловленных действием различных физиологических механизмов. Существует особый вариант вазогенных волн, которые представляют собой плавные подъемы внутричерепного давления на 10–20 mmHg от базального уровня с плавным возвращением к исходным цифрам, продолжительность одной волны составляет 5–40 минут, период 1–3 часа. Этот вариант волн описан при хронической гидроцефалии. Вазогенные волны внутричерепного давления – это физиологический феномен, природа которого недостаточно изучена.

Несколько волн с разным периодом и разной амплитудой присутствуют одновременно и накладываются друг на друга. На рисунке III-2 (5) показано как выглядит тренд на котором хорошо видны и пульсовые волны и респираторные волны ВЧД.



Рис. III-2 (5)

На рисунке III-2 (4) показано как на волны Лундберга накладываются пульсовые волны ВЧД.

*Амплитуда волны* считается от начала нарастания до максимального значения, рисунок III-2 (5).

*Средняя амплитуда* для каждого вида волны высчитывается по закону «среднего арифметического». В зависимости от

задачи исследования и особенностей тренда суммируются амплитуды N-числа волн, и полученная сумма делится на N.

На рисунке III-2(6) показано, что *истинное ВЧД* (real ICP) – это давление, которое регистрирует датчик в конкретный момент измерения. *Истинное ВЧД* постоянно меняется. *Средний уровень ВЧД* – это среднее значение для всех измеренных значений истинного ВЧД за данный отрезок времени.

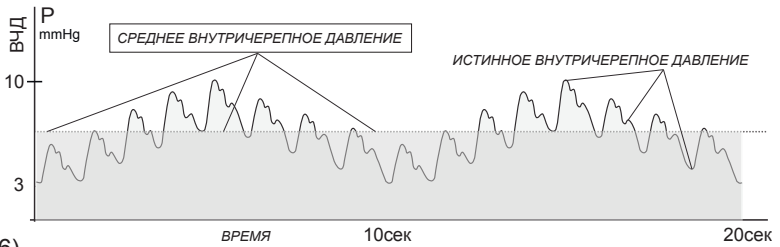


Рис. III-2 (6)

С позиций геометрии среднее ВЧД – это высота прямоугольника по своей площади равного площади той фигуры, которая нарисована кривой динамики ВЧД и имеющего такое же основание – рисунок III-2 (6).

*Период волны*, частота, повторяемость – это синонимы, количество данных волн в единицу времени.

*Базовый уровень ВЧД* – это уровень давления, проходящий через нижнее значение регистрируемого ВЧД– рисунок III-2 (7).

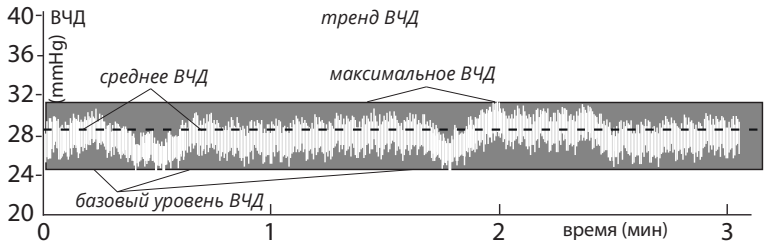


Рис. III-2 (7)

Ошибки, связанные со смещением базового уровня ВЧД, в английской научной литературе называемые, «Baseline effect errors (БЕЕ)» – это явление, связанное с неточностями калибровки

измерительной системы. «Дрейф нуля», описанный нами в главе П-2.4 является частным случаем ошибки, связанной с колебанием базового уровня ВЧД.

**Резюме:** Для осмысления и запоминания целесообразно разделить все волны внутричерепного давления на две группы. Первая группа волн – это естественные колебания ВЧД, они связаны с колебанием системного артериального давления и носят те же названия. Эти волны наблюдаются и у здоровых людей, и у больных. В зависимости от наличия/отсутствия заболевания меняются их характеристики.

Пульсовые и респираторные волны существуют в норме и их легко идентифицировать по совпадению с сердечными и дыхательными циклами. Более сложно идентифицировать М-волны. Часто для выделения М-волн в записи тренда ВЧД требуется сопоставление с системной волной артериального давления. При этом обычно используются специальные программы и компьютерный анализ. При патологических интракраниальных процессах пульсовые, респираторные и М-волны ВЧД могут менять свою форму и амплитуду. Но сопоставление трендов АД и ВЧД позволяют выявить и идентифицировать эти волны.

Ко второй группе волн относят волны, связанные с патологическими интракраниальными процессами. К возникновению патологических волн приводит повышение внутричерепного давления, уменьшение пространственных резервов, нарушение ликворциркуляции и изменение ауторегуляции мозгового кровотока. В ряде случаев происходит адаптация мозгового кровотока к патологическому процессу. При тяжелых повреждениях мозга развиваются нарушения ауторегуляции мозгового кровотока, вплоть до полного выпадения. Все изменения ауторегуляции мозгового кровотока проявляются в изменениях параметров ВЧД. Патологические волны внутричерепного давления возникают при повреждении мозга. Выделяют три типа волн Лундберга: «А», «В» и «С». Эти волны разделяют по частоте, амплитуде и периодичности, и они не связаны с волнами артериального давления. Кроме волн «А», «В»

и «С» есть описания особых вазогенных волн длительностью до 40 минут. Эти волны не были описаны Лундбергом. Этот тип волн регистрируется при гидроцефалии.

«А-волны» имеют выраженное плато, нередко «плато-волны» используют как синоним «А-волн». «В-волны» ряд авторов называет вазогенными волнами, и это создает путаницу. Нам стоит иметь в виду, что путаница возникает, когда одни авторы для характеристики используют морфологические характеристики (частота, амплитуда, периодичность), а другие патофизиологические механизмы возникновения волны.

По нашему мнению, при мониторинге желательно указать амплитуду, длительность и периодичность волны. Трудность заключается в том, что при сложении нескольких волн простая визуальная оценка усложняется.

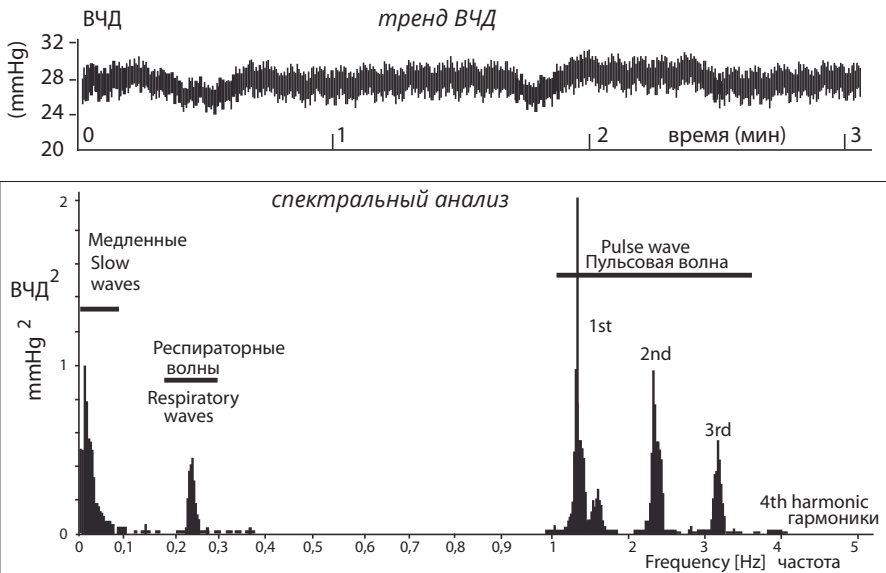


Рис. III-2 (8)

Требуется использование специального программного обеспечения и обработка огромного массива информации. Для обработки трендов волн ВЧД используются анализ Фурье.

Выполняется разложение записанного тренда на частотный и амплитудный спектр составляющих волн. Очень существенной характеристикой является амплитуда пульсового компонента на высоте плато.

Читая публикации по мониторингу и анализу ВЧД, обращайтесь внимание не только на формальное название «А», «В» и «С», но и на описательные характеристики волны. Для разрешения споров и путаницы предпочтительно читать и анализировать публикации, в которых представлены графики и тренды внутричерепного давления. В следующих главах этой части книги мы будем рассматривать разные типы волн ВЧД по отдельности.



## III-3 Пульсовые волны внутричерепного давления

К естественным колебаниям ВЧД относят *пульсовые* волны и *респираторные* волны. На рисунке III-3 (1) представлены пульсовая волна артериального давления, пульсовая волна ВЧД и респираторная волна ВЧД.

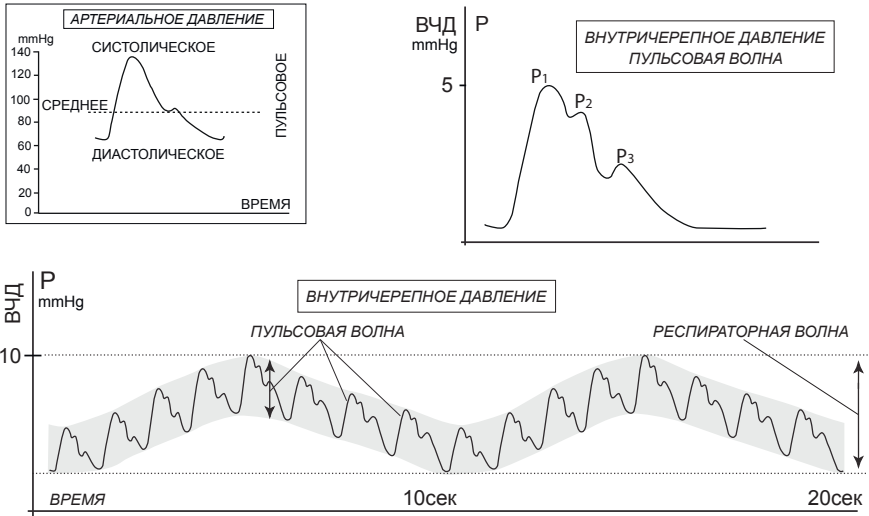


Рис. III-3 (1)

Обратите внимание, что амплитуда артериальной пульсовой волны  $\approx 70$  mmHg, а амплитуда пульсовой волны ВЧД в норме не превышает 4–5 mmHg. Артериальная пульсация преобразуется в пульсацию мозга и, соответственно в пульсацию ВЧД. При нормальном комплаинсе мозга амплитуда пульсации снижается более чем в 10 раз!

**В норме амплитуда пульсации ВЧД не более 4–5 mmHg, – это в 10 раз меньше амплитуды артериальной пульсации (пульсового давления)**

Сосуды мозга находятся в периваскулярных пространствах. По периваскулярным пространствам ликвор оттекает из толщи мозга к субарахноидальным пространствам. Энергия пульсации сосудов используется и расходуется для «проталкивания» ликвора в направлении, противоположном кровотоку.

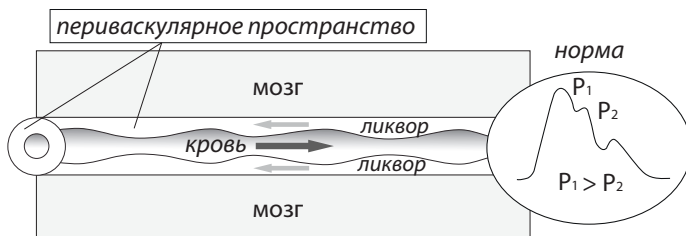


Рис. III-3 (2)

Податливый (комплаентный) мозг и резервы краниоспинального пространства гасят артериальную пульсацию. В качестве примера положите надоедливый телефон под подушку. Звонок стал тише. У подушки хороший комплайнс, и она эффективно гасит звуковые волны. Для того чтобы соотнести пульсацию ВЧД с сердечным ритмом и дыханием, используют многоканальные мониторы, где на одной временной шкале проецируется ЭКГ, пульсоксиметрия, кривая АД, и ритм дыхания. На рисунке III-3 (3) кривые с экрана монитора. Пример нормальных показателей (пациент выздоравливает, отёк мозга регрессировал, ВЧД нормализовалось, пора удалять датчик).



Рис. III-3 (3)

По наличию пульсовой волны судят об адекватности расположения паренхиматозного датчика ВЧД или проходимости наружно-

го вентрикулярного дренажа. Точно так же как и при инвазивном измерении артериального давления, отсутствие волны на мониторе говорит о выходе из строя измерительной системы.

На рисунке III-3 (4) показана пульсовая волна ВЧД при нормальном состоянии мозга и нормальном ВЧД.

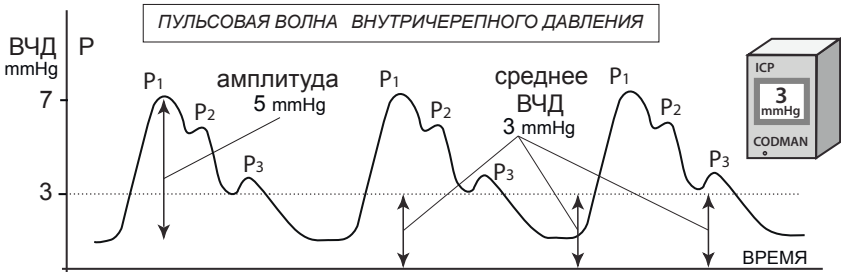


Рис. III-3 (4)

Большинство устройств для мониторинга ВЧД показывают на дисплее только цифры. Обычно это или только среднее ВЧД, или систолическое, диастолическое и среднее ВЧД. Чтобы визуаль-но оценивать динамику ВЧД по кривым, результаты выводят на большой прикроватный монитор.

На кривой ВЧД выделяют три пика:  $P_1$ ,  $P_2$  и  $P_3$ . Первый пик  $P_1$  (percussion wave) называют перкуссионной (ударной) волной, он соответствует началу распространения пульсовой волны по со-судам. Первый пик  $P_1$  соответствует раскрытию аортального клапана, началу систолы и гидродинамическому удару.

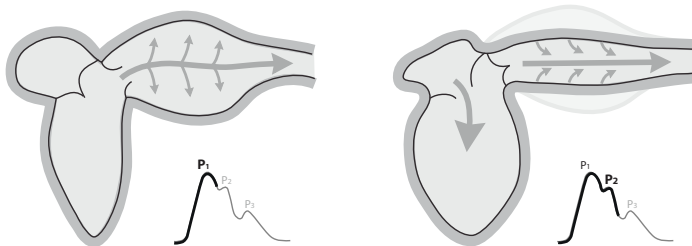


Рис. III-3 (5)

В начале систолы ударный объём растягивает аорту, а после за-крытия аортальных клапанов упругая аорта «досылает» ударный

объём к органам и тканям организма. Второй пик  $P_2$  (tidal wave) соответствует прохождению очередной порции крови по сосудистой системе мозга, tidal – переводится как приливный. Пик  $P_2$  зависит от того как сосудистая система мозга принимает систолический объём. Третий пик  $P_3$  (dicrotic wave) соответствует волне отражения на кривой артериального давления. Отражение волны происходит при столкновении с препятствием и/или в зонах повышенного сопротивления потоку. Этими областями являются изгибы сосудов и области разделения сосудов на более мелкие ветви.

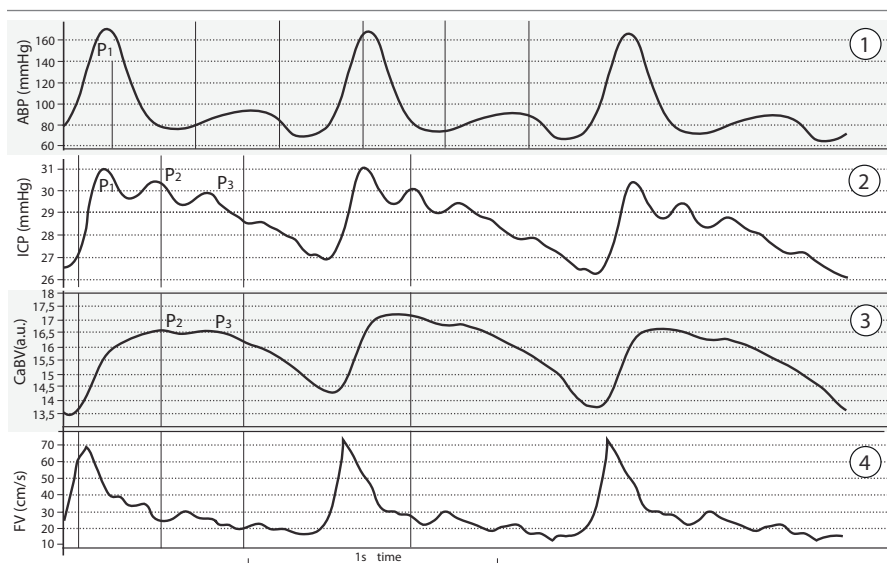


Рис. III-3 (6)

На рисунке III-3 (6) представлена синхронная запись волны артериального давления (1), волны внутричерепного давления (2), объёмный кровоток (3) и скорость линейного кровотока (4) по средней мозговой артерии.

Видно, что  $P_1$  на кривой ВЧД совпадает по времени с пиком волны артериального давления, а  $P_2$  совпадает с прохождением основного объёма крови по сосуду. Поскольку сосуды проходят внутри мозга, способность принимать объём зависит от податливости (комплаинса) мозга и резервов интракраниального

пространства. Чем выше комплаинс, тем свободнее проходит кровь по сосудам, и тем ниже  $P_2$ . Чем ниже комплаинс мозга, и чем плотнее интерстиций «обжимает» сосуды, тем выше  $P_2$ . В главе I-10 мы обсуждали то, как сосуды проходят в толще мозговой ткани. Вокруг каждого кровеносного сосуда мозга есть периваскулярное пространство, или пространство Вирхова-Робина.

Периваскулярное пространство играет роль дренажной системы. Сюда выходит ликвор из ткани мозга и вдоль сосудов движется из глубины мозга наружу, к субарахноидальным пространствам.

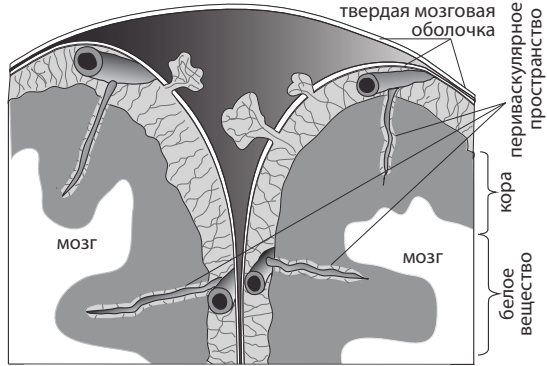


Рис. III-3 (7)

Сосуды подвешены в периваскулярных пространствах на соединительнотканых «растяжках», как трубы в тоннелях подземных коммуникаций. Для неповреждённого мозга свободная пульсация сосудов является естественным состоянием. При этом энергия пульсирующих сосудов расходуется на проталкивание ликвора к субарахноидальным пространствам. Если периваскулярное пространство сдавливается отёчным мозгом, то пульсация сосуда напрямую передаётся окружающим тканям. Когда сосуды «обжаты» мозгом, проталкивание систолического объёма крови через стиснутые сосуды становится более энергозатратным процессом и потому давление в фазе  $P_2$  максимальное.

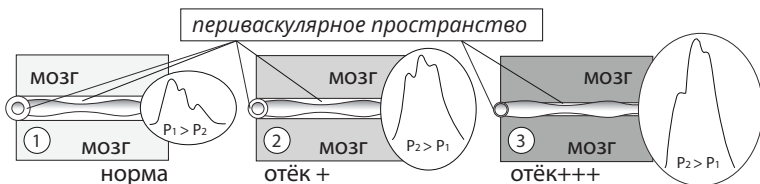
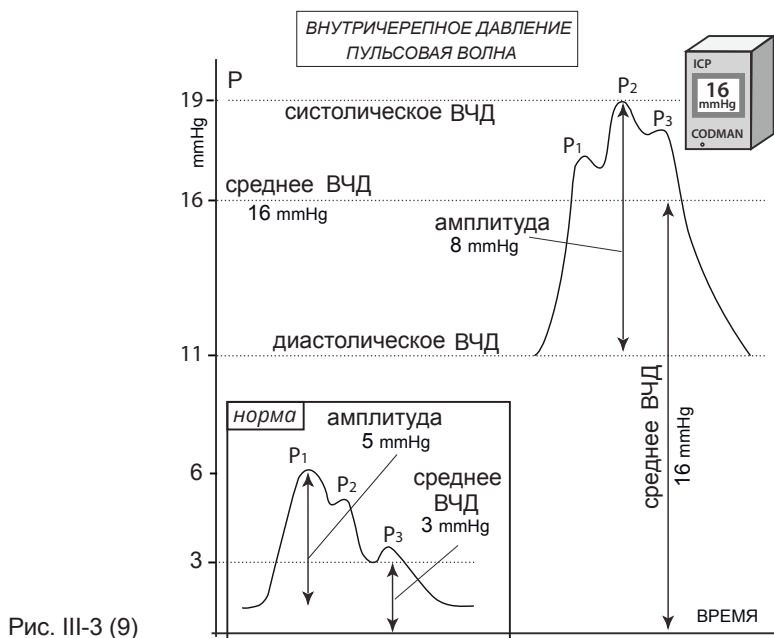


Рис. III-3 (8)

На рисунке III-3 (8) показано, как по мере нарастания отека мозга периваскулярные пространства сжимаются, а мозг становится более напряжённым и пульсовая волна более интенсивно передаётся ткани мозга. При сдавлении периваскулярных пространств на фоне отёка мозга, или при нарастании внутричерепной гипертензии, волна отражения тоже усиливается. В результате повышается пик  $P_3$ .



На рисунке III-3 (9) мы сравниваем две пульсовых волны ВЧД. Слева внизу – норма, среднее ВЧД – 3 mmHg, амплитуда волны – 5 mmHg. Характерное для нормальной волны убывающее расположение пиков. Первый пик  $P_1$  самый высокий. Справа вверху представлена волна ВЧД при сниженном внутричерепном комплайнсе. Второй пик  $P_2$  выше первого. Амплитуда волны – 8 mmHg (норма  $\leq 5$  mmHg). Несмотря на то, что среднее ВЧД находится в допустимых границах (16 mmHg), характерные изменения на кривой говорят врачу о том, что комплайнс мозга снижен. Для обозначения амплитуды волны пульсовой волны широко используется условное сокращение «АМР».

На рисунке III-3(10) представлены этапы изменения кривой ВЧД у пациента с черепно-мозговой травмой по мере нарастания отека мозга (собственное наблюдение). Уже на первой кривой амплитуда волны больше нормы – 8 mmHg (норма  $\leq 5$  mmHg) и  $P_2 > P_1$ . Далее, на кривых (2), (3), (4) эти признаки снижения комплайенса мозга усиливаются. Но только в (4) наблюдении среднее ВЧД  $>$  нормы (22 mmHg).

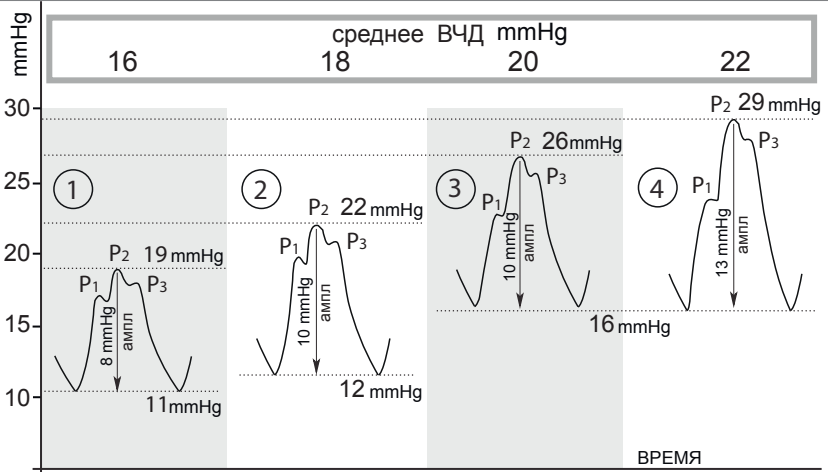


Рис. III-3 (10)

Визуальная оценка кривой пульсовой волны ВЧД позволяет врачу увидеть снижение внутричерепного комплайенса и усилить терапию, не допустив развития внутричерепной гипертензии.

**Амплитуда пульсации ВЧД более 4–5 mmHg и соотношение пиков волны  $P_2 > P_1$  – признак снижения внутричерепного комплайенса**

При мониторинге кривые пульсовой волны ВЧД могут отличаться от «классических» вариантов. Бывает, что один или несколько пиков ( $P_1, P_2, P_3$ ) сглажены или не определяются. Поэтому основным признаком снижения внутричерепного комплайенса – это увеличение амплитуды волны более 4–5 mmHg. Признак « $P_2 > P_1$ » может быть неотчётливым. Если быть совсем кратким, то:

**Чем больше амплитуда пульсовой волны ВЧД –  
тем меньше внутричерепной комплайнс**

С внедрением компьютерных технологий амплитуда пульсовой волны используется как один из производных показателей для расчета индекса пространственной компенсации краниоспинального пространства, а также для расчета индекса ауторегуляции.

На рисунке III-3(11) мы схематически представили взаимозависимость комплайнса и амплитуды пульсовой волны: чем ниже комплайнс, тем больше амплитуда.

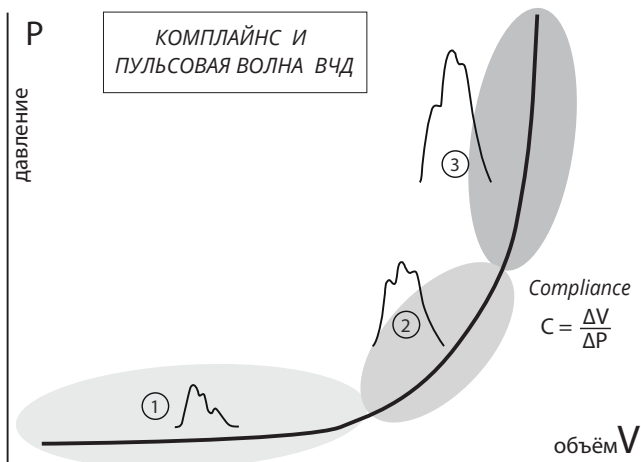


Рис. III-3 (11)

Амплитуда пульсовой волны является диагностическим признаком: когда вы видите, что амплитуда пульсовой волны растет – это значит, что внутричерепной комплайнс снижается, резервные пространства уменьшаются и пациенту угрожает быстрое нарастание ВЧД. По амплитуде пульсовой волны ВЧД можно судить о состоянии внутричерепного комплайнса. Небольшая амплитуда (1) соответствует нормальному комплайнсу, увеличение амплитуды (2) и изменение соотношений пиков « $P_2 > P_1$ » говорит о снижении комплайнса, высокая волна (3) говорит о критическом снижении комплайнса и об угрожающем состоянии.



**Форма и амплитуда пульсовой волны ВЧД** может различаться в зависимости от заболевания и индивидуальных особенностей пациента [7] Carrera et al.

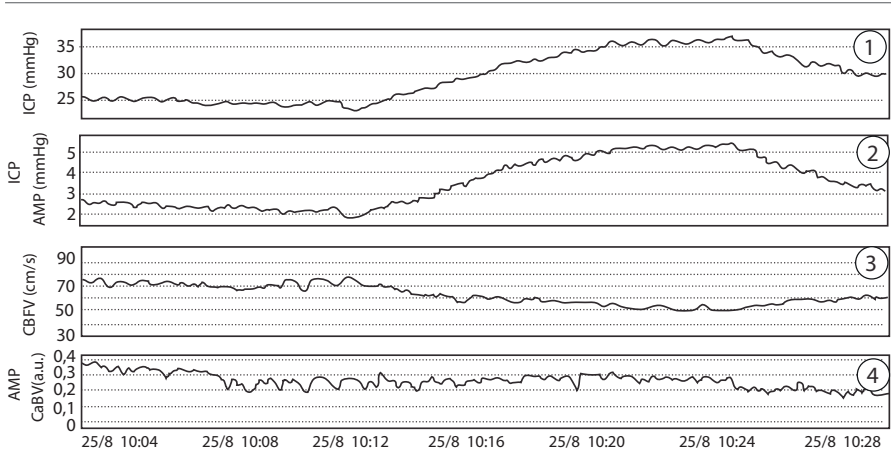


Рис. III-3 (12)

На рисунке III-3 (12) из публикации [7] приведены тренды одновременной записи (1) ВЧД (ICP), (2) амплитуды пульсовой волны ВЧД (ICP AMP), (3) скорости мозгового кровотока (CBFV), и (4) пульсовой амплитуды колебаний внутрисосудистого интракраниального объёма крови (AMP CaBV) у пациента с нормотензивной гидроцефалией во время инфузионного теста.

На рисунке III-3 (13) представлены те же тренды: синхронная запись ВЧД (1), амплитуда волны внутричерепного давления (2), скорость линейного кровотока (3) по средней мозговой артерии и объёмный мозговой кровоток (4) у пациента с черепно-мозговой травмой [7]. Можно видеть, что при нормотензивной гидроцефалии [рис. III-3 (12)] амплитуда пульсовой волны хорошо коррелирует со средним ВЧД. У пациента с черепно-мозговой травмой [рис. III-3 (13)] амплитуда пульсовой волны хорошо коррелирует с колебаниями объёмного мозгового кровотока [7].

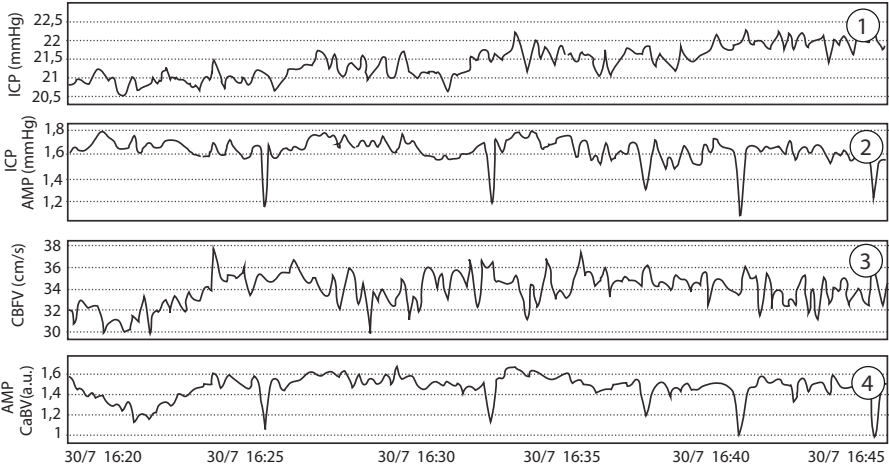


Рис. III-3 (13)

В этой же публикации [7] представлены различные варианты формы пульсовой волны у пациентов с черепно-мозговой травмой [рис. III-3 (14) и рис. III-3 (15)].

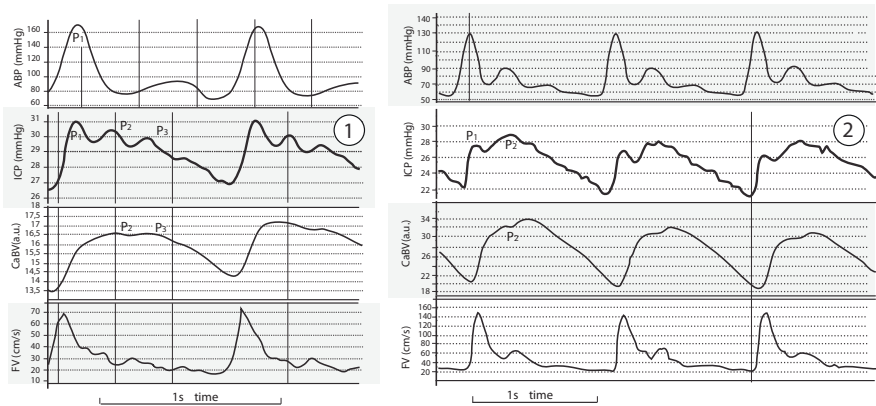


Рис. III-3 (14)

На всех трендах [ABP] – это артериальное давление, [ICP] – это внутричерепное давление [CaBV] – это объемный мозговой кровоток, выраженный в а.у. (arbitrary units) и [FV] – это скорость мозгового кровотока. На рисунке III-3(14) – (1) отчетливо видны

все три пика пульсовой волны ВЧД. Пик  $P_1$ , синхронизирован с началом систолы на графике артериального давления [АВР], а два других пика,  $P_2$  и  $P_3$ , связаны с формой кривой объёмного кровотока [CaBV]. На рисунке III-3 (14) – (2) представлена часто наблюдаемая форма кривой ВЧД, при которой  $P_2 > P_1$  и видно, что пик  $P_2$  синхронизирован с пиком кривой объёмного кровотока [CaBV]. На рисунке III-3 (15) – (3) представлен вариант треугольной формы пульсовой волны ВЧД. Такой тип пульсовой волны типичен для «вазогенных эпизодов», когда возникают плато-волны.

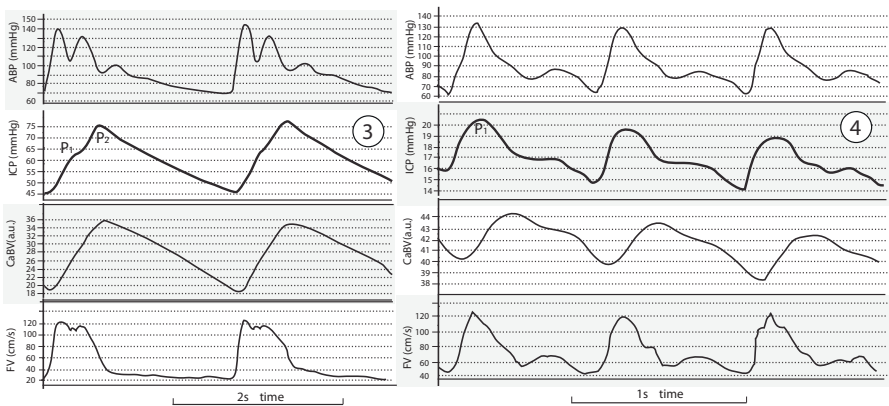


Рис. III-3 (12)

Видно, что пульсовая волна связана с колебанием объёмного кровотока [CaBV]. В этом тренде пик  $P_1$  почти не различим, а пик  $P_2$  доминирует. На рисунке III-3 (15) – (4) форма пульсовой волны ВЧД [ICP] похожа на форму волны артериального давления [АВР], отчётливо виден пик  $P_1$ . В этом наблюдении нет соответствия пульсовой волны ВЧД и волны объёмного кровотока [CaBV]. В цитируемой нами работе Carrera et al [7] авторы отмечают, что амплитуда пульсовой волны ВЧД зависит от величины среднего ВЧД и/или от величины колебаний внутрисосудистого объёма крови (создаваемого работой сердечного насоса). Изменения формы и амплитуды пульсовой волны ВЧД всегда связаны с патофизиологическими процессами и могут в клинической практике иметь большее значение чем среднее значение ВЧД.

**Амплитуда пульсового компонента ВЧД (АМР)\*** – это колебания ВЧД, обусловленные колебанием артериального давления во время сердечного цикла. Когда ВЧД повышается, увеличивается и амплитуда пульсового компонента ВЧД, но такая корреляция сохраняется до тех пор, пока не достигнут порог *критического ВЧД*, после достижения этого уровня, при дальнейшем повышении ВЧД, АМР снижается. Ряд исследований оценивает использование средней АМР, как более точный показатель истинного ВЧД, вместо среднего ВЧД и как инструмент для выбора оптимальной терапии. Влияние ошибок, связанных с колебанием базового уровня ВЧД заставляет сомневаться в точности расчетов среднего ВЧД и соответствии истинному ВЧД. Было показано, что АМР может дать полезную информацию в диагностике гидроцефалии и быть предиктором хороших результатов операций шунтирования [8]. Пока нет согласия о возможности использовать АМР как единственный и достаточный показатель для выбора терапии.

Хотя было показано, что АМР не страдает от ошибок, связанных с колебанием базового уровня ВЧД, нужно учитывать другие факторы, влияющие на амплитуду пульсового компонента ВЧД (АМР). Было установлено, что у пациентов с ЧМТ АМР в большей степени зависит от пульсовых изменений объема крови (поступающего в череп), чем у пациентов с нормотензивной гидроцефалией [9]. При анализе зависимости исходов заболевания и АМР установлено, что более низкая АМР ассоциируется с лучшими исходами при ЧМТ [10] и хирургических вмешательствах [11].

Предполагалось, что использование АМР вместо RAP-индекса\*\* более корректно, поскольку АМР отражает динамическую природу истинного ВЧД, и свободно от влияния статических показателей (среднее ВЧД). Среднее ВЧД может искажаться из-за ошибок, связанных с колебанием базового уровня ВЧД. Одним из ограничений широкого применения АМР является трудность многофакторного анализа и динамических изменений формы волны. Идет поиск и разработка сложных алгоритмов анализа параметров волны ВЧД включающих АМР.

**Изменения амплитуды и формы пульсовой  
волны ВЧД – это критерии динамики  
внутричерепного давления и комплайенса**

---

\*AMP – это амплитуда пульсового компонента ВЧД, общепринятая аббревиатура в научных публикациях о внутричерепном давлении.

\*\*RAP-индекс в следующей главе.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

---

1. **Коршунов А. Е.** Физиология ликворной системы и патофизиология гидроцефалии/ А.Е. Коршунов// Журн. вопр. нейрохирургии. – 2010 – №2 – С. 45-50.
2. **Czosnyka M.** Monitoring and interpretation of intracranial pressure/ M. Czosnyka M., J.D. Pickard// J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry – 2004. – Vol. 75. – P. 813 – 821.
3. **Czosnyka M.** Monitoring of cerebrovascular autoregulation: facts, myths, and missing links/ Czosnyka M, Brady K, Reinhard M, et al. // Neurocrit. Care. – 2009. – Vol.10, №3. – P. 373-386.
4. **Czosnyka M.** Participants in the International Multidisciplinary Consensus Conference on Multimodality Monitoring. Monitoring of cerebral Autoregulation/ M. Czosnyka, C. Miller// Neurocrit Care. – 2014.– Vol. 21, suppl 2. – S. 95-102.
5. **Eide P.K.** An intracranial pressure-derived index monitored simultaneously from two separate sensors in patients with cerebral bleeds: comparison of findings. [Электронный ресурс] / P.K. Eide, W. Sorteberg // Biomed Eng Online. – 2013. – Feb 13; 2:14. – Режим доступа.
6. **Eide P.K.** Is intracranial pressure waveform analysis useful in the management of pediatric neurosurgical patients?/ P.K. Eide, A. Egge, B.J. Due- Tønnessen, E. Helseth// *Pediatr Neurosurg.* – 2007. – Vol. 43, №6. – P. 472-481.
7. **Carrera E, Kim DJ, Castellani G, Zweifel C, Czosnyka Z, Kasparowicz M, Smielewski P, Pickard JD, Czosnyka M.** What Shapes Pulse Amplitude of Intracranial Pressure? *J Neurotrauma.* 2010 Feb;27(2):317-24. doi: 10.1089/neu.2009.0951.
8. **Ben-Sira L, Goder N, Bassan H, Lifshits S, Assaf Y, Constantini S** (2015) Clinical benefits of diffusion tensor imaging in hydrocephalus. *J Neurosurg Pediatr* 16(2):195–202
9. **Carrera E, Kim DJ, Castellani G, Zweifel C, Czosnyka KM, Smielewski P, Pickard JD, Czosnyka M** (2010) What shapes pulse amplitude of intracranial pressure? *J Neurotrauma* 27:317–324
10. **Radolovich DK, Aries MJ, Castellani G, Corona A, Lavinio A, Smielewski P, Pickard JD, Czosnyka M** (2011) Pulsatile intracranial pressure and cerebral autoregulation after traumatic brain injury. *Neurocrit Care* 15(3):379–386
11. **Eide PK** (2005) Assessment of childhood intracranial pressure recordings using a new method of processing intracranial pressure signals. *Pediatr Neurosurg* 41(3):122–130

## III-4 Индекс компенсаторного резерва RAP

Полное название этого индекса – Pressure-volume compensatory reserve index (RAP) или индекс компенсаторного резерва давление-объём (RAP).

**Кратко:** Индекс RAP – это корреляционный коэффициент [R] между амплитудой пульсовой волны AMP [A] внутричерепного давления и средним внутричерепным давлением [P]. Этот индекс может принимать значения: 0; 1; <0 (отрицательные значения). Если индекс RAP равен нулю – это значит, что корреляция между ВЧД и амплитудой пульсовой волны отсутствует.  $RAP = 0$  при нормальном ВЧД – это благоприятная ситуация, поскольку при таком соотношении компенсаторные резервы внутричерепного пространства велики. Когда  $RAP = +1$  – это говорит о том, что сформировалась прямая корреляционная зависимость между внутричерепным давлением [P] и амплитудой пульсовой волны AMP [A] внутричерепного давления.

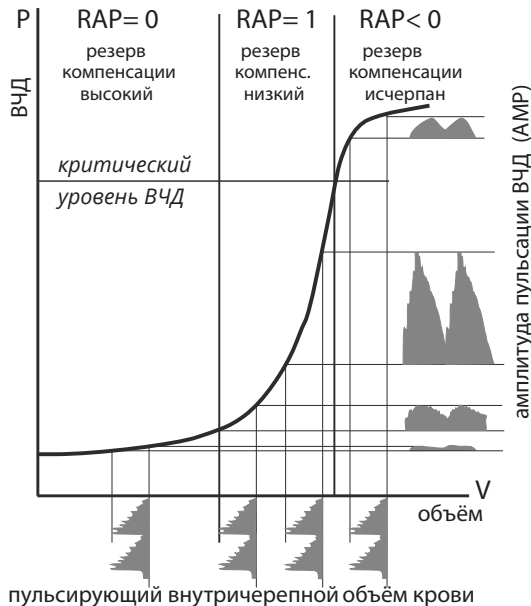


Рис. III-4 (1)

При повышении ВЧД растет АМР. Если на фоне нарастания внутричерепных проблем индекс RАР становится меньше нуля, то есть приобретает отрицательное значение, – это значит, что компенсаторные резервы внутричерепного пространства исчерпаны. Сосуды зажаты окружающей тканью отекающего мозга и теперь по мере нарастания ВЧД пульсовая волна уменьшается. Существует порог перехода положительного значения RАР в отрицательное. Этот порог называется критический уровень ВЧД. После того как критический уровень ВЧД превышен, врач должен знать, что вскоре может наступить полная остановка мозгового кровообращения с фатальными последствиями [1].

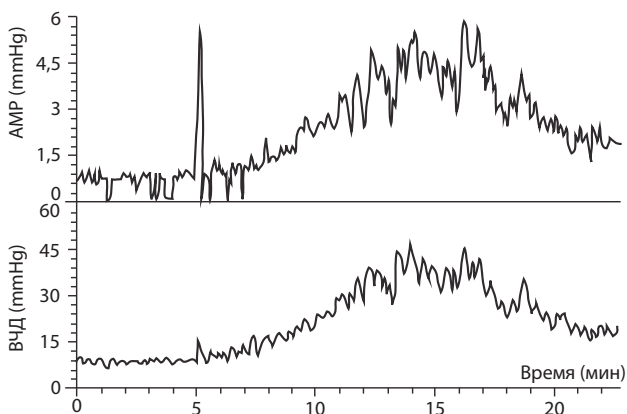


Рис. III-4 (2)

**Подробно:** зависимость между внутричерепным давлением и амплитудой пульсовой волны АМР отмечалась исследователями при введении тестовых болюсов физраствора в краниоспинальное пространство, когда проводилось исследование краниоспинального комплайенса. Аналогичная зависимость наблюдалась и при записи трендов внутричерепного давления у пациентов с повреждением головного мозга.

На рисунке III-4(3) слева представлен график из работы Avezaat et al, о которой мы говорили в главе II-3. В этой работе авторы говорят: «Величина пульсового давления ( $\Delta P$ ) – это ответ на поступление в сосуды внутричерепного пространства порции крови



очередного сердечного цикла ( $\Delta V$ ). Экспоненциальная форма кривой объём-давление объясняет, почему амплитуда пульсации давления ( $\Delta P$ ) возрастает при повышении внутричерепного давления».

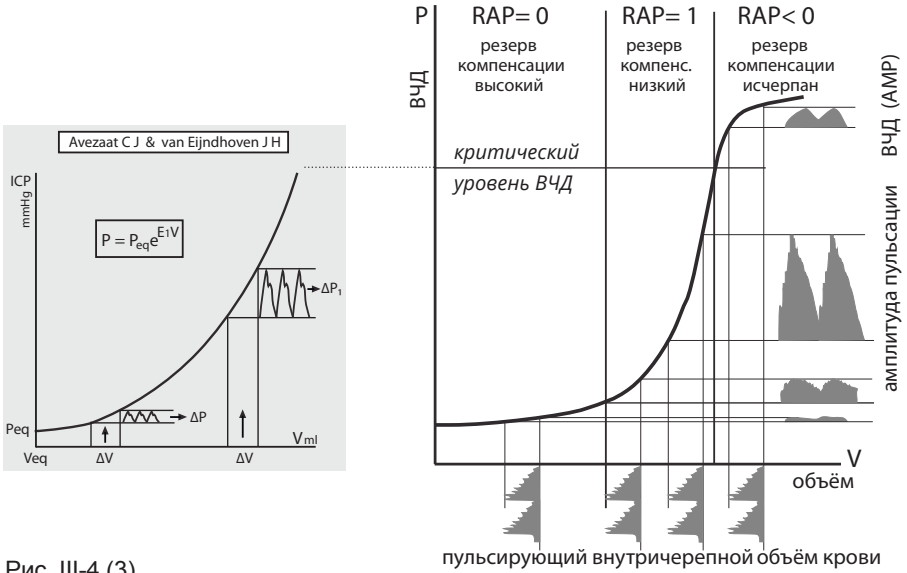


Рис. III-4 (3)

Марек Жозника (Czosnyka M) с соавторами создавая концепцию RAP-индекса, как и Avezaat рассматривали систолическое поступление порции крови в сосуды мозга, как тестовый объёмный боллус. Амплитуда пульсовой волны AMP – это быстрый ответ внутричерепного пространства на введение тестового объёма. Таким образом мы получаем зависимость объём-давление. Во время каждой систолы внутричерепное пространство тестируется вводимым объёмом крови. Мы с определенной долей условности допускаем, что объемы крови, поступающие в череп примерно одинаковые. Концепция RAP-индекса продвинула наши представления о внутричерепных взаимоотношениях, поскольку было введено понятие «критический уровень ВЧД». Особенностью этого уровня является то, что при его пересечении корреляция с положительной меняется на отрицательную. Для врача это показатель того, что пространственные компенсаторные резервы исчерпаны.

RAP-индекс был впервые использован для характеристики тяжести повреждения у пациентов с ЧМТ. В дальнейшем были попытки использовать его для оценки пространственного компенсаторного резерва у пациентов с гидроцефалией. RAP-индекс показал себя как надежный инструмент для оценки пространственного компенсаторного резерва. При хронических состояниях коэффициент жесткости цереброспинального пространства E1 (cerebrospinal elasticity coefficient; формула расчёта и пояснения в главе II-3) и AMP (амплитуда пульсовой волны ВЧД) продемонстрировали более корректное отображение состояния компенсаторного резерва [2–5]. Это связано с тем, что при хронических состояниях, проявляющихся гидроцефалией и повышенным ВЧД, основными причинами являются нарушение венозного оттока и ликвороциркуляции. При хронических заболеваниях снижение компенсаторного резерва краниоспинального пространства не играет ключевой роли.

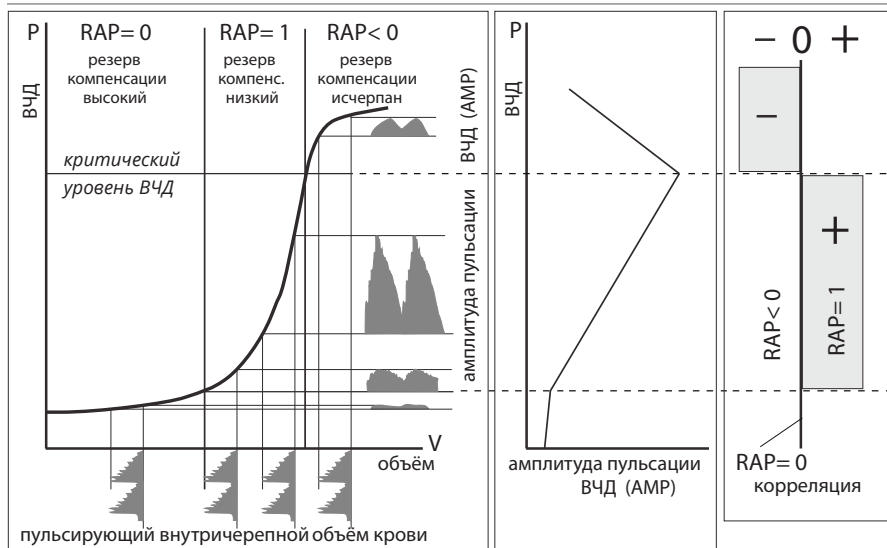


Рис. III-4 (4)

На рисунке III-4(4) показано как меняется амплитуда пульсации ВЧД (AMP) по мере повышения ВЧД, и как меняется RAP-индекс. RAP-индекс является достоверным показателем внутричерепного комплайенса [6]. RAP-индекс использовался при исследовании

нарушений ауторегуляции тонуса мозговых сосудов у пациентов с субарахноидальными кровоизлияниями [7]. Цифровое значение RAP-индекса может быть от +1 до -1.  $RAP=0$  означает что между изменением среднего ВЧД и изменением АМР нет синхронизации. С позиций взаимоотношений объём-давление это значит, что поступление дополнительного объёма в череп не приводит к повышению ВЧД. Когда RAP-индекс повышается до +1, наблюдается синхронизация между повышением ВЧД и повышением АМР. С позиций взаимоотношений объём-давление это значит, что небольшое увеличение внутричерепного объёма приведёт к значительному увеличению ВЧД. Если ВЧД продолжает повышаться, значение RAP-индекса становится -1. Этот уровень называется «критический уровень ВЧД». При пересечении этого порога возникает обратное отношение между ВЧД и АМР. Теперь при повышении ВЧД амплитуда пульсовой волны АМР понижается. Это означает, что компенсаторный резерв внутричерепного пространства исчерпан, а ауторегуляция тонуса мозговых сосудов уже не работает. Это уровень ВЧД (критический), при котором начинают формироваться необратимые ишемические повреждения мозга и нарастает тенденция к вклинению и дислокации мозга. Вместе с тем выраженность ишемии увеличивается по мере повышения ВЧД.

Ряд исследований оценивает RAP-индекс, как критерий для принятия решений о лечебной тактике [8; 9; 10]. Эти работы показали, что затруднения могут возникать при расчете RAP-индекса, когда проявляются ошибки, связанные с колебанием базового уровня ВЧД, или у пациента присутствуют медленноволновые колебания ВЧД, что отражается на амплитуде пульсовой волны АМР, расчёте среднего ВЧД и осложняет измерение истинного среднего ВЧД.

На рисунке III-4(5) мы схематически показали резервные пространства мозга. Это субарахноидальное пространство и периваскулярные пространства Вирхова-Робина.

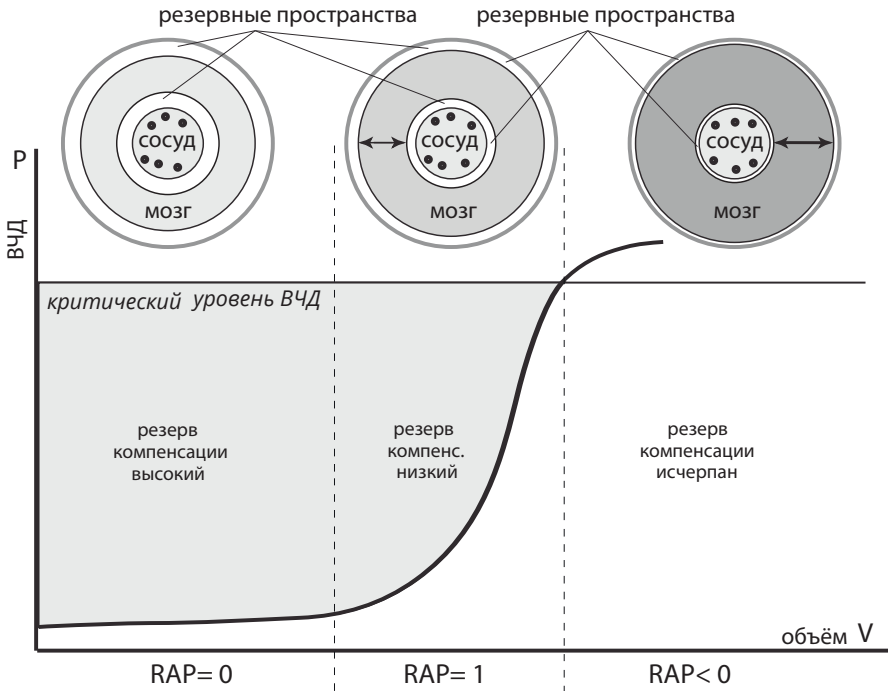


Рис. III-4 (5)

По мере нарастания отёка мозга резервные пространства уменьшаются, растёт ВЧД и меняется значение RAP-индекса. Одновременно сдавливается и желудочковая система, и ликворные цистерны. Видно как RAP-индекс соотносится с наличием резервных пространств и внутричерепным комплайном.

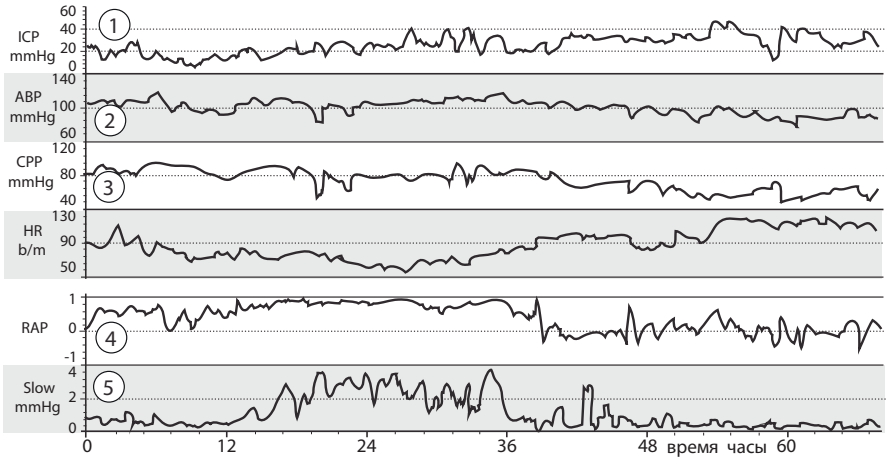


Рис. III-4 (6)

На рисунке III-4(6) тренды представляют типичный пример пациента с внутричерепной гипертензией. С 40-го часа отмечен стойкий подъём ВЧД (1), среднее артериальное давление (2) несколько снижается, одновременно снижается ЦПД (3), а RAP-индекс исходно бывший +0,6 принимает отрицательное значение (4). Медленные волны (5), вначале низкие, между 14 и 36 часами наблюдения повышаются, а затем почти исчезают (пациент умер) [1].

**Резюме:** пока сохраняется резерв интракраниального пространства, одновременно с ростом среднего ВЧД растет амплитуда пульсовой волны. Исчерпание резервов интракраниального пространства соответствует критическому уровню среднего ВЧД. После того как резервов интракраниального пространства не остается, рост ВЧД приводит к снижению амплитуды пульсовой волны.

**Амплитуда пульсовой волны ВЧД растет до достижения критического уровня среднего ВЧД**

**После достижения критического уровня среднего ВЧД амплитуда пульсовой волны ВЧД снижается**

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

---

- 1. Balestreri M, Czosnyka M, Steiner LA, Schmidt E, Smielewski P, Matta B, Pickard JD** Intracranial hypertension: what additional information can be derived from ICP wave-form after head injury? *Acta Neurochir (Wien)*. 2004 Feb;146(2):131-41. Epub 2004 Feb 2.
- 2. Avezaat CJJ, Eijndhoven JHM** (1984) Cerebrospinal fluid pulse pressure and craniospinal dynamics. A theoretical, clinical and experimental study [Thesis]. The Hague: Jongbloed A
- 3. Borgesen SE, Gjerris F**, (1982) The predictive value of conductance to outflow of CSF in normal pressure hydrocephalus. *Brain* 105: 65–86
- 4. Ekstedt J** (1977) CSF hydrodynamic studies in man. Method of constant pressure CSF infusion. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 40:105– 119
- 5. Marmarou A, Shulman K, Rosende RM** (1978) A non-linear analysis of CSF system and intracranial pressure dynamics. *J Neurosurg* 48:332–344
- 6. Varsos GV, Kasprowicz M, Smielewski P, Czosnyka M** (2014) Model-based indices describing cerebrovascular dynamics. *Neurocrit Care* 20(1):142–157
- 7. Aries MJ, de Jong SF, van Dijk JM, Regtien J, Depreitere B, Czosnyka M, Smielewski P, Elting JW** (2015) Observation of autoregulation indices during ventricular CSF drainage after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a pilot study. *Neurocrit Care* 23 (3): 347–354
- 8. Kim DJ, Czosnyka Z, Keong N, Radolovich DK, Smielewski P, Sutcliffe MP, Pickard JD, Czosnyka M** (2009) Index of compensatory reserve in hydrocephalus. *Neurosurgery* 64(3): 494–501
- 9. Hu X, Xu P, Scalzo F**, (2009) Morphological clustering and analysis of continuous intracranial pressure. *IEEE Trans Biomed Eng* 56(3):696–705
- 10. Hu X, Xu P, Asgari S, Vespa P, Bergsneider M** (2010) Forecasting ICP elevation based on prescient changes of intracranial pressure waveform morphology. *IEEE Trans Biomed Eng* 57(5): 1070–1078 (19)

## **III-5 Ошибки связанные со смещением базового уровня ВЧД. Baseline effect errors (BEE)**

В английской научной литературе используется понятие – «Baseline effect errors (BEE)». В своём тексте это явление мы будем обозначать «BEE».

Частным случаем ошибки, связанной с колебанием базового уровня ВЧД, является «дрейф нуля». «Дрейф нуля» описан нами в главе II-2.4. Уточним разницу в этих понятиях. Под понятием «дрейф нуля» подразумевается, что датчик ВЧД был откалиброван, установлен интракраниально и начато измерение. По прошествии некоторого времени калибровка датчика сбивается и он показывает ВЧД с ошибкой. Далее раскалибровка может усиливаться и результаты измерений всё более отличаются от реального значения ВЧД. Под понятием ошибки, связанной со смещением базового уровня ВЧД, понимается более широкий комплекс проблем.

Во-первых – это спонтанное смещение базового уровня ВЧД, которое наблюдается при длительном мониторинге ВЧД. В эту категорию ошибок попадает и «дрейф нуля» датчика.

Во-вторых – это ошибки измерения, которые возникли в силу технических причин с самого начала измерения. В этом случае, даже при отсутствии «дрейфа нуля» система выдаёт постоянную ошибку.

Третий вариант включает в себя и неточность калибровки при уставное датчика, и «дрейф нуля». Ошибки, связанные с колебанием базового уровня ВЧД, могут быть вызваны разными факторами. Ошибку «BEE» может вносить любой компонент мониторинговой системы, включая датчик, кабель, трансдюсер, монитор, наличие пузырьков воздуха в трубочке вентрикулярного дренажа или некачественное соединение.

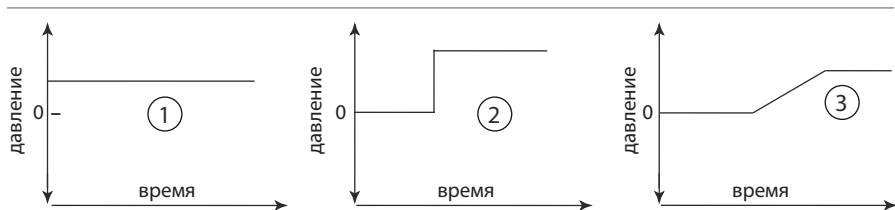


Рис. III-5 (1)

Eide et al [4] выделяет три типа ошибок «ВЕЕ»: изначально неверная калибровка системы (1); одномоментное нарушение калибровки или шифт (2); постепенный «дрейф нуля» (3), рисунок III-5 (1).

Ошибки, связанные с колебанием базового уровня ВЧД (ВЕЕ), впервые были описаны в 2006 Eide [2] во время проведения мониторинга ВЧД с помощью двух независимых датчиков. Наблюдалась разница в величине среднего ВЧД, при этом форма и амплитуда пульсового компонента ВЧД (AMP) были идентичны. По отношению к рассчитываемым ВЧД-индексам ошибки «ВЕЕ» очень значимы, поскольку любой ВЧД-индекс включает в себя среднее ВЧД. RAP-индекс тоже включает в себя среднее ВЧД. Вместе с тем, поскольку RAP-индекс включает в себя амплитуду пульсового компонента ВЧД, эффект «ВЕЕ» на RAP-индекс менее значим, чем на расчет среднего ВЧД. Таким образом, любой ВЧД-индекс, который рассчитывается на основе статических измерений ВЧД, подвержен ошибкам, связанным с колебанием базового уровня ВЧД. Ошибка в расчетах RAP-индекса из за «ВЕЕ» может отразиться на эффективности выбранной терапии [3]. Например, неверно рассчитанный RAP-индекс приведет врача к ошибочному представлению о тяжести внутричерепных процессов, что повлечет за собой неадекватную медикаментозную терапию и неверную хирургическую тактику. Ошибки, связанные с колебанием базового уровня ВЧД, приводят к неверным расчетам церебрального перфузионного давления.

Рисунок III-5 (2) из публикации Eide et al [1] показывает одновременное измерение ВЧД с использованием двух датчиков



и двух измерительных систем, один датчик паренхиматозный, а второй вентрикулярный. Оба датчика установлены супратенториально. Измерительные системы выдают разный уровень среднего ВЧД, но формы кривых почти идентичны. Обратите внимание на то, что тренды средней амплитуды пульсовых колебаний ВЧД (АМП) с двух датчиков практически одинаковы.

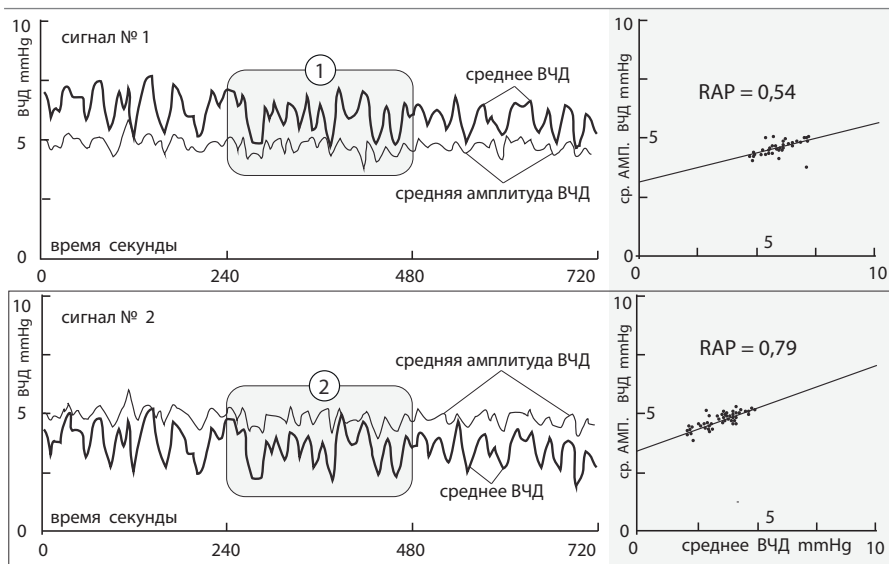


Рис. III-5 (2)

В данном исследовании средняя амплитуда ВЧД и среднее ВЧД рассчитывались каждые 6 секунд автоматически. Для расчета индекса RAP взяты совпадающие по времени регистрации четырехминутные фрагменты трендов (240 секунд).

При расчете по трендам с первого датчика  $RAP=0,54$ , а по трендам со второго датчика  $RAP=0,79$ .

Eide et al в своем проспективном обсервационном исследовании [4], включившем 16 пациентов с аневризматическими субарахноидальными кровоизлияниями, устанавливали по два одинаковых датчика. Датчики устанавливались интрапаринхимально, через одно трефинационное отверстие.

Расстояние между датчиками составляло несколько миллиметров. В задачу исследования входило сопоставление кривых ВЧД, получаемых с двух датчиков одновременно и выявление различий в результатах измерения среднего ВЧД.

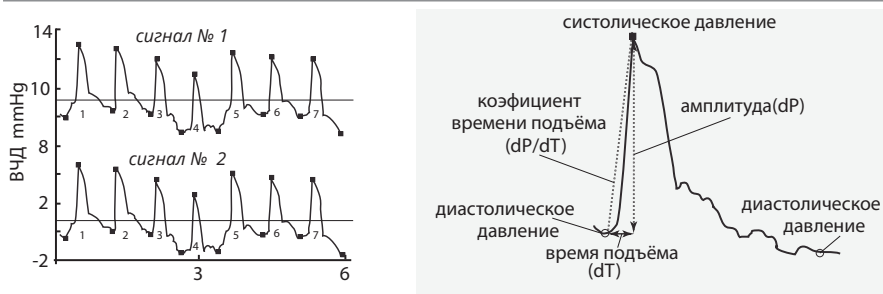


Рис. III-5 (3)

У 9 из 16 пациентов, включенных в исследование среднее ВЧД, измеряемое двумя датчиками одновременно, отличалось. На рисунке III-5 (3) представлен пример трендов пульсовой волны ВЧД, записанных одновременно с двух датчиков. Видно, что форма кривых и амплитуда волны идентичны, а среднее ВЧД отличается. Длительность трендов 6 секунд. Шестисекундные интервалы в исследованиях Eide et al использовались для расчета средней амплитуды пульсовой волны ВЧД. На правой половине рисунка III-5 (3) показаны параметры пульсовой волны ВЧД, которые оценивались в данной работе.

**Амплитуда и форма пульсовой волны ВЧД не подвержены искажениям при нарушениях калибровки базового уровня ВЧД (ВБЕ)**

**Амплитуда пульсовой волны ВЧД в норме составляет 4–5 ммНг**

**Резюме:** ошибки, связанные с колебанием базового уровня ВЧД (BEE), не влияют на амплитуду и форму пульсовой волны ВЧД. Изменения амплитуды и формы пульсовой волны ВЧД – это критерии динамики внутричерепного давления и комплайнса, не страдающие от искажений при нарушениях калибровки базового уровня ВЧД (BEE).

**При мониторинге ВЧД смотри на амплитуду  
и форму пульсовой волны!**

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

---

1. **Eide PK, Sorteberg W.** An intracranial pressure-derived index monitored simultaneously from two separate sensors in patients with cerebral bleeds: comparison of findings. *Biomed Eng Online*. 2013 Feb 13;12:14. doi: 10.1186/1475-925X-12-14.
2. **Eide PK** (2006) Comparison of simultaneous continuous intracranial pressure (ICP) signals from a Codman and a Camino ICP sensor. *Med Eng Phys* 28(6):542–54
3. **Eide PK, Sorteberg A, Meling TR, Sorteberg W** (2014) The effect of baseline pressure errors on an intracranial pressure derived index: results of a prospective observational study. *Bio Med Eng* 13:99
4. **Eide PK, Sorteberg A, Meling TR, Sorteberg W.** Baseline pressure errors (BPEs) extensively influence intracranial pressure scores: results of a prospective observational study. *Biomed Eng Online*. 2014 Jan 28;13:7. doi: 10.1186/1475-925X-13-7.

## III-6 R-волны, респираторные волны ВЧД (R-waves)

**Респираторные волны – это медленные системные колебания артериального давления связанные с дыханием**

**Респираторные (дыхательные) волны**, частота которых соответствует частоте дыхания (период 3–7,5 секунд), возникают в результате системных колебаний артериального давления и изменений условий венозного оттока от мозга в течение дыхательного цикла. Анализ этого вида волн используют для оценки краниоспинальных объемных соотношений при черепно-мозговой травме и других повреждениях мозга. Эти волны соответствуют дыхательным волнам давления в сосудистой системе организма.

Точная регистрация и запись трендов артериального давления позволяет выделить и описать респираторные волны (R-waves). Респираторные волны артериального давления по частоте соответствуют дыхательным циклам. Причина колебаний артериального давления в соответствии с дыханием связана с тем, что при вдохе давление в полости грудной клетки снижается и облегчается венозный возврат. При вдохе приток крови к сердцу увеличивается. При выдохе давление в грудной клетке повышается и изгнание крови усиливается. Выраженность респираторных колебаний артериального давления зависит от глубины и частоты дыхания, от уровня волеми и от состояния сердечно-сосудистой системы. При проведении искусственной вентиляции легких направленность колебаний давления в грудной клетке изменяется на противоположную. Во время аппаратного вдоха давление в грудной клетке повышается а при выдохе снижается. Соответственно и меняется направленность респираторной волны артериального давления.

При инвазивном мониторинге можно оценить насколько сильно аппаратные вдохи отражаются на параметрах гемодинамики. Оценивают вариабельность систолического АД (SPV),

пульсового АД (PPV), ударного объема (SVV). Суть этого феномена в том, что в разные фазы дыхательного цикла венозный возврат, и, соответственно преднагрузка (наполнение камер сердца) отличаются. Это проявляется колебаниями ударного объема.

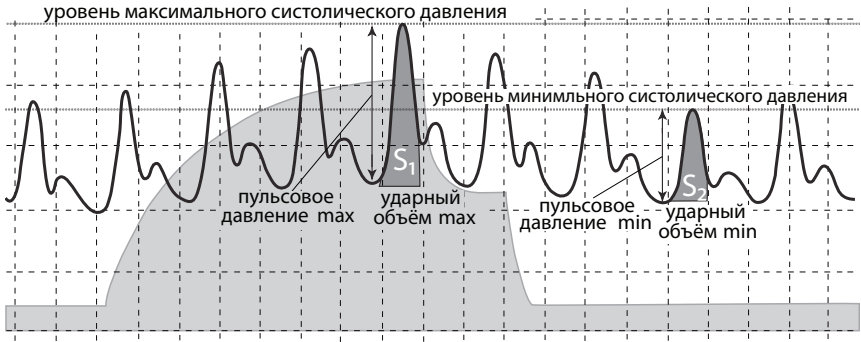


Рис. III-6 (1) Очевидно, что систолическое и пульсовое АД тесно коррелируют с ударным объемом.

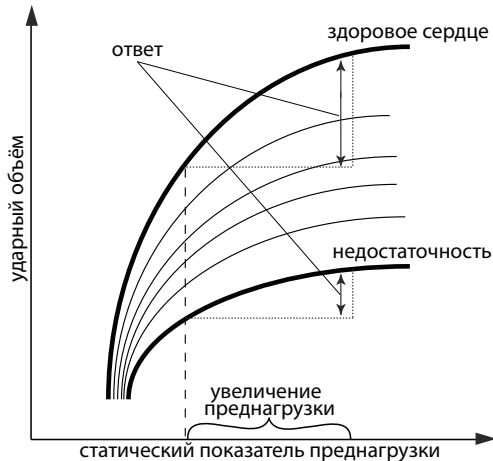


Рис. III-6 (2)

Этот же показатель является надежным предиктором увеличения сердечного выброса в ответ на инфузию. Чем выше вариабельность, тем надежнее ответ в виде увеличения сердечного выброса в ответ на инфузионную нагрузку. Физиологический смысл в том, что мы видим, когда увеличение притока крови к сердцу приводит к увеличению ударного объема. В момент аппаратного

вдоха внутригрудное давление повышается, и венозный возврат снижается. Когда происходит аппаратный выдох внутригрудное давление снижается, и венозный возврат увеличивается. Кроме того, высокая вариабельность (SVV, SPV, PPV) является критерием относительной гиповолемии. Чем меньше наполненность русла (волемиа) тем больше колебания венозного возврата, и соответственно, ударного объема. Дополнительным подтверждением относительной гиповолемии (при этих настройках режима ИВЛ) является снижение АД. Вариабельность ударного объема обычно видна и при оценке амплитуды пульсоксиметрической кривой.

Критерии гемодинамического ответа на фоне ИВЛ на инфузию:

SPV systolic pressure variations	вариабельность систолического АД
PPV pulse pressure variations	вариабельность пульсового АД
SVV stroke volume variations	вариабельность ударного объема

При оценке сохранности ауторегуляции тонуса мозговых сосудов и мозгового кровотока респираторные волны артериального давления могут использоваться как тестовый сигнал и сопоставляются с респираторными волнами ВЧД. Для этого разработаны специальные математические программы. Об ауторегуляции мы говорим в следующей части.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

---

1. Гайтон А.К., Холл Дж.Э. Медицинская физиология Москва «Логосфера» 2008
2. Шмидт Р., Тевс Г. Физиология человека Москва «Мир» 2005
3. Michard F. Changes in arterial pressure during mechanical ventilation. Anesthesiology. 2005 Aug; 103(2):419-28;
4. В. В. Кузьков, М. Ю. Киров Инвазивный мониторинг гемодинамики в интенсивной терапии и анестезиологии СГМУ 2015

## III-7 М-волны, волны Майера, M-waves, Mayer waves

**М-волны – это медленные системные колебания артериального давления связанные с колебаниями тонуса сосудистой системы**

Точная регистрация и запись трендов артериального давления позволяет выделить и описать системные медленные волны вазомотории (вазомоторные волны, М-волны или волны Майера, M-waves). Эти волны присутствуют в норме у здоровых людей. М-волны накладываются на другие волновые колебания ВЧД.

*Вазомоторные волны* артериального давления были впервые описаны в 1876 г. Siegmund Mayer. Практически одновременно с S.Mayer эти волновые колебания артериального давления описали Ludwig Traube и Ewald Hering. В литературе можно встретить название «Traube–Hering–Mayer waves». Более часто встречаются несколько названий этих волн: *волны вазомотории, вазомоторные волны, М-волны, волны Майера, M-waves, Mayer waves*. Эти колебания артериального давления имеют период 6–12 секунд и частоту 0,1–1 Hz. При стабильных состояниях отмечается устойчивый ритм и стабильная частота М-волн. Есть данные, что при некоторых состояниях период колебаний М-волн может увеличиваться до 20 секунд. Причина возникновения М-волн – это естественные колебания тонуса сосудов. Происходит чередование вазоконстрикции и вазодилатации. Установлено, что активность М-волн зависит от воздействия на барорецепторы каротидных синусов. При повышении тонуса периферических сосудов и увеличении общего периферического сопротивления амплитуда М-волн увеличивается. Считается, что эти колебания тонуса сосудов происходят преимущественно под воздействием симпатической системы. Тот факт, что использование альфа-адреноблокаторов снижает амплитуду М-волн, подтверждает эту концепцию. Очевидно, что амплитуда и период М-волн

зависит от состояния организма и активации симпатической нервной системы. Часто при повреждениях мозга, приводящих к нарушениям мозгового кровообращения и ишемии, развивается артериальная гипертензия, преимущественно за счет повышения общего периферического сопротивления сосудов. В основе этой патофизиологической реакции лежит активация симпатической системы. Одновременно с ростом артериального давления может наблюдаться и увеличение амплитуды М-волн. Наличие выраженных М-волн вносит искажения при исследованиях ВЧД методами инфракрасной спектроскопии.

При оценке сохранности ауторегуляции тонуса мозговых сосудов и мозгового кровотока М-волны артериального давления используются как тестовый сигнал и сопоставляются с респираторными волнами ВЧД. Для этого разработаны математические программы, например программа ICM+ для расчета индекса PRx. Об ауторегуляции мы говорим в следующей части.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

---

1. **Гайтон А.К., Холл Дж.Э.** Медицинская физиология Москва «Логосфера» 2008
2. **Шмидт Р., Тевс Г.** Физиология человека Москва «Мир» 2005
3. **Julien C.** The enigma of Mayer waves: Facts and models / C. Julien // *Cardiovasc Res.* — 2006. — Vol. 70 (1). — P. 12–21
4. **Yücel MA, Selb J, Aasted CM, Lin PY, Borsook D, Becerra L, Boas DA.** Mayer waves reduce the accuracy of estimated hemodynamic response functions in functional near-infrared spectroscopy. *Biomed Opt Express.* 2016 Jul 22;7(8):3078-88. doi: 10.1364/BOE.7.003078



## III-8 А-волны или плато-волны

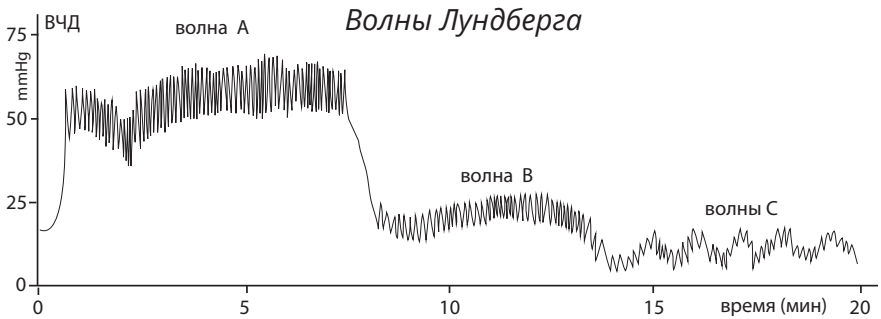


Рис. III-8 (1)

«А»-волны иначе называют *плато-волны*. Плато-волны – это патологические волны внутричерепного давления. Характеризуются внезапным появлением, крутым подъёмом, длительностью до нескольких минут, с повышением ВЧД до 50–100 ммНг с последующим спонтанным разрешением до исходных значений (быстрым снижением).

Отличительной особенностью данных волн является их «спонтанность» проявления. Данный вид патологических волн всегда приводит к снижению перфузионного давления и нарушению ауторегуляции мозгового кровотока. Появление плато-волн свидетельствует о крайнем истощении механизмов компенсации повышенного внутричерепного давления и наблюдается лишь при внутричерепной гипертензии. Важно иметь в виду, что при переходе на уровень плато пульсовый компонент волны не исчезает. Более того, «на плато» амплитуда пульсового компонента волны возрастает.

При достижении критических значений ВЧД, на высоте плато-волн, прямая зависимость между амплитудой пульсовой волны и средним значением ВЧД может меняться на обратную.

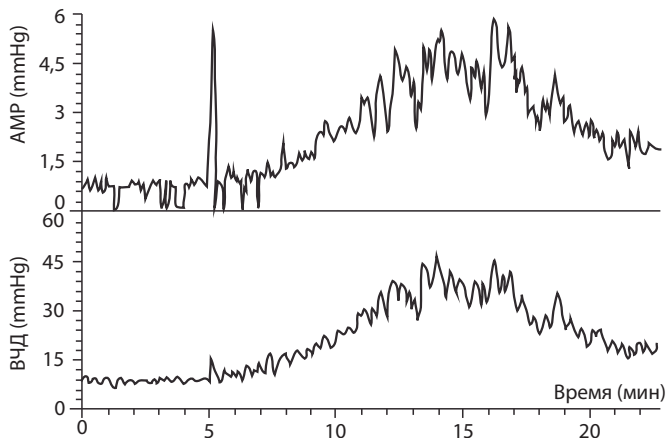


Рис. III-8 (2)

Плато-волны могут возникать у пациентов с разной внутричерепной патологией, включающей черепно-мозговую травму [1], доброкачественную внутричерепную гипертензию [2], субарахноидальные кровоизлияния [3], опухоли мозга, острую гидроцефалию [4], краниосиностозы [5] и низким компенсаторным резервом краниоспинального пространства [6]. Плато-волны были впервые описаны Janny в 1950 г. [7], а термин «плато-волны» был предложен Lundberg в 1960 г. (кроме того Lundberg назвал их «А-волны») [8]. Для плато-волны характерно внезапное и быстрое повышение внутричерепного давления (ВЧД) (рисунок III-8(3) [9] до значительного уровня. Артериальное давление (АД) при этом остается стабильным или меняется незначительно. Таким образом, увеличение ВЧД может привести к снижению мозгового кровотока и формированию очагов вторичного повреждения мозга [10].

Устойчивое повышение ВЧД выше 40 mmHg приводящее к снижению церебрального перфузионного давления (ЦПД) ( $\text{ЦПД} = \text{АД}_{\text{ср}} - \text{ВЧД}$ ) при длительности более 5 мин может рассматриваться как плато-волна. Rosner и Becker [1] предложили патофизиологическую модель формирования плато-волн в виде вазодилатационного каскада.

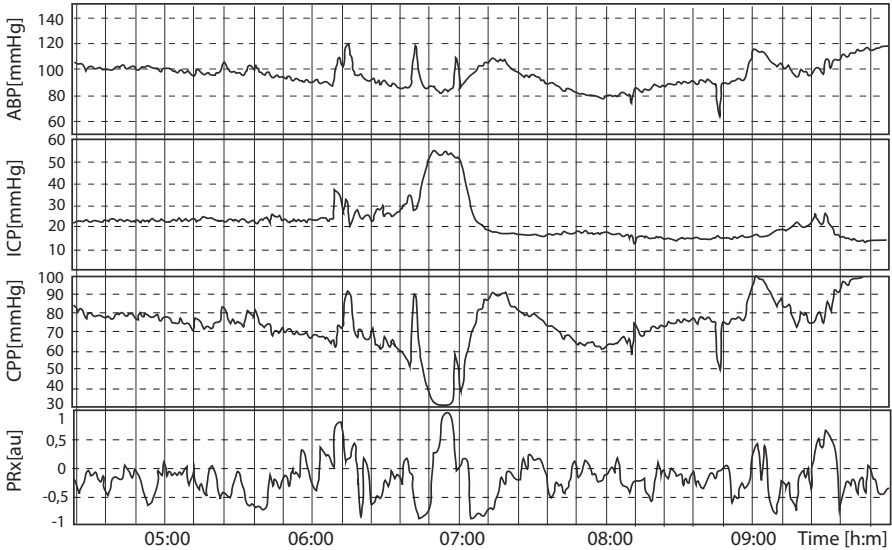


Рис. III-8 (3)

Механизм каскада вазодилатации запускается рефлекторным расширением сосудов мозга, чаще всего в ответ на снижение АД (мозг стремится поддерживать перфузию на уровне потребности). Расширение сосудов мозга приводит к подъёму ВЧД, снижению ЦПД, дальнейшей вазодилатации, ведущей к ещё большему подъёму ВЧД и так до тех пор, пока не достигается максимум вазодилатации [11]. Стимул, приводящий к вазоконстрикции останавливает этот механизм и каскад начинает действовать в обратном направлении, запускается цикл вазоконстрикции и ВЧД приходит к исходному уровню [11; 12]. Исследование феномена плато-волн продолжается [9–17]. Это связано с тем, что внезапный и выраженный подъём ВЧД, естественно, побуждает врача реагировать. Предложены различные стратегии купирования плато-волн, среди них кратковременная гипервентиляция, болюсное введение гипертонического раствора натрия хлорид или использование индометацина [15].

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

---

**1. Rosner MJ, Becker DP.**

Origin and evolution of plateau waves. Experimental observations and a theoretical model. *J Neurosurg.* 1984;60(2):312–24.

**2. Hayashi M, et al.** Plateau-wave

phenomenon (I). Correlation between the appearance of plateau waves and CSF circulation in patients with intracranial hypertension. *Brain.* 1991;114(Pt 6): 2681–91. doi:10.1093/brain/114.6.2681.

**3. Hayashi M, et al.** Cerebral blood flow and ICP patterns in patients with communicating hydrocephalus after aneurysm rupture. *J Neurosurg.* 1984;61(1):30–6.

**4. Hayashi M, et al.** Role of the medulla oblongata in plateau-wave development in dogs. *J Neurosurg.* 1987;67(1):97–101.

**5. Renier D, Sainte-Rose C, Marchac D, Hirsch JF.** Intracranial pressure in craniostenosis. *J Neurosurg.* 1982;57(3):370–7

**6. Avezaat C.** Cerebrospinal fluid pulse pressure and intracranial volume–pressure relationships. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1979;42:687–700.

**7. Janny P.** La Pression Intracranienne Chez l'Homme. Paris; 1950.

**8. Lundberg N.** Continuous recording and control of ventricular fluid pressure in neurosurgical patients. *Acta Psychiatr Neurol Scand.* 1960;149:158–67.

**9. Daley ML, et al.** Intracranial pressure monitoring: modeling cerebrovascular pressure transmission. *Acta Neurochir Suppl (Wien).* 2006;96:103–7. doi:10.1007/3-211-30714-1\_24.

**10. Schmidt B, et al.** Cerebral vasodilatation causing acute intracranial hypertension:

a method for noninvasive assessment. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1999;19(9):990–6. doi:10.1097/00004647-199909000-00006.

**11. Castellani G, Zweifel C, Kim D-J, Carrera E, Radolovich DK, Smielewski P, et al.** Plateau waves in head injured patients requiring neurocritical care. *Neurocrit Care.* 2009;11:143–50.

**12. Ursino M, Di Giammarco P. A** mathematical model of the relationship between cerebral blood volume and intra-cranial pressure changes: the generation of plateau waves. *Ann Biomed Eng.* 1991;19:15–42.

**13. Hayashi M, Ishii H, Handa Y, Kobayashi H, Kawano H, Kabuto M.** Role of the medulla oblongata in plateau-wave development in dogs. *J Neurosurg.* 1987;67:97–101.

**14. Daley ML, et al.** Plateau waves: changes of cerebrovascular pressure transmission. *Acta Neurochir Suppl (Wien).* 2005;95:327–32. doi:10.1007/3-211-32318-X\_67.

**15. Imberti R, et al.** The use of indomethacin in the treatment of plateau waves: effects on cerebral perfusion and oxygenation. *J Neurosurg.* 2005;102(3):455–9.

**16. Stevens SA, et al.** A model for idiopathic intracranial hypertension and associated pathological ICP wave-forms. *IEEE Trans Biomed Eng.* 2008;55(2):388–98. doi:10.1109/TBME.2007.900552

**17. Ошоров А.В. Савин И.А., Горячев А.С., Сычев А.А., Полупан А.А. и др.** Плато-волны внутричерепного давления у пострадавших с тяжелой черепно-мозговой травмой «Анестезиология и Реаниматология» № 4, 2013 стр 44-50

Далее мы приводим собственное исследование, опубликованное в четвёртом номере журнала Анестезиология и Реаниматология за 2013 г.

## **Плато-волны внутричерепного давления у пострадавших с тяжелой черепно-мозговой травмой**

С момента внедрения непрерывного измерения внутричерепного давления (ВЧД) Lundberg описал особый тип волн [1]. Отличительной особенностью данных волн было внезапное повышение до 50–100 mmHg и характерное уплощение по тренду волны. Волны ВЧД с характерной формой появлялись внезапно и сохранялись от нескольких минут до часов, а затем самостоятельно разрешались [2; 3]. Lundberg назвал их волнами «А». В литературе данный тип волн чаще упоминается; как плато-волны или волны Лундберга [2; 3; 4; 5].

Патофизиологический механизм развития плато-волн был описан в эксперименте на животных и подтвержден в клинической практике Rosner and Becker [6]. В основе развития плато-волн лежит вазодилатация резистивных сосудов головного мозга, которая приводит к увеличению его кровенаполнения и, как следствие, повышению ВЧД [6; 7; 8; 9].

В клинической практике развитие плато-волн описано у пациентов с различной церебральной патологией: травматическим повреждением головного мозга, субарахноидальным кровоизлиянием, краниостенозом, опухолями мозга, гидроцефалией [7–13]. Причины повышения ВЧД при тяжелой ЧМТ хорошо известны: отек мозга, увеличение кровенаполнения мозга, нарушение венозного оттока, нарушение ликвородинамики и др. [2–5; 8; 9]. Большинство из них диагностируется и оценивается в динамике с помощью КТ [14–18]. Однако, вазогенный фактор [9; 19], как еще одна причина внутричерепной гипертензии – не поддается адекватной компьютерно-томографической оценке, но доступен диагностике

с помощью непрерывного измерения ВЧД с использованием компьютерного анализа [19; 20; 21]. В клинической практике встречаются ситуации; когда высокие значения ВЧД не соответствуют тяжести первичного церебрального повреждения и не соответствуют рентгенологической картине нарушения внутричерепных взаимоотношений по данным КТ [2; 8]. На фоне сохранности ликворных пространств и охватывающей цистерны у пациентов могут регистрироваться повторные эпизоды повышения ВЧД [4; 5; 8]. Для определения частоты развития, причин развития данного вида волн, а так же влияния на исход мы провели это исследование.

### **Материалы и методы исследования**

Проведен ретроспективный анализ 98 пострадавших с тяжелой ЧМТ, находившихся на лечении в отделении реанимации и интенсивной терапии НИИ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко в период с 2007 по 2011 год, которым проводился мониторинг АД, ВЧД, ЦПД. Данные сохранялись, анализировались и рассчитывались с помощью программного обеспечения ICM Plus [21].

В отделении реанимации и интенсивной терапии больным проводились ИВЛ, РаСО<sub>2</sub> поддерживалось на уровне 30–35 mmHg, РаО<sub>2</sub> не ниже 100 мм рт.ст., проводилась седация, анальгезия (пропофол 1–3 мг/кг/ч или мидазолам 10–30 мкг/кг/ч, фентанил 1–2 мкг/ кг/ч). ЦПД поддерживалось выше 60 mmHg, при ВЧД выше 20 mmHg использовали болюсное введение 15% маннитола (0,25–1 г/кг) или Гиперхаес 2–3 мл/кг. Мониторинг АД проводился с помощью прямого измерения через артериальный катетер, установленный в лучевой артерии, тыльной артерии стопы или бедренной артерии. Мониторинг ВЧД проводился с помощью монитора ICP Express Monitor Codman и датчика Codman MicroSensor (Jonson@Jonson Professional, Inc., Raynham, US). Показания для мониторинга ВЧД. Мониторинг ВЧД является рутинной методикой при ведении пациентов с тяжелой ЧМТ. Согласно Международному протоколу ведения пострадавших с ЧМТ [22] имплантация датчиков ВЧД проводится у пострадавших с тяжестью состояния, оцениваемой по шкале комы Глазго (ШКГ), меньше 8 баллов, при

наличии патологических изменений в головном мозге по данным компьютерной томографии (КТ). При отсутствии патологических изменений на КТ имплантация датчика проводится при наличии любых 2 из перечисленных критериев: возраст старше 40 лет; АД систолическое менее 90 mmHg, наличие позно-тонических реакций (декортикация или децеребрация).

Имплантация датчика ВЧД проводилась в условиях операционной или реанимационного отделения. Датчик ВЧД имплантировался в белое вещество мозга на глубину 2 см. Датчик имплантировался через трепанационное отверстие в проекции точки Кохера в премоторную зону по общепринятой методике. Сторона имплантации выбиралась в зависимости от характера повреждения. При диффузном поражении датчик имплантировался в недоминантное полушарие. При очаговом поражении со стороны большего повреждения мозгового вещества.

Калибровка датчика ВЧД проводилась согласно инструкции производителя на поверхности стерильного физиологического раствора на границе вода-воздух. Референсное значение (калибровочное число) регистрировалось на датчике ВЧД. Волна ВЧД представляет собой сложную кривую, которая состоит из трех основных компонентов, перекрывающихся во временном диапазоне. Для детального анализа эти компоненты ВЧД можно выделить с помощью анализа Фурье (анализ частотно-временных характеристик) [23]. В результате анализа были выделены три компонента: основной компонент соответствовал частоте сердечных сокращений. Амплитуда основного компонента обозначалась как АМП и сохранялась для дальнейшего расчета коэффициентов. Второй компонент представлял респираторную волну, которая характеризует дыхательный цикл с частотой 8–20 в минуту. Третий компонент объединял «медленные волны», которые включают волновые колебания в диапазоне 0,05–0,0055 Hz (с периодом от 20 секунд до 3 минут). Величина каждого из этих компонентов рассчитывалась как квадратный корень из мощности общего сигнала ВЧД в данном диапазоне частот. Дополнительно проводился расчет корреляционных индексов, отражающих резерв

пространственной компенсации внутри черепа, церебральную ауторегуляцию. RAP индекс пространственной компенсации – корреляционный коэффициент между АМП (амплитудой основного компонента) и средним ВЧД. Расчет проводился линейной корреляцией 40 последовательных усредненных измерений АМП и среднего ВЧД с периодом 6 секунд. RAP индекс отражает корреляционную зависимость между АМП и средним ВЧД за короткий промежуток времени равный 4 минутам (40 x 6 сек).

Коэффициент корреляции 0 свидетельствует о хорошем компенсаторном резерве.

Коэффициент корреляции +1 указывает на сниженную пространственную компенсацию.

Отрицательные значения RAP указывают на срыв компенсаторных резервов и коллапс сосудов.

RAP – коэффициент, указывающий расположение на кривой объем-давление – кривой комплайнса.

PRx – это коэффициент корреляции между средним АД и средним ВЧД.

Расчет проводился по аналогичной методике с использованием линейной корреляции, между 40 последовательными усредненными измерениями среднего АД и среднего ВЧД. Использовался скользящий коэффициент корреляции с периодом 6 секунд. Положительный коэффициент корреляции говорит о нарушенной ауторегуляции, отрицательный коэффициент о сохранной ауторегуляции.

Плато-волны ВЧД определялись при ретроспективном анализе трендов АД, ВЧД, ЦПД. Плато-волной считали неспровоцированное повышение ВЧД >40 mmHg длительностью свыше 5 минут при условии стабильного АД и снижения ЦПД < 50 mmHg (рис. 1, 2, 3).

Отличительной особенностью вазогенных волн от плато-волн является отрицательный коэффициент PRx в момент повышения ВЧД, что свидетельствует о противофазе изменения САД и ВЧД.



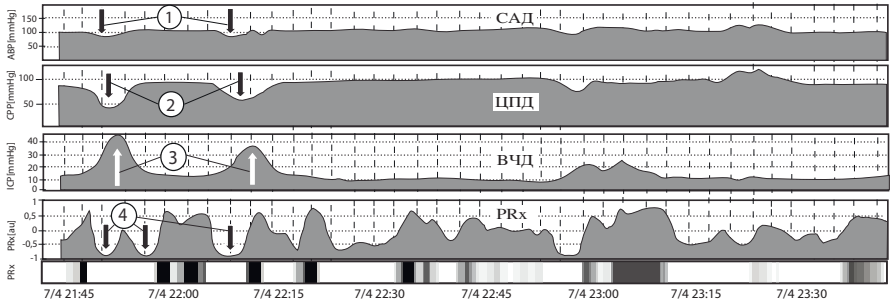


Рис. 1 Тренд демонстрирующий вазогенную волну ВЧД, отличную от истинной плато-волны ВЧД

1 – эпизод снижения САД, который предшествует формированию вазогенной волны ВЧД. 2 – эпизод снижения ЦПД, который следует сразу за снижением САД и прогрессивно нарастает при повышении ВЧД. 3 – вазогенная волна ВЧД. PRx – коэффициент ауторегуляции.

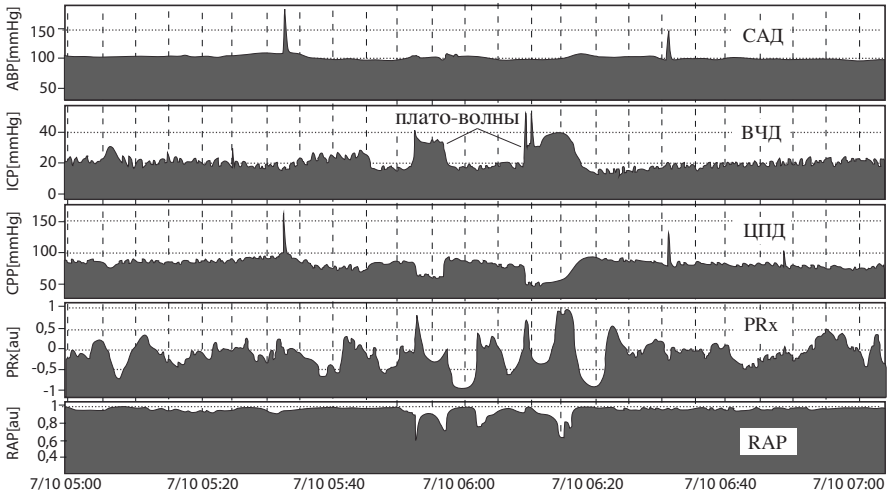


Рис. 2 Тренд демонстрирующий плато-волны ВЧД

Плато-волны ВЧД имеют уплощённую вершину, формируются на фоне относительно стабильного САД, сопровождаются значительным снижением ЦПД до 50 и ниже mmHg. Важным

условием появления плато-волн ВЧД является наличие сохранный ауторегуляции мозговых сосудов ( $PRx < 0$ ) и сниженных резервов пространственной компенсации ( $RAP > 0,6$ ). В момент формирования плато-волн развивается максимальная вазодилатация артериол и ауторегуляция утрачивается, что регистрируется ростом  $PRx$ .

Формирование плато-волны ВЧД на фоне относительно стабильной гемодинамики. Максимальное значение плато-волны 50 mmHg, длительностью до 11 минут. Снижение ЦПД до 58 mmHg.

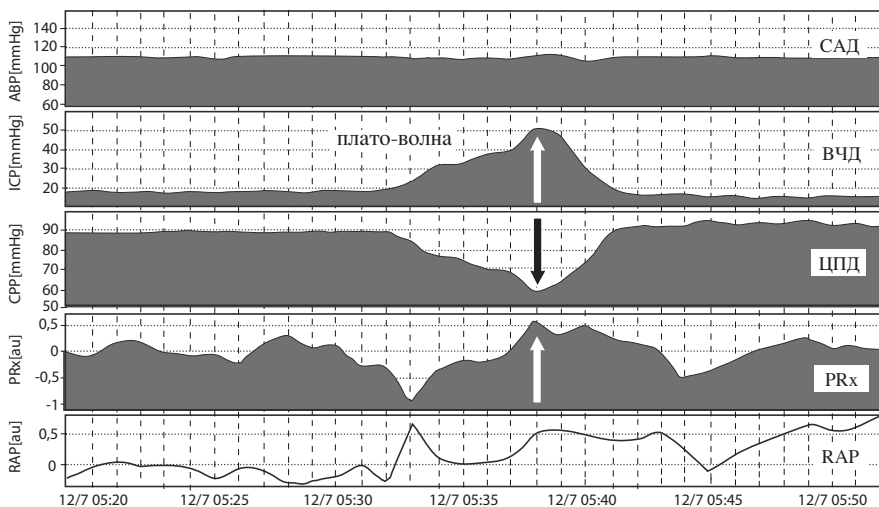


Рис. 3 Тренд плато-волны ВЧД

САД – среднее артериальное давление, ВЧД – внутричерепное давление, ЦПД – церебрально-перфузионное давление,  $PRx$  – коэффициент ауторегуляции,  $RAP$  – коэффициент пространственной компенсации.

Из анализа исключались все эпизоды повышения ВЧД спровоцированные санацией ТБД, ноцицептивными и проприоцептивными стимулами, изменением параметров вентиляции, колебаниями АД, изменением температуры тела. Отбор и анализ плато-волн проводился ретроспективно при ручном анализе трендов отдельно взятого пациента. Для оценки КТ-признаков

диффузного аксонального повреждения (ДАП) головного мозга использовали классификацию Marshall L. [24], согласно которой выделено 4 степени ДАП: I – отсутствие видимых паренхиматозных повреждений; II – паренхиматозные повреждения высокой и смешанной плотности  $< 25 \text{ см}^3$ , мезенцефалические цистерны визуализируются, смещение срединных структур  $< 5 \text{ мм}$ ; III – паренхиматозное повреждение высокой и смешанной плотности  $< 25 \text{ см}^3$ , увеличение объема мозга с компрессией или отсутствием цистерн, смещение срединных структур  $< 5 \text{ мм}$ ; IV – паренхиматозное повреждение разной плотности  $> 25 \text{ см}^3$ , смещение  $> 5 \text{ мм}$ , цистерны не визуализируются. Статистическая обработка проводилась с помощью программного пакета Статистика 6.0.

Для сравнения групп использовался метод непараметрической статистики Манн-Уитни (Mann–Whitney U) тест. Для оценки отличий между группами по клиническим данным, возрасту, полу и классификации использовался тест Хи-квадрат. Каждый отдельный эпизод развития плато-волны оценивался сравнением медиан парным непараметрическим тестом Вилконсона, сравнение проводилось по каждому параметру за период 20 минут до развития, во время и за период 20 минут после разрешения плато-волны. Различия сравниваемых величин считались достоверными при  $p$  менее 0,05.

### **Результаты исследования и их обсуждение**

Из анализируемых трендов 98 пострадавших с тяжелой ЧМТ, согласно принятым критериям, плато-волны были выявлены у 24 пациентов (25,5%). Средний возраст всех пострадавших составил  $34 \pm 13,6$  лет. Соотношение женщин и мужчин составило 26:73. ШКГ составила  $6 \pm 1,4$  баллов. Типичный эпизод плато-волн представлен на рисунках 2 и 3. Для группы с плато-волнами данные представлены в виде медианы и квартиль [25 и 75%]: количество регистрируемых плато-волн 7 [3; 5; 10] за время мониторинга, плато-волны регистрировались на 3 [2; 4,5] сутки, максимальное значение ВЧД при развитии плато-волн 47,5 [40; 53] mmHg, длительность плато-волн составила 8,5 [7; 27] мин.

Сравнение клинических характеристик и параметров мониторинга пациентов, у которых регистрировались и отсутствовали плато-волны ВЧД представлено в табл. № 1.

**Таблица №1**

Сравнение клинических характеристик и параметров мониторинга первые 24 часа в группах с плато и без плато-волн ВЧД (медиана и 25,75 % квантили)

	Группа с плато-волнами №=24	Группа без плато-волн №=74	Р	
Возраст (лет)	31[25; 40]	29,5 [23; 47]	ns	Р - достоверность отличий ns - отсутствие отличий
Пол (м/ж)	18/6	55/19	ns	ШКГ - шкала комы Глазго
ШКГ	7 [6; 8]	6 [4; 7]	<0,01	ШИГ - шкала исходов Глазго
ШИГ	4 [3; 4,5]	3 [3; 4]	<0,05	САД 24 - среднее АД первые 24ч
САД 24 (mmHg)	94,5 [89,4; 98,7]	86,9 [81,9; 92,9]	<0,01	ВЧД 24 - ВЧД первые 24ч
ВЧД 24 (mmHg)	14,8 [10,1; 17,6]	12,7 [10,1; 16,7]	ns	ЦПД 24 - ЦПД первые 24ч
ЦПД 24 (mmHg)	82 [77,8; 84,1]	73,4 [65,3; 81,3]	<0,01	PRx 24 - PRx первые 24ч
PRx 24	-0,004 [-0,07; 0,09]	0,11 [0,004; 0,36]	<0,01	

Из представленной таблицы видно, что не было отличий между группами по полу и возрасту. Группа с плато-волнами ВЧД отличалась меньшей тяжестью травмы, оцененной по ШКГ в момент госпитализации и более лучшими исходами. Для объективной оценки динамики параметров мониторинга в группах мы провели сравнение, как за все время мониторинга, так и в первые 24 часа с момента госпитализации.

*Сравнение параметров мониторинга первые 24 часа.*

Группа с плато-волнами ВЧД отличалась более высокими значениями САД и ЦПД первые 24 часа с момента госпитализации (табл. №1). Это объясняется целенаправленным управлением гемодинамикой и поддержанием ЦПД выше 70 mmHg при сохранных механизмах ауторегуляции мозговых сосудов. В группе с плато-волнами коэффициент PRx в первые 24 часа был достоверно ниже, что свидетельствует о сохранности церебральной ауторегуляции и адекватном ответе церебральных сосудов в ответ на повышение ЦПД.

*Сравнение параметров церебрального мониторинга в двух группах за все время мониторинга.*

**Таблица №2**

Параметры мониторинга за все время наблюдения в группах с плато и без плато-волн ВЧД (медиана и 25,75 % квантили)

Параметры мониторинга	Группа с плато-волнами №=24	Группа без плато-волн №=74	P	P - достоверность отличий ns - отсутствие отличий
САД (mmHg)	94,5 [89,5; 98,8]	89,1 [84,4; 95,4]	<0,05	САД - среднее АД за всё время мониторинга
АМП (mmHg)	1,7 [1,3; 2,7]	1,2 [0,8; 1,8]	<0,01	ВЧД - среднее ВЧД за всё время мониторинга
ЦПД (mmHg)	81,3 [77,5; 84,2]	76,5 [76,5; 81]	<0,05	ЦПД - среднее ЦПД за всё время мониторинга
ЧСС (уд/мин)	73 [67,9; 78,5]	79,6 [70; 88,6]	ns	ВЧД >20 mmHg - длительность внутричерепной гипертензии % от времени мониторинга
ВЧД макс (mmHg)	14,6 [12,8; 17,1]	13 [10,1; 15]	<0,05	ЦПД <50 mmHg- длительность гипоперфузии % от времени мониторинга
ВЧД мин (mmHg)	19,9 [16,4; 21,3]	16,3 [13,1; 19,3]	<0,05	PRx - коэффициент ауторегуляции
PRx	10,2 [9,4; 13,1]	9,9 [6,8; 17,7]	ns	RAP - коэффициент пространственной компенсации
RAP	0,017 [-0,06; 0,091]	0,05 [-0,02; 0,019]	ns	
Длительность мониторинга (часы)	0,69 [0,44; 0,78]	0,6 [0,50; 0,73]	ns	
ВЧД >20 mmHg % от времени мониторинга	115 [73; 166]	100 [71; 144]	<0,01	
ЦПД <50 mmHg % от времени мониторинга	13 [3,5; 29,5]	3 [2; 14]	<0,01	
	2 [0,2; 3,5]	1 [0,1; 4]	ns	

Из табл. № 2 видно, что сохраняется достоверность отличий между группами по значениям САД, ЦПД и ВЧД. Отличия выявляются и по средним и по максимальным значениям ВЧД. На наш взгляд, это объясняется развитием плато-волн в первой группе. Феномен плато-волн объясняет большую продолжительность регистрации внутричерепной гипертензии в первой группе и вынужденную необходимость продления мониторинга ВЧД. Следует отметить, что группы не различались по длительности церебральной гипоперфузии (ЦПД < 50 mmHg). Это объясняется строгим контролем АД и ЦПД в обеих группах с использованием катехоламинов и инфузионной терапии.

Сравнение групп по типу, виду и характеру повреждения, а также данным КТ на таблице № 3.

**Таблица №3** Сравнение групп по типу, виду, характеру ЧМТ, данным КТ

	Группа с плато-волнами №=24	Группа без плато-волн №=74	P	
Изолированная ЧМТ	33%	41%	ns	P - достоверность отличий
Открытая ЧМТ	12,5%	50%	<0,01	ns - отсутствие отличий
Базальная ликворя	8,4%	18%	ns	ДАП - 1, 2, 3, 4 - диффузное повреждение по Marshall
Нейрохирургическая операция	33%	47%	ns	
ДАП-1 и ДАП-2	37,5%	41,8%	ns	СДГ - субдуральная гематома
ДАП-3 и ДАП-4	62,5%	58,2%	ns	ЭДГ - эпидуральная гематома
Ушибы 1 и 2 вида	79%	58,2%	<0,05	ВМГ - внутримозговая гематома
Ушибы 3 и 4 вида	21%	41,8%	<0,05	ВЖК - желудочковое кровоизлияние
Гематомы	37,5%	31,1%	ns	
СДГ	25%	16,2%	ns	
ЭДГ	4,2%	6,8%	ns	
ВМГ	8,4%	8,1%	ns	
ВЖК	12,4%	27%	0,07	
Охватывающая цистерна по КТ				
сохранена	62,5%	40,6%	<0,05	
сдавлена	37,5%	59,4%	<0,05	
Латеральное смещение срединной линии по КТ				
нет	66,6%	54%	ns	
≤ 5 mm	16,6%	13,5%	ns	
> 5mm	16,6%	32,4%	0,07	

Как видно из таблицы № 3, группа пострадавших с плато-волнами ВЧД отличалась достоверно меньшей частотой открытой ЧМТ (12,5%), меньшей тяжестью очагового поражения с преобладанием очагов ушиба 1–2 вида (79%). Более легкий тип первичного церебрального повреждения в группе с плато-волнами соответствует ШКГ и данным КТ, которые оценивались в момент госпитализации пациентов. Так в группе с плато-волнами ВЧД реже встречаются признаки дислокации. Грубая латеральная дислокация в группе с плато-волнами ВЧД встречается только в 16,6%.

## Динамика параметров церебрального мониторинга до, во время и после развития плато-волн ВЧД.

Приведенная таблица № 4 наглядно демонстрирует патофизиологический механизм формирования плато-волн ВЧД.

**Таблица №4** Параметры церебрального мониторинга до, после и во время развития плато-волн ВЧД

Параметры	До -	P1	Во время -	P2	После -	P3	
САД (mmHg)	98,4 ±11,8	ns	101,8 ±11,7	ns	98,2 ±12,1	ns	P - достоверность отличий
АМП (mmHg)	2,3 ±1,4	<0,01	5,1 ±2,9	<0,01	2,2 ±1,4	<0,01	ns - отсутствие отличий
ЦПД (mmHg)	83,3 ±10,7	<0,01	62,6 ±13,1	<0,01	83,6 ±12,2	<0,01	PRx - коэффициент ауторегуляции
ЧСС (уд/мин)	68 ±15,9	ns	67,5 ±13,9	ns	68,9 ±13,1	ns	RAP - коэффициент пространственной компенсации
ВЧД (mmHg)	15 ±5,3	<0,01	39,1 ±8	<0,01	13,8 ±6,4	<0,01	
PRx	-0,005 ±0,26	<0,01	0,37 ±0,31	<0,05	0,03 ±0,3	<0,01	
RAP	0,53 ±0,30	<0,05	0,63 ±0,43	ns	0,65 ±0,32		

P1 - достоверность отличий между параметрами до и во время развития плато волн ВЧД

P2 - достоверность отличий между параметрами во время и после развития плато волн ВЧД

P3 - достоверность отличий между параметрами после и до и развития плато волн ВЧД

При сравнении динамики САД не выявлено достоверных отличий до, после и во время развития плато-волны ВЧД. Данное свойство принципиально отличает плато-волны ВЧД от эпизодов повышения ВЧД вазогенного характера (рис. 1). Несмотря на то, что в основе формирования вазогенных и плато-волн лежит вазодилатация церебральных резистивных сосудов, принципиальным отличием плато-волн является «спонтанный» характер их развития и характерная форма волны ВЧД. В отличие от плато-волн, при вазогенных волнах ВЧД, пусковым механизмом являются эпизоды снижения САД. При плато-волнах наблюдается вторичное снижение ЦПД на фоне спонтанного повышения ВЧД при стабильном АД.

На рис. 4 представлены графики динамики параметров церебрального мониторинга до, после и во время развития плато-волн.

САД – среднее артериальное давление, ВЧД – внутричерепное давление. ЦПД – церебрально-перфузионное давление, PRx – коэффициент ауторегуляции.

Среднее АД достоверно не отличалось ни на одном из этапов развития плато-волн. Прослеживается легкая тенденция к повышению САД в момент формирования плато-волны ВЧД,

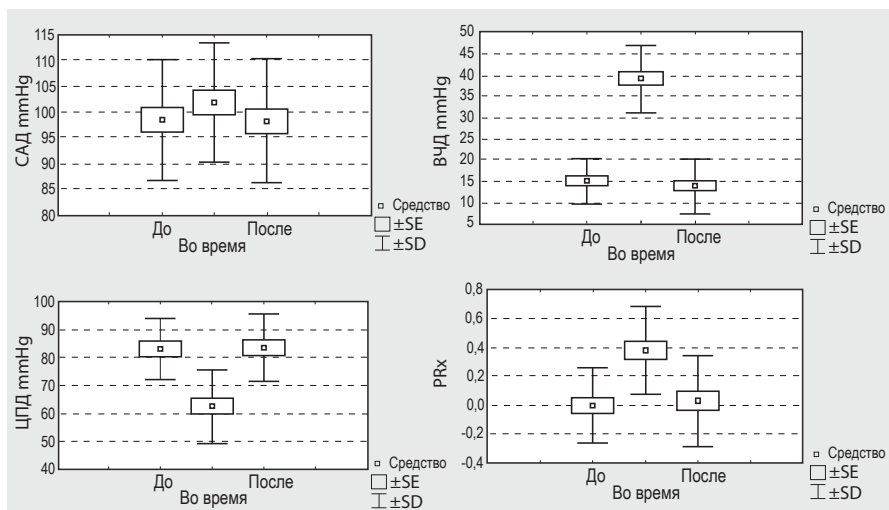


Рис. 4 Динамика САД, ЦПД, ВЧД, PRx до, после и во время развития плато-волн ВЧД

что можно объяснять вазопрессорной реакцией со стороны стволовых структур в ответ на снижение ЦПД или результатом лечебных мероприятий (инфузия гиперосмолярных растворов, использование вазопрессоров и др.). Хорошо представлены разнонаправленные изменения ВЧД и ЦПД во время развития плато-волн, причем у части пациентов ЦПД снижалось до ишемического уровня, т.е. до 50 mmHg. У всех пациентов во время формирования плато-волн регистрируется достоверное повышение PRx, которое подтверждает вазодилатацию церебральных сосудов на пике плато-волн. Следует обратить внимание, что как до, так и после плато-волн, ауторегуляция мозговых сосудов оставалась в норме.

*Каскад вазодилатации, вазоконстрикции и плато-волн ВЧД.*

Большинство эпизодов повышения ВЧД можно отнести к вазогенным волнам ВЧД [19; 25]. Это означает, что церебральные сосуды, изменяя свой диаметр и емкость, обеспечивают увеличение объема кровенаполнения головного мозга и, тем самым, принимают участие в формировании внутричерепной гипертензии. Особенно колебания внутричерепного кровенаполнения влияют



на изменение ВЧД в условиях снижения пространственной компенсации, т.е. при сниженном комплаинсе внутричерепного пространства: отеке мозга, нарушении ликвородинамики, гидроцефалии, наличии масс-эффекта, нарушении венозного оттока [2; 3; 9; 11; 16; 17; 18].

Общеизвестно, что в основе любых вазогенных волн лежит каскад вазодилатации и вазоконстрикции. В ответ на снижение АД и ЦПД происходит расширение резистивных сосудов, что вызывает повышение ВЧД [2; 5; 6; 8; 9]. Следует помнить, что при сохранной ауторегуляции реакция резистивных сосудов развивается с некоторым запаздыванием от 5 до 15 секунд [9; 26; 27; 28]. Если стимул достаточно короткий по времени и сильный по амплитуде, то адекватный ауторегуляторный ответ не успевает развиваться и происходит пассивное расширение или сужение артериол вслед за изменением АД, что приводит к резким перепадам объема кровенаполнения мозга и стремительным однонаправленным изменениям ВЧД. Аналогичные однонаправленные изменения АД и ВЧД наблюдаются при утраченной ауторегуляции. Так ВЧД быстро растет при резком повышении АД или, наоборот, быстро снижается ВЧД при развитии внезапной артериальной гипотонии [6]. В отличие от выше перечисленных вазогенных волн, плато-волны ВЧД следует выделять из данной категории волн ВЧД, так как они развиваются внезапно при отсутствии колебаний АД [1; 2; 4; 6; 29]. Снижение ЦПД происходит вторично (при стабильном АД) от резкого повышения ВЧД.

В классическом варианте плато-волны характеризуются внезапным значительным повышением ВЧД, которое не связано со снижением АД и имеет уплощение на вершине тренда ВЧД [1, 4, 6]. Высокие значения ВЧД могут сохраняться длительно, пока существует максимальная вазодилатация артериол. Характерно, что по трендам ВЧД в этот момент регистрируется плато-волны – уплощение на вершине [1–4]. Если снижение ЦПД достигает «ишемического уровня», т.е. ниже 50 mmHg, то развивается рефлекс Кушинга с резким повышением АД. Высокое давление нормализует мозговой кровоток, прерывает каскад вазодилатации и запускает каскад вазоконстрикции, что быстро устраняет плато-

волну ВЧД. Чаще всего плато-волны регистрируются в первые сутки после травмы [1; 2; 4; 8; 9]. В нашем исследовании плато-волны появлялись у большинства пациентов между 2–4 сутками после травмы. На наш взгляд это объясняется несколькими причинами. Во-первых, данный период является благоприятным с патофизиологической точки зрения для формирования плато-волн: регистрируется сохранная ауторегуляция мозговых сосудов, снижаются резервы пространственной компенсации на фоне отека головного мозга. Снижение пространственной компенсации для пациентов первой группы (с плато-волнами ВЧД) подтверждается по данным КТ наличием компрессии охватывающей цистерны, а так же по данным церебрального мониторинга, в виде наличия достоверно высоких значений амплитуды ВЧД (таблица № 2). Однако, как указывалось в предыдущих исследованиях, появление плато-волн ВЧД чаще встречается на фоне закрытой травмы и при минимальном первичном церебральном повреждении [4; 29]. В нашем исследовании это были пациенты преимущественно с ДАП 1–2 и очаговым поражением в виде очагов 1–2 вида. Следует обратить внимание, что у пациентов, у которых имеется открытая ЧМТ и признаки ликвореи, реже регистрируется плато-волны. На наш взгляд открытая травма подразумевает большую степень первичного поражения. В пользу тяжести состояния свидетельствует более низкий уровень по ШКГ во второй группе. Отсутствие плато-волн в этой группе также может объясняться большим процентом базальной ликвореи.

Важный аспект, который может дополнительно объяснить отсутствие плато-волн у более тяжелых пациентов, это большая частота нейрохирургических вмешательств, с выполнением резекционной и декомпрессивной краниотомии, что само по себе является методом устранения высокого ВЧД.

#### *Развитие плато-волн ВЧД и исход при тяжелой ЧМТ.*

Как показал проведенный анализ (таблица № 4) развитие плато-волн не влияет на исход у пациентов с тяжелой ЧМТ. Группа с развитием плато-волн ВЧД имеет лучшие исходы. Сам

патофизиологический феномен формирования плато-волн требует сохранной ауторегуляции [4; 29]. В нашем наблюдении в группе с плато-волнами ауторегуляция была сохранная у большинства пациентов, что является гарантом адекватной сосудистой реакции. Из литературных источников известно, что сам факт сохранной ауторегуляции является важным прогностическим фактором и увеличивает вероятность благоприятного исхода при травме головного мозга [30; 31]. Мы оценили влияния отдельных параметров (выраженность повышения ВЧД, длительность плато-волн, количество плато-волн у пациента, время возникновения плато-волн) плато-волн на исход ЧМТ. Корреляционный анализ не выявил зависимости между приведенными параметрами и исходом. Отсутствие влияния на исход можно объяснить тем, что мы не допускали значительных и более важно продолжительных эпизодов гипоперфузии ни в одной из групп.

### **Заключение**

Частота развития плато-волн в нашем исследовании составила 25,5%. Плато-волны ВЧД чаще регистрируются при сохранной ауторегуляции мозговых сосудов, меньшей тяжести первичного повреждения. Феномен плато-волн ВЧД не ухудшает исходы среди пациентов с тяжелой ЧМТ.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Lundberg N.** Continuous recording and control of ventricular fluid pressure in neurosurgical practice. *Acta Psychiatr. Neurol. Scand.* 1960; 36 (Suppl 149):1–193.
- Сировский Э.Б.** Внутричерепная дилатация у нейрохирургических больных в раннем послеоперационном периоде: Автореф. дис.док.мед.наук. М., 1984.
- Маневич А.З., Салалыкин В.И.** Нейро-анестезиология. М.: Медицина; 1977
- Czosnyka M., Smielewski P., Piechnik S., Schmidt E.A., Al-Rawi P.G., Kirkpatrick P.J. et al.** Hemodynamic characterization of intracranial pressure plateau waves in head injured patients. *J. Neurosurg.* 1999; 91: 11–19.
- Rosner M.J.** Pathophysiology and management of increased intracranial pressure, in Andrews BT (ed): *Neurosurgical Intensive Care.* New York: McGraw Hill, 1993, pp 57–112
- Rosner M.J., Becker D.P.** Origin and evolution of plateau waves. Experimental observations and a theoretical model. *J. Neurosurg.* 1984; 60: 312–324.
- Hayashi M., Kobayashi H., Kawano H., Yamamoto S., Maeda T.** Cerebral blood flow and ICP patterns in patients with communicating hydrocephalus after aneurysm rupture. *J. Neurosurg.* 1984; 61: 30–36.
- Мухаметжанов Х.** Внутричерепная гипертензия в остром периоде тяжелой черепно-мозговой травмы: ( По данным клиники, компьютерной томографии и контроля внутричерепного давления): Автореф. дис. ...канд.мед.наук. М., 1987.
- Шахнович А.Р., Шахнович В.А.** Диагностика нарушений мозгового кровообращения. Транскраниальная доплерография. Москва, 1996; 446.
- Hayashi M., Kobayashi H., Kawano H., Handa Y., Yamamoto S., Kitano T.** ICP patterns and isotope cisternography in patients with communicating hydrocephalus following rupture of intracranial aneurysm. *J. Neurosurg.* 1985; 62: 220–226.
- Renier D., Sainte-Rose C., Marchac D., Hirsch J.F.** Intracranial pressure in craniostenosis. *J. Neurosurg.* 1982; 57: 370–377.
- Matsuda M., Yoneda S., Handa H., Gotoh H.** Cerebral hemodynamics changes during plateau waves in brain-tumor patients. *J. Neurosurg.* 1979; 50: 483–488.
- Gjerris F., Børgesen S.E., Hoppe E., Boesen F., Nordenbo A.M.** The conductance to outflow of CSF in adults with high-pressure hydrocephalus. *Acta Neurochir.* 1982; 64:59–67.
- Амчславский В.Г.** Интенсивная терапия вторичных повреждений головного мозга в остром периоде черепно-мозговой травмы: Автореф. ...докт.мед.наук. М., 2002.
- Гайтур Е.И.** Вторичные механизмы повреждения головного мозга при черепно-мозговой травме (диагностика, тактика лечения и прогноз): Автореф. дис. ...док. мед наук. М., 1999.
- Корниенко В.Н., Потапов А.А., Пронин И.Н., Захарова Н.Е.** Диагностические возможности компьютерной и магнитно-резонансной томографии при черепно-мозговой травме. В кн.: Доказательная нейротравматология. Под ред. А.А. Потапова и соавт. М. 2003; 408–461.
- Потапов А.А.** Патогенез и дифференцированное лечение очаговых и диффузных поражений головного мозга: Автореф. дис. ... док.мед.наук. М., 1989.
- Потапов А.А., Захарова Н.Е., Пронин В.Н., Корниенко В.Н., Гаврилов А.Г., Кравчук А.Д. и др.** Прогностическое значение мониторинга внутричерепного давления и церебрально-перфузионного давления, показателей

регионарного кровотока при диффузных и очаговых повреждениях мозга. Вопросы нейрохирургии. 2011, 3: 3-18.

**19. Czosnyka M., Richards H.K., Czosnyka Z., Piechnik S., Pickard J.D., Chir M.** Vascular components of cerebrospinal fluid compensation. *J. Neurosurg.* 1999; 90: 752–759.

**20. Шевчиковский Е., Шахнович А.Р., Коновалов А.Н и др.** Использование ЭВМ для интенсивного наблюдения за состоянием больных в нейрохирургической клинике. *Вопр.нейрохир.* 1980,3: 7-16.

**21. Smielewski P., Czosnyka M., Steiner L., Belestri M., Piechnik S., Pickard J.D.** ICM+: software for on-line analysis of bedside monitoring data after severe head trauma. *Acta Neurochir. Suppl. (Wien)* 2005; 95:43–9.

**22. The Brain Trauma Foundation.** The American Association of Neurological Surgeons. The Joint Section on Neurotrauma and Critical Care. Indications for intracranial pressure monitoring. *J. Neurotrauma* 2000; 17(6-7): 479-491.

**23. Czosnyka M., Pickard J.D.** Monitoring and interpretation of intracranial pressure. *J Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2004; 75: 813–821.

**24. Marshall L.F., Marshall S.B., Klauber M.R., van Berkum Clark M, Eisenberg H.M. et al.** A new classification of head injury based on computerized tomography. *J. Neurosurg.* 1991; 75 (Suppl.):S14–S20.

**25. Marmarou A., Maset A.L., Ward J.D., Choi S., Brooks D., Lutz H.A., et al.**

Contribution of CSF and vascular factors to elevation of ICP in severely head-injured patients. *J. Neurosurg.* 1987; 66: 883–890.

**26. Kontos H.A.** Regulation of the cerebral circulation. *Annu Rev. Physiol.* 1981; 43: 397-407.

**27. Kontos H.A., Wei E.P., Navari R.M., Levasseur J.E., Rosenblum W.I., Patterson J.L.Jr.** Responses of cerebral arteries and arterioles to acute hypotension and hypertension. *Am J. Physiol.* 1978; 234:H371-H383.

**28. Kontos H.A., Wei E.P., Raper A. J., Rosenblum W.I., Navari R.M., Patterson J.L.Jr.** Role of tissue hypoxia in local regulation of cerebral microcirculation. *Am. J. Physiol.* 1978; 234: H582-H591.

**29. Castellani G., Zweifel C., Kim D.J., Carrera E., Radolovich D.K., Smielewski P., et al.** Plateau waves in head injured patients requiring neurocritical care. *Neurocrit. Care.* 2009; 11(2): 143-50.

**30. Sorrentino E., Diedler J., Kasprowitz M., Budohoski K.P., Haubrich C., Smielewski P. et al.** Critical thresholds for cerebrovascular reactivity after traumatic brain injury. *Neurocrit. Care.* 2012 Apr; 16(2): 258-66.

**31. Zweifel C., Lavinio A., Steiner L.A., Radolovich D., Smielewski P., Timofeev I. et al.** Continuous monitoring of cerebrovascular pressure reactivity in patients with head injury. *Neurosurg. Focus.* 2008 Oct; 25(4): E2.

## III-9 В-волны и медленные волны B-waves, Slow waves

Медленные колебания внутричерепного давления (ВЧД) называемые «В-волны Лундберга» или «медленные волны» (slow waves) в работах Czosnyka M. et al, преимущественно вазогенной природы – это колебания ВЧД, происходящие с низкой частотой 0,3–4 цикла в минуту и амплитудой 1–5 mm Hg.

На медленную В-волну всегда накладывается пульсация совпадающая с частотой сердечных сокращений. В-волны могут предшествовать плато-волнам. По мнению ряда ученых, медленные волны ВЧД (В-волны) являются следствием повторяющихся колебаний наполнения внутричерепных сосудов кровью. Эти колебания связаны с вазоконстрикцией и вазодилатацией при ауторегуляции мозгового кровотока. Эти колебания тонуса мозговых сосудов являются ответом на медленные колебания артериального давления. Медленные волны ВЧД выявляются у здоровых людей, пациентов с черепно-мозговой травмой, но наиболее подробно описаны и часто выявляются у пациентов с гидроцефалией [1; 2]. Физиологическая и клиническая значимость В-волн и механизм их возникновения дебатруется. Предполагается, что вазогенная природа В-волн аналогична описанной в работах Lundberg et al [3] и Rosner и Becker [4] при описании А-волн (плато-волны). Плато-волны наблюдаются у больных с низким резервом внутричерепного пространства, когда на фоне артериальной гипотензии происходит критическое снижение перфузионного давления (ЦПД). При сохранной ауторегуляции мозгового кровотока сосуды мозга расширяются (чтобы обеспечивать необходимую перфузию мозга) и формируется «каскад вазодилатации» [4]. Плато-волна может иметь длительность 5–10 минут и высота волны может достигать 40–50 mm Hg (как описано в наблюдениях Лундберга). Напомним, В-волны имеют амплитуду 1–5 mmHg и длительность от 20 секунд до 3 минут. Другие теории предполагают, что частота и амплитуда В-волн задается активностью структур в стволе мозга, отвечающих за тонус мозговых сосудов [5]. Есть

мнение, что В-волны могут возникать на фоне колебаний  $\text{PaCO}_2$  при патологическом дыхании типа Чейн-Стокса [1; 2]. Тот факт, что перевод этих пациентов на ИВЛ и стабилизация уровня  $\text{CO}_2$  в крови не приводит к исчезновению В-волн [6; 7] говорит о том, что колебания уровня  $\text{CO}_2$  в крови нельзя рассматривать как единственную причину возникновения В-волн. Медленные волны ВЧД используются как маркер сниженного внутричерепного комплайнса и предиктор эффективности шунтирующих операций при гидроцефалии. Амплитуда В-волн имеет обратную корреляцию с величиной внутричерепного пространственного резерва и прямую корреляцию с измеряемым сопротивлением оттоку ликвора из черепа ( $R_{\text{csf}}$ ) [8–10]. Наличие выраженных медленных волн ВЧД имеет прямую корреляцию с хорошими результатами шунтирующих операций при нормотензивной гидроцефалии [9; 11; 12]. У пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой наличие В-волн отражает сохранность ауторегуляции мозгового кровотока и коррелирует с лучшим прогнозом [11; 12].

Для того, чтобы показать как меняются форма и амплитуда пульсовой волны и, одновременно меняется форма В-волн при повышении ВЧД, мы воспользуемся иллюстрациями из публикации Kasprovicz M. et al [13]. Перевод названия статьи: «Взаимосвязь между формой пульсовой волны ВЧД и структурой В-волн ВЧД». В данном исследовании выполнялась запись трендов ВЧД в течение ночи. В исследование включено 44 пациента с гидроцефалией. Всего было выполнено 276 записей трендов ВЧД. В публикации использованы термины «медленные волны» (slow waves) и «В-волны» как синонимы для обозначения волн с периодом 0,5–2,0 цикла в минуту. Для анализа и математической обработки трендов авторы использовали компьютерную программу-алгоритм МОСАIP (the morphological clustering and analysis of ICP pulse). При математической обработке трендов пульсовая волна выявлялась по синхронизации с ЭКГ. При анализе были выделены четыре паттерна медленных волн и соответствующие им типы пульсовой волны (AMP). На рис III-9 (1) представлен паттерн, на котором медленная волна (В-волна) отсутствует. На рис III-9 (2) – симметричная В-волна. На рис III-9 (3) – асимметричная В-волна. На рис III-9 (3) – В-волна с фазой плато.

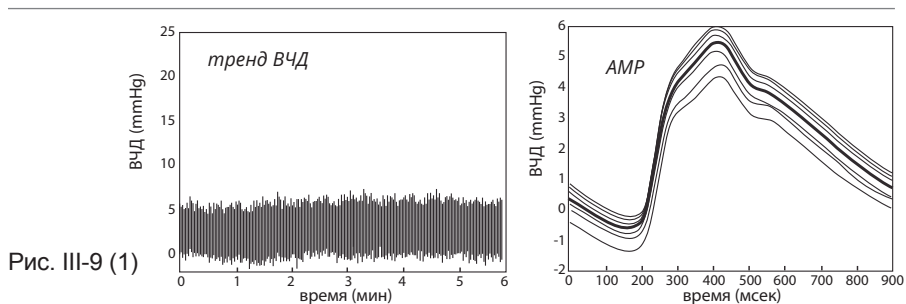


Рис. III-9 (1)

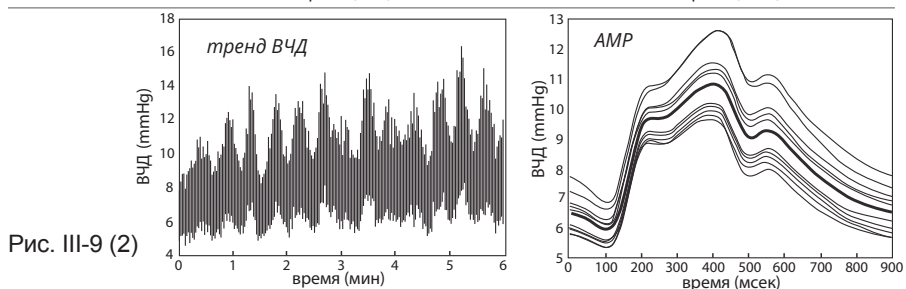


Рис. III-9 (2)

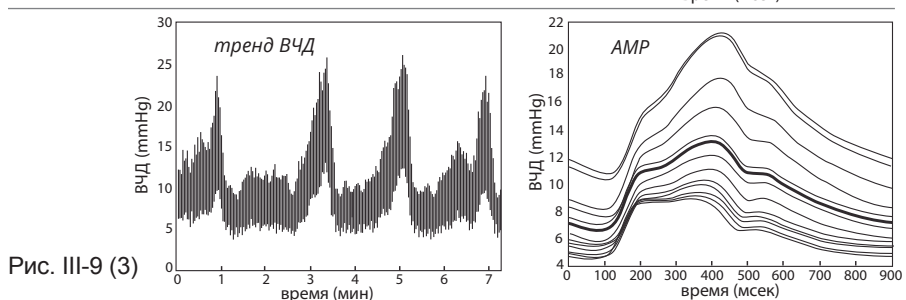


Рис. III-9 (3)

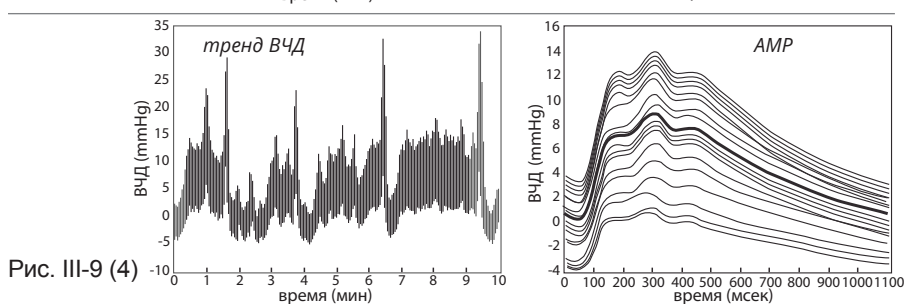


Рис. III-9 (4)

В данном исследовании установлено, что на фоне повышения ВЧД меняются форма В-волн и пульсовых волн и эти изменения коррелируют между собой.



## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1. Droste DW, Krauss JK.** Simultaneous recording of cerebrospinal fluid pressure and middle cerebral artery blood flow velocity in patients with suspected symptomatic normal pressure hydrocephalus. *J Neurol, Neurosurg Psychiatry*. Jan 1993;56(1):75–9.
- 2. Burr RL, Kirkness CJ, Mitchell PH.** Detrended fluctuation analysis of intracranial pressure predicts outcome following traumatic brain injury. *IEEE Trans Biomed Eng*. Nov 2008;55(11):2509–18.
- 3. Risberg J, Lundberg N, Ingvar DH.** Regional cerebral blood volume during acute transient rises of the intracranial pressure (Plateau waves)\*. *J Neurosurg*. Sep 1969;31(3):303–10.
- 4. Rosner MJ, Becker DP.** Origin and evolution of plateau waves. *J Neurosurg*. 1984;60:312–324.
- 5. Lescot T, Naccache L, Bonnet MP, Abdennour L, Coriat P, Puybasset L.** The relationship of intracranial pressure Lundberg waves to electroencephalograph fluctuations in patients with severe head trauma. *Acta Neurochirurgica*. Feb 2005;147(2):125–9.
- 6. Higashi S, Yamamoto S, Hashimoto M, Fujii H, Ito H, Kogure Y, et al.** The role of vasomotor center and adrenergic pathway in B-waves. In: HoffJI Betz AL, editor. *Intracranial pressure VII*. Berlin, Heidelberg: SpringerVerlag, 1989. Vol. 12 p. 220–4.
- 7. Newell DW, Stooss R, Aaslid R, Reulen HJ.** Spontaneous fluctuations in cerebral blood flow as a cause of B-waves. The eighth international symposium on intracranial pressure (Abst 127). Rotterdam. 1991 June:16–20
- 8. Czosnyka M, Smielewski P, Timofeev I, Lavinio A, Guazzo E, Hutchinson P, et al** Intracranial pressure: more than a number. *Neurosurg Focus*. 2007 May 15;22(5):E10.
- 9. Stephensen H1, Andersson N, Eklund A, Malm J, Tisel M, Wikkelsö CJ** Objective B wave analysis in 55 patients with noncommunicating and communicating hydrocephalus. *J Neurol, Neurosurg Psychiatry*. Jul 2005;76(7):965–70.
- 10. Razavi M, Eaton B, Paradiso S, Mina M, Hudetz AG, Bolinger L.** Source of low-frequency fluctuations in functional MRI signal. *J Magn Reson Imaging*. Apr 2008;27(4):891–7.
- 11. Lemaire JJ1, Khalil T, Cervenansky F, Gindre G, Boire JY, Bazin JE.** Slow pressure waves in the cranial enclosure. *Acta Neurochir (Wien)*. Mar 2002;144(3):243–54.
- 12. Eklund A, Ågren-Wilsson A, Andersson N, Bergenheim AT, Koskinen LO, Malm J.** Two computerized methods used to analyze intracranial pressure B waves: comparison with traditional visual interpretation. *J Neurosurg*. Mar 2001;94(3):392–6.
- 13. Kasprovicz M1, Bergsneider M, Czosnyka M, Hu X.** Association between ICP pulse waveform morphology and ICP B waves. *Acta Neurochir Suppl*. 2012;114:29–34. doi:10.1007/978-3-7091-0956-4\_6.

*Мы включили в свою книгу замечательный обзор научных публикаций по теме «В-волны». При этом мы не нарушаем авторского права. Данная статья, по согласованному решению авторов, официально находится в открытом доступе (open access) и имеет лицензию «CC» (Creative Commons). Это значит, что авторы разрешают свободное копирование, распространение и цитирование данного интеллектуального продукта при условии указания авторства.*

## **B-waves revisited**

Andreas Spiegelberg, Matthias Preuß, Vartan Kurtcuoglu

<http://dx.doi.org/10.1016/j.inat.2016.03.004>

2214-7519/© 2016 The Authors. Published by Elsevier B.V.

This is an open access article under the CC BY-NC-ND license

От переводчика: в статье отдельные слова и фрагменты текста выделены курсивом, мы повторили выделение сделанное в оригинале статьи.

## **В-волны, ещё один взгляд (литобзор, перевод)**

### *1. Вступление*

Термин В-волны (B-wave) был введён Нильсом Лундбергом (Nils Lundberg) в 1959 [1], по отношению к повторяющимся волнам внутричерепного давления (ВЧД) с периодичностью от 0,5 до 2 циклов в минуту. Лундберг рассматривал В-волны как патологический феномен у пациентов с повышенным ВЧД. По прошествии времени интерпретация и определение для этих волн изменились. Разные авторы описывают разную периодичность В-волн: от 0,5 до 3 [2–4]; от 0,33 до 2 [5]; и 1–2 цикла в минуту [6; 7]. Марек Жозника (Czosnyka) с соавторами ввел новые термины: «медленные волны» (slow waves) [8] и «медленные вазогенные волны» (slow vasogenic waves) [9–11], с периодичностью

от 0,33 до 3 циклов в минуту. Сложность анализа в том, что В-волны являются составной частью колебаний ВЧД, регистрируемого датчиком, поэтому другие периодические изменения ВЧД затрудняют вычленение В-волн из общего тренда. Кроме того могут выявляться колебания ВЧД имеющие ту же периодичность, что и В-волны, но имеющие иную природу. Мы будем называть эти волны ВЧД суррогатными В-волнами. В данной статье мы проводим обзор литературы о В-волнах и суррогатных В-волнах. Начнем с характеристики истинных В-волн в следующем разделе, затем рассмотрим суррогатные В-волны, и после этого оценим диагностическую ценность тех и других в четвертом разделе публикации.

## 2. Что такое В-волны?

### 2.1. Классификация В-волн

В-волны в соответствии с их формой разделены на две подгруппы: синусоидные и рампообразные. Синусоидные В-волны имеют округлую форму и похожи на синусоиду, а рампообразные В-волны имеют области нарастания и снижения, в виде наклонных отрезков прямой линии (рампа) и похожи на ломаную линию. Описания, даваемые в литературе [3; 4; 12; 6; 13] могут немного отличаться по названиям, но по существу, основаны на этих характерных признаках. Мы в этой публикации используем термины синусоидные В-волны (sine-type B-waves) и рампообразные (ramp-type B-waves). На рисунке III-9 (1) показаны синусоидные В-волны, а на рисунке III-9 (2) – рампообразные В-волны. Кроме того В-волны разделяют на «низкие» В-волны, если их пик ниже 10 mmHg и «высокие» если их пик выше [12].

Синусоидные В-волны расценивают как ауторегуляторные ответы мозгового кровотока на колебания артериального давления, не связанные с изменениями ритма дыхания или колебаниями  $\text{CO}_2$  в артерии. Синусоидные В-волны наблюдаются во сне и у пациентов на ИВЛ. Рампообразные В-волны связывают с изменением ритма дыхания, подъёмами напряжения  $\text{CO}_2$  в крови, увеличением амплитуды пульсового компонента ВЧД и при храпящем дыхании [3; 4; 12; 13]. Raftopoulos определил большие симметричные волны

и промежуточные (intermediate waves) как подгруппы В-волн [14]. Diehl and Berlitz [15] выделяют ещё две подгруппы В-волн: А) высокоамплитудные однотипные В-волны (high-amplitude uniform waves), хорошо отличимые при визуальной оценке тренда, выявляемые у здоровых людей от 10% до 70% времени мониторинга; и В) низкоамплитудные (low-amplitude waves) В-волны с меняющимся периодом, выявляемые только при спектральном частотном анализе трендов.

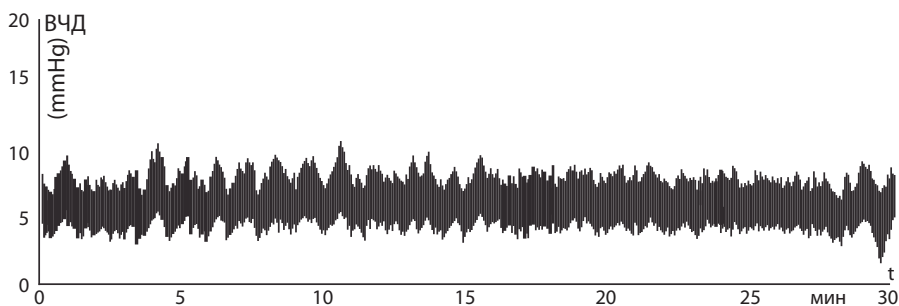


Рис. III-9 (1)

Рис. III-9(1). Синусоидный тип низкой В-волны в тренде ВЧД у пациента с тяжелой триадой Nakim и идеопатической нормотензивной гидроцефалией (iNPH). Мониторинг в течение ночи продемонстрировал максимум ВЧД 15 mmHg и средней величиной 6 mmHg. Люмбальный инфузионный тест был отрицательным (сопротивление оттоку ликвора  $R_0$  4 mmHg/ml/min). Люмбальное дренирование привело к быстрому улучшению состояния пациента. После шунтирующей операции состояние пациента улучшалось в течение 6 месяцев, сопровождавшееся снижением тяжелой деменцией и снижением от зависимости в посторонней помощи в течение 24 месяцев после операции.

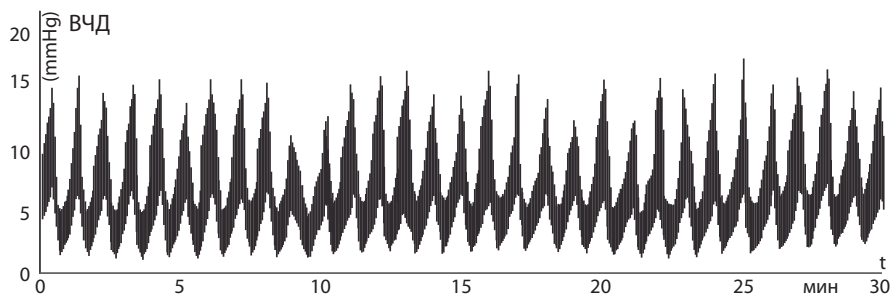


Рис. III-9 (2)

Рис. III-9(2). Рампообразный тип высоких В-волн в тренде ВЧД у пациента с тяжелой идеопатической нормотензивной гидроцефалией (iNPH) страдающего тяжелыми нарушениями представленными триадой Hakim. Мониторинг в течение ночи продемонстрировал плато ВЧД 20 mmHg и средней величиной 11 mmHg. Люмбальный инфузионный тест выявил сопротивление оттоку ликвора  $R_0$  11 mmHg/ml/min. У пациента исчезла симптоматика после шунтирующей операции (наблюдение 4 года).

## 2.2. Суррогатные В-волны

Суррогатные В-волны – это осцилляции сигнала, связанные с колебаниями ВЧД, но по своей природе отличные от непосредственных колебаний ВЧД. Суррогатные В-волны имеют те же частотные характеристики (периодичность), что и истинные В-волны. Особый интерес представляют сигналы, получаемые при неинвазивных исследованиях. Суррогатные В-волны были выявлены и исследованы при использовании транскраниального Допплера (ТCD) и инфракрасной спектроскопии [near infrared spectroscopy signals (NIRS)].

Колебания скорости кровотока, выявленные и измеренные с помощью ТCD, имели те же частотные характеристики, и регистрировались одновременно с В-волнами [16–21]. Эти суррогатные ТCD В-волны и соответствующие им В-волны ВЧД появлялись в периоды, когда происходило повышение ВЧД и увеличение

скорости кровотока. Newell et al [19] интерпретировал измеряемые TCD колебания скорости кровотока, как соответствующие изменения объёмного кровотока предполагая, что диаметр артерии оставался постоянным. Суррогатные TCD В-волны наблюдаются не только при патологии, но и у здоровых людей [18; 19; 16; 17; 22; 4].

Näsi [23], Virtanen [24] и Weerakkody [10] исследовали с помощью инфракрасной спектроскопии (NIRS signals) взаимосвязь ВЧД и сна. Они установили, что спонтанная гемодинамическая активность, включая волновые колебания АД в диапазоне В-волн, измеренная с помощью инфракрасной спектроскопии, значительно снижается в фазу глубокого сна (Slow Wave Sleep, deep sleep, SWS) по сравнению с поверхностным сном и REM-сном (фаза быстрого сна; REM – rapid eye movement). Этот феномен наблюдается и у здоровых людей и не зависит от комплайенса. Неинвазивные расчеты ВЧД по скорости кровотока, измеренной TCD приведены в ряде публикаций [25–27]. Мы полагаем, свойства формы волны ВЧД могут быть получены не только из сигналов измеряемых непосредственно, но, теоретически, и из расчетных данных.

### 2.3. Происхождение (природа) В-волн

Колебания ВЧД в значительной степени зависят от функционирования сердечно-сосудистой и дыхательной систем. Ранние исследования были сфокусированы на взаимосвязи волн ВЧД с колебаниями артериального давления. Ставились задачи понять, являются ли волновые колебания ВЧД следствием колебаний артериального давления [2; 28–30], или какие-то из колебаний артериального давления возникают вследствие колебаний ВЧД через воздействие вегетативной нервной системы на сердечно-сосудистую систему [20; 31; 29].

Позже индекс ауторегуляторного ответа на изменение давления [Pressure Reactivity Index (PRx)] был введен в качестве показателя этой зависимости. Марек Жозника (Czosnyka et al) [32] продемонстрировал, что *положительные значения PRx наблюдаются при грубом нарушении и полном выпадении ауторегуляции*

*тонуса мозговых сосудов (пассивный ответ на повышение АД). В математических терминах это звучит как положительный градиент регрессии между медленными компонентами артериального давления и ВЧД. Отрицательное значение PRx –показатель нормальной реактивности мозговых сосудов. В норме волны повышенного артериального давления вызывают волны снижения ВЧД вследствие рефлекторной вазоконстрикции. У здорового человека при повышении артериального давления мозг «защищается» от гиперемии за счет активации сосудов-сопротивлений (артериолы и мелкие артерии). (От переводчика: ауторегуляция тонуса мозговых сосудов эквивалентно понятию ауторегуляции мозгового кровотока.)*

Исходно В-волны считались патологическим явлением, вызванным ритмичными колебаниями напряжения  $CO_2$  в крови, приводящими к колебаниям внутрисосудистого объёма крови [1]. В дальнейшем В-волны наблюдались у здоровых испытуемых [33] [16; 17; 22] наряду с суррогатными В-волнами [18; 19; 16; 17; 22; 4].

После того как синусоидные В-волны были зарегистрированы у пациентов на ИВЛ со стабильным  $CO_2$  в крови [3], гипотеза о том что причина В-волн – это ритмичные колебания напряжения  $CO_2$  в крови утратила свое значение. Вместе с тем, то, что колебание напряжения  $CO_2$  в крови приводит к формированию рампообразных В-волн [3; 12], не подвергается сомнению.

Всё это говорит о том, что к появлению В-волн могут приводить разные физиологические и патофизиологические причины. Таким образом, разделение В-волн на подгруппы оказывается нужным для уточнения возможных механизмов их возникновения и для использования В-волн в диагностических целях.

Rosner в своих фундаментальных работах о вазодилаторном каскаде [31] утверждал, что В-волны и А-волны генерируются за счет одного и того же патофизиологического механизма. А-волны впервые были описаны как *огромные плато-волны появляющиеся через разные временные интервалы (высота волны 50–100 mmHg, протяженность 5–20 минут)* [1]. После серии исследований на животных [34] и последующих обследований 22 пациентов с разными

заболеваниями (ЧМТ, опухоли мозга, метаболическая энцефалопатия и гидроцефалия), Rosner предположил, что при сохранной ауторегуляции, когда вследствие снижения артериального давления снижается церебральное перфузионное давление, происходит расширение мозговых сосудов (вазодилатация). Вазодилатация приводит к увеличению внутрисосудистого объема крови в черепе и, как следствие, повышению ВЧД. В ответ на повышение ВЧД повышается артериальное давление [35], этот феномен известен как рефлекс Кушинга. Вслед за повышением артериального давления возникает вазоконстрикция мозговых сосудов и волна ВЧД спадает. Rosner утверждал, что В-волны и плато-волны являются следствием нестабильного артериального давления [31]. *«Мы не отметили качественных отличий, количественная разница является причиной отличия волн. В-волны были связаны с быстрым, и зачастую более выраженным снижением артериального давления. Плато-волны были связаны с замедленным ответом на ишемию и более низким церебральным перфузионным давлением.»*

Гааб также полагал, что колебания кровенаполнения мозговых сосудов лежит в основе как синусоидных, так и рампообразных В-волн [3]. Он считал, что связанные с дыханием колебания напряжения  $\text{CO}_2$  в крови лежат в основе формирования рампообразных В-волн. Регуляция сосудистого тонуса центрами в стволе головного мозга и соответствующие колебания кровенаполнения мозговых сосудов лежит в основе синусоидных В-волн. Он установил, что при отсутствии колебаний газов крови В-волны появляются и при отсутствии колебаний артериального давления. Это мнение противоречит точке зрения Broek, который утверждал, что синусоидные В-волны по определению связаны с ритмичными дыхательными колебаниями артериального давления [6]. В последующих работах Broek указывал, что рампообразные В-волны часто наблюдаются у пациентов с *нормотензивной гидроцефалией*.

Auer and Sayama в экспериментах, выполненных на кошках продемонстрировали, что искусственное повышение ВЧД приводит к формированию В-волн [36]. Они одновременно регистрировали колебания ВЧД и изменения диаметра малых пиальных артерий



и установили, что пульсация диаметра этих артерий происходит синхронно с В-волнами ВЧД. Ранее уже было установлено, что мелкие артерии (с диаметром менее 2,5 мм) меняют свой диаметр на 25% при формировании гипо- и гиперкапнических состояний, в то время как более крупные артерии удерживают постоянство просвета [37].

Sörensen et al [7] показал, что появление В-волн при нормотензивной гидроцефалии (НРН) имеет обратную корреляцию по отношению к суммарному оттоку и краниоспинальному комплайнсу. (От переводчика: чем ниже комплайнс и чем хуже отток ликвора, тем чаще наблюдаются В-волны.) Он заключил, что оба эти фактора (сниженный отток и низкий комплайнс) вносят свой вклад в формирование В-волн при НРН, но не являются единственными причинами возникновения В-волн.

Venes [38], основываясь на своем материале, накопленном в процессе лечения детей с синдромом Reye Johnson отметил, что *В-волны отражают изменения во внутрисосудистом объёме крови и/или мозговом кровотоке возникающие, вероятно вследствие изменений сосудистого сопротивления. Поскольку появление В-волн в его наблюдениях не зависело от изменений рСО<sub>2</sub>, артериального давления, паттерна дыхания, ЦВД или давления в дыхательных путях он предполагает нейрогенный механизм их возникновения.*

Einhäupl et al [13], объясняя механизмы возникновения разных типов В-волн предположил, что синусоидные В-волны и рампообразные В-волны на фоне или при отсутствии периодического дыхания (типа Чейн-Стокса) связаны с феноменом называемым «первичные ритмы ЦНС» (primary CNS rhythms).

Nashimoto et al [39] предположил, что В-волны возникают вследствие ритмичной вазоконстрикции, вызываемой ритмической импульсацией ствола головного мозга. Higashi [40] полагает, что В-волны и периодическое дыхание (типа Чейн-Стокса) имеют общий генератор в стволе мозга.

Подтверждение гипотезы о том, что собственный ритм импульсации ЦНС (CNS-rhythm) вносит свою лепту в формирование

В-волн можно увидеть в работе Lang et al [2]. Они не отметили понижения активности генерации суррогатных TCD В-волн в группах пациентов с черепно-мозговой травмой (ЧМТ), субарахноидальным кровоизлиянием, и внутримозговым кровоизлиянием. Этот феномен не совпадал со снижением генерации В-волн, регистрируемых с помощью периферической лазерной доплер-флуометрии [peripheral laser Doppler flowmetry (LDF)] и волн вазомоции артериального давления. Авторы считают, что это указывает на то, что управление тонусом мозговых сосудов и управление тонусом периферических сосудов различны. Они [2] сделали заключение, что их результаты подтверждают теорию о том, что в стволе мозга есть функциональный механизм управляющий тонусом мозговых сосудов. Если *эта теория верна, нам следует рассматривать пациентов с черепно-мозговой травмой, как особую группу больных, поскольку при тяжёлой ЧМТ есть повреждающее воздействие на ствол мозга.* Тот факт что медленные вазогенные волны исчезают под общей анестезией [11], подтверждает воздействие анестетиков на ритмичную импульсацию ствола мозга.

Greitz [41] and Ågren-Wilsson [42] предложили патофизиологический механизм, объясняющий повреждения мозга возникающие при воздействии повышения ВЧД в виде волн и пиков. Greitz предположил, что *снижение внутричерепного комплайнса при хронической гидроцефалии, вызывает уменьшение пульсации артерий и увеличение пульсации капилляров мозга. Этот феномен имеет большое значение, поскольку происходит усиление передачи волновых колебаний «объём-давление» на мозговые капилляры. Усиленная пульсация капилляров увеличивает пульсацию ликвора в желудочках мозга и силвиевом водопроводе, что в конечном счете способствует дилатации желудочковой системы. Ågren-Wilsson полагал, что частые пики ВЧД повторяющиеся в течение длительного времени могут вызывать аксональное повреждение, приводящее к стойкому повреждению мозга.*

В заключение: В-волны – это передача ритмических изменений кровенаполнения мозговых сосудов на ВЧД. Интен-

сивность передачи зависит от внутричерепного комплайнса (интракраниальное отношение объём-давление). Собственный ритм импульсации в стволе мозга, ритмичные колебания напряжения  $\text{CO}_2$  в крови, постоянная времени ауторегуляции тонуса мозговых сосудов, скорость изменений артериального давления, величина церебрального перфузионного давления, – все эти факторы влияют на появление, амплитуду и частоту В-волн.

#### 2.4. Выявление и характеристика (квантификация) В-волн

От переводчиков: В этой части статьи используется термин «квантификация», в основе термина лежит английское слово quantity – число, количество. Соответственно термин «квантификация» – это числовые характеристики В-волны, а именно: продолжительность по времени, периодичность возникновения, величина в mmHg и вариант нарастания (рампообразный или синусоидный).

На сегодня нет единого мнения по поводу квантификации В-волн. Есть согласие лишь о том, что при спектральном анализе трендов ВЧД по частоте, В-волны имеют свое определенное «окно» значений. Квантификационные характеристики В-волн зависят от того, каким методом их выявляют. Традиционно, со времен Нильса Лундберга, впервые их описавшего, существует метод визуального выявления В-волн при оценке трендов ВЧД.

Первыми публикациями посвящёнными компьютерным методам выявления и квантификации В-волн были работы Müller et al [22; 43], они использовали прибор «Neurolab ICP Analyzer» (в настоящее время не производится).

По информации «Biomath GmbH» (сегодняшний правообладатель данной разработки), алгоритм прибора оценивает сигнал ВЧД в режиме реального времени и вычленяет артефакты, а затем выдаёт квантификационные характеристики В-волн, респираторных волн и пульсовых волн используя индексы активности. Eklund с соавторами [44] описал два компьютерных метода анализа В-волн. Первый идентифицирует отдельные В-волны в тренде ВЧД на основе их формы. Второй анализирует 10-минутные фрагменты тренда и используя спектральный анализ выдаёт силу

и частотные характеристики волны. Оба этих метода показали те же результаты, что и метод визуального выявления В-волн при оценке трендов ВЧД. Продемонстрирована высокая корреляция между методами Eklund и визуальным методом оценки.

Kasprowicz et al [45] сообщили об алгоритме, который позволяет дифференцировать В-волны на основе анализа формы пульсовой волны. Анализируется величина и соотношение пиков  $P_1$ ,  $P_2$  и  $P_3$  [ $P_1$  – ударный (percussion);  $P_2$  – приливный (tidal) и  $P_3$  дикротический (dicrotic)].

Maldonado [46] внедрил два алгоритма для выявления В-волн. Один на основе частоты и амплитуды, а второй на основе анализа формы волны ВЧД. Он сравнил эти два метода с методом, описанным ранее [45], который тоже построен на анализе частоты и амплитуды и получил хорошее совпадение результатов.

Дальнейшее развитие квантификации В-волн использовало выделение временной фракции активности В-волн [1; 47; 44; 8]. Временная фракция – это частное от деления суммарной продолжительности выявленных В-волн на общее время мониторинга. Другой метод анализа построен на вычислении «коэффициента отклонения» (Coefficient of Variance) [2; 48]. В-волны распознаются в этих методах, когда их амплитуда превышает пороговое значение (например 1mmHg как предложено в [44]). Метод расчёта «коэффициента отклонения» (Coefficient of Variance) [2; 48] не следует путать с методом расчета «коэффициента изменения» (Coefficient of Variation), который был разработан и определен Diehl et al [48] как стандартное отклонение частного от деления сигнала ВЧД фильтрованного по установленной полосе на среднюю величину сигнала рассчитанного до фильтрации. Полоса фильтрации для выделения В-волн устанавливается по частотным характеристикам.

И, наконец, индекс, называемый SLOW для оценки медленных волн рассчитывается с помощью программного обеспечения ICM+ (University of Cambridge Enterprise, Cambridge, UK). Этот индекс определяется на основе частотного спектрального анализа трендов ВЧД [49].

## 2.5. В-волны и сон

Проявление В-волн усиливается во сне и коррелирует с разными фазами сна. Наиболее выраженное проявление В-волн наблюдается в фазу быстрого сна или REM-сна (фаза быстрого сна; REM – rapid eye movement) [16; 50; 32; 51]. Nilsson et al [52] и Stephenson et al [53] предложили возможное объяснение указывая на то, что усиление мозгового кровотока в фазу REM-сна проявляется ночью, во время увеличения ликворопродукции, что может приводить к снижению внутричерепного комплайенса. Вместе с тем, во время сна возникает меньше артефактов при записи ВЧД. Сочетание этих факторов приводит к лучшей регистрации В-волн во сне. Следует отметить, что в свете последних исследований о природе циркуляции ликвора [54], нужны новые уточнения о циркадных колебаниях ликворопродукции и абсорбции. Таким образом, при исследовании В-волн нужно учитывать уровень бодрствования или сна обследуемого. Пациенты с нарушенным сном, даже при исследовании в ночное время могут демонстрировать низкую активность В-волн, поскольку у них нарушена фаза REM-сна (фаза быстрого сна).

## 3. Диагностическая ценность В-волн и суррогатных В-волн

В-волны могут нести информацию о функции ствола мозга, резервах компенсации внутричерепного пространства и состоянии ауторегуляции мозгового кровотока. Ожидаемая диагностическая ценность анализа В-волн максимальна при заболеваниях, где эти нарушения наиболее ожидаемы: гидроцефалия и черепно-мозговая травма.

### 3.1. Гидроцефалия

Основываясь на корреляции В-волн с компенсаторными параметрами (как то комплайнс, сопротивление оттоку ликвора, амплитуда пульсовой волны, RAP-индекс) корреляция между хорошим исходом шунтирующих операций и наличием В-волн была показана в ряде работ [14; 55–62]. В работе [57] говорится *...не типичные В-волны, а рампообразные...* Работа [14] рассматривает большие симметричные волны. Публикация [62]

принимает в расчет В-волны, А-волны и базовый уровень ВЧД. Другие исследования демонстрируют слабую корреляцию или даже полное отсутствие [63; 53; 64].

Вслед за истинными В-волнами как предикторы хороших результатов шунтирующих операций оценивались суррогатные TCD В-волны [17; 65]. Однако, вследствие большой вариабельности суррогатных TCD В-волн и того факта, что эти волны часто наблюдаются у здоровых людей Droste et al [17] заключил, что наличие В-волн в течение 73% времени исследования, вероятно не является хорошим индикатором для постановки диагноза нормотензивной гидроцефалии.

### 3.2. Кома при черепно-мозговой травме, субарахноидальном кровоизлиянии и внутримозговом кровоизлиянии

Нарушение ауторегуляции мозгового кровотока – это предиктор плохого исхода при черепно-мозговой травме, субарахноидальном кровоизлиянии и внутримозговом кровоизлиянии. Было показано, что появление В-волн коррелирует с хорошими исходами у пациентов этих групп [66; 22]. Таким образом, ожидаемо, что исчезновение В-волн, вследствие нарушенной ауторегуляции мозгового кровотока, находится в согласии с концепцией Rosner. Если В-волны возникают как ауторегуляторный ответ на снижение артериального давления (что приводит к подъёму ВЧД), а затем, в соответствии с рефлексом Кушинга, происходит подъём артериального давления, приводящий к снижению В-волны, – очевидно, что этот цикл невозможен при нарушенной ауторегуляции мозгового кровотока.

## 4. Заключение

Существует согласие в том, что В-волны указывают на снижение внутричерепного комплайнса, в том, что они зависят от ритмической активности структур ствола головного мозга и в том, что наличие В-волн говорит о сохранности ауторегуляции мозгового кровотока. Пока нет единого мнения о том, применимы ли эти показатели и к сунусоидным, и к рампообразным В-волнам.

Нет единого мнения о ценности В-волн в диагностике гидроцефалии и в качестве предиктора хорошего результата шунтирующих операций. Тем не менее, В-волны уже рутинно используются для решения этих задач в некоторых клиниках. Исчезновение В-волн у пациентов с ЧМТ является признаком нарушенной ауторегуляции мозгового кровотока. Этот признак, как предиктор плохого исхода является широко признанным, но не всегда используется. Там где используется PRx как общепризнанный параметр состояния ауторегуляции мозгового кровотока, нет необходимости использовать другие параметры, к тому же с менее отчетливыми характеристиками.

Тот факт, что медленная спонтанная гемодинамическая активность, измеряемая с помощью инфракрасной спектроскопии (NIRS) существенно снижается в фазу глубокого сна (Slow Wave Sleep, deep sleep, SWS) вне зависимости от внутричерепного комплайенса, в том числе и у здоровых людей позволяет предположить, что суррогатные В-волны получаемые с помощью инфракрасной спектроскопии (NIRS) не представляют диагностической ценности. Напротив суррогатные TCD В-волны, на наш взгляд, могут представлять большую диагностическую ценность, и здесь нужны дальнейшие исследования.

Авторы статьи отрицают конфликт интересов в данной работе.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

---

1. **N. Lundberg**, Continuous recording and control of ventricular fluid pressure in neurosurgical practice, *Acta Psychiatr. Scand. Suppl.* 36 (149) (1959) 1–193.
2. **E.W. Lang, R.R. Diehl, L. Timmermann, R. Baron, G. Deusch, H.M. Mehdorn, P. Zunker**, Spontaneous oscillations of arterial blood pressure, cerebral and peripheral blood flow in healthy and comatose subjects, *Neurol. Res.* 21 (1999) 665–669.
3. **M.R. Gaab**, Die Registrierung des intrakraniellen Druckes. Grundlagen, Techniken, Ergebnisse und Möglichkeiten. PhD thesis, University of Würzburg, Germany, 1981.
4. **J.-U. Müller, J. Piek, J. Oertel, M.R. Gaab**, Intracranial pressure (ICP) and cerebrospinal fluid (CSF) dynamics, *Feedback* (2) (2000) 4.



- 5. P. Zunker, M. Deppe, R.R. Diehl, D. Georgiadis, E.B. Ringelstein,** Detection of central and peripheral B-and M-waves with transcranial and laser Doppler-sonography, *New Trends Cereb. Hemodynamics Neurosonology*, Elsevier, Amsterdam, Netherlands 1997, pp. 718–722.
- 6. M. Brock, W.M. Tamburus, C.R.T. Ribeiro, H. Dietz,** Circadian occurrence of pathologic cerebro-spinal fluid pressure waves in patients with brain tumor, *Head Injuries. Tumors of the Cerebellar Region*, Springer 1978, pp. 188–193.
- 7. S.C. Sørensen, F. Gjerris, S.E. Børgesen,** Etiology of B-waves, *Intracranial Pressure IV*, Springer 1980, pp. 123–125.
- 8. M. Czosnyka,** Monitoring and interpretation of intracranial pressure, *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 75 (6) (Jun. 2004) 813–821.
- 9. S. Momjian, Z. Czosnyka, M. Czosnyka, J.D. Pickard,** Link between vasogenic waves of intracranial pressure and cerebrospinal fluid outflow resistance in normal pressure hydrocephalus, *Br. J. Neurosurg.* 18 (1) (2004) 56–61.
- 10. R.A. Weerakkody, M. Czosnyka, C. Zweifel, G. Castellani, P. Smielewski, K. Brady, J.D. Pickard, Z. Czosnyka,** Near Infrared Spectroscopy as Possible Non-Invasive Monitor of Slow Vasogenic ICP Waves In: *Intracranial Pressure and Brain Monitoring XIV*, Springer, 2012 181–185.
- 11. Z. Czosnyka, M. Czosnyka, J. Donnelly, P. Smielewski, M. Garnett, J.D. Pickard,** CSF dynamic slow vasogenic waves are suppressed by general anaesthesia, *Hydroceph* 2014, p. 78 (Abstr. Bristol, UK).
- 12. M. Kiefer, W.-I. Steudel,** Moderne Hirndruckmessung Grundlagen und Praxis, *Unfallchirurg* 105 (7) (2002) 578–586.
- 13. K.M. Einhäupl, C. Garner, U. Dirnagl, G. Schmieder, P. Schmiedek, G. Kufner, J. Rieder,** Oscillations of ICP related to cardiovascular parameters, *Intracranial Pressure VI*, Springer 1986, pp. 290–297.
- 14. C. Raftopoulos, C. Chaskis, F. Delecluse, F. Cantraine, L. Bidaut, J. Brotchi,** Morphological quantitative analysis of intracranial pressure waves in normal pressure hydrocephalus, *Neurol. Res.* 14 (5) (1992) 389–396.
- 15. R.R. Diehl, P. Berlit, R. Aaslid,** Funktionelle Dopplersonographie in der Neurologie, Springer, 2013.
- 16. D.W. Droste, W. Berger, E. Schuler, J.K. Krauss,** Middle cerebral artery blood flow velocity in healthy persons during wakefulness and sleep: a transcranial Doppler study, *Sleep* 16 (7) (Oct. 1993) 603–609.
- 17. D.W. Droste, J.K. Krauss, W. Berger, E. Schuler, M.M. Brown,** Rhythmic oscillations with a wavelength of 0.5–2 min in transcranial Doppler recordings, *Acta Neurol. Scand.* 90 (2) (1994) 99–104.
- 18. D. Mautner-Huppert, R.L. Haberl, U. Dirnagl, A. Villringer, P. Schmiedek, K. Einhäupl,** B-waves in healthy persons, *Neurol. Res.* 11 (4) (1989) 194–196.
- 19. D.W. Newell, R. Aaslid, R. Stooss, H.J. Reulen,** The relationship of blood flow velocity fluctuations to intracranial pressure Bwaves, *J. Neurosurg.* 76 (3) (1992) 415–421.
- 20. R. Steinmeier, C. Bauhuf, U. Hübner, R.D. Bauer, R. Fahlbusch, R. Laumer, I. Bondar,** Slow rhythmic oscillations of blood pressure, intracranial pressure, microcirculation, and cerebral oxygenation dynamic interrelation and time course in humans, *Stroke* 27 (12) (1996) 2236–2243.
- 21. D.W. Droste, J.K. Krauss,** Simultaneous recording of cerebrospinal fluid pressure and middle cerebral artery blood flow velocity in patients with suspected symptomatic normal pressure hydrocephalus, *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 56 (1) (Jan. 1993) 75–79.
- 22. J.U. Müller, H.M. Junge, W. Tschiltschke,** B-waves in the intracranial pressure – a physiological phenomenon and



monitoring of severely head injured patients, *Zentralbl. Neurochir.*, (Supplement), 1998.

**23. T. Näsi, J. Virtanen, T. Noponen, J. Toppila, T. Salmi, R.J. Ilmoniemi,** Spontaneous hemodynamic oscillations during human sleep and sleep stage transitions characterized with near-infrared spectroscopy, *PLoS One* 6 (10) (2011) e25415.

**24. J. Virtanen, T. Näsi, T. Noponen, J. Toppila, T. Salmi, R.J. Ilmoniemi,** Slow spontaneous hemodynamic oscillations during sleep measured with near-infrared spectroscopy, *European Conferences on Biomedical Optics* 2011, p. 808806.

**25. R. Aaslid, T. Lundar, K.F. Lindegaard, H. Nornes,** Estimation of cerebral perfusion pressure from arterial blood pressure and transcranial Doppler recordings, In: J.D. Miller, G.M. Teasdale, J.O. Rowan, S.L. Galbraith, A.D. Mendelow (Eds.), *Intracranial Pressure VI*, Berlin Heidelberg, Springer 1986, pp. 226–229.

**26. R.A. Minns, D.-E. Goh, S.D. Pye, A.J.W. Steers,** A Volume-Blood Flow Velocity Response (VFR) Relationship derived from CSF compartment challenge as an index of progression of infantile hydrocephalus, In: S. Matsumoto, N. Tamaki (Eds.), *Hydrocephalus*, Springer, Japan 1991, pp. 270–278.

**27. B. Schmidt, M. Czosnyka, A. Raabe, H. Yahya, J.J. Schwarze, D. Sackeler, D. Sander, J. Klingelhöfer,** Adaptive noninvasive assessment of intra-cranial pressure and cerebral autoregulation, *Stroke* 34 (1) (Dec. 2002) 84–89.

**28. D.W. Droste, J.K. Krauss,** Intracranial pressure B-waves precede corresponding arterial blood pressure oscillations in patients with suspected normal pressure hydrocephalus, *Neurol. Res.* 21 (7) (1999) 627–630.

**29. J. De Rougemont, M. Barge, A. Benabid,** Correlative Study of Intracranial and Systemic Arterial Pressures in

*Neurosurgical Patients*, In: *Intracranial Pressure*, Springer, 1972: 232–238.

**30. S. Yamamoto, S. Higashi, H. Fujii, M. Hayashi, H. Ito,** Vasomotor response in acute intracranial hypertension, *Intracranial Pressure V*, Springer 1983, pp. 333–337.

**31. M.J. Rosner,** The vasodilatory cascade and intracranial pressure, *Intracranial Pressure VI*, Springer 1986, pp. 137–141.

**32. M. Czosnyka, Z. Czosnyka, S. Momjian, J.D. Pickard,** Cerebrospinal fluid dynamics, *Physiol. Meas.* 25 (5) (2004) R51.

**33. G. Martin,** Lundberg's B waves as a feature of normal intracranial pressure, *Surg. Neurol.* 9 (6) (1978) 347.

**34. M.J. Rosner, D.P. Becker,** Origin and evolution of plateau waves: experimental observations and a theoretical model, *J. Neurosurg.* 60 (2) (1984) 312–324.

**35. H. Cushing,** Concerning a Definite Regulatory Mechanism of the Vaso-Motor Centre Which Controls Blood Pressure During Cerebral Compression, *Johns Hopkins*, 1901.

**36. L.M. Auer, I. Sayama,** Intracranial pressure oscillations (B-waves) caused by oscillations in cerebrovascular volume, *Acta Neurochir.* 68 (1–2) (1983) 93–100.

**37. P. Huber, J. Handa,** Effect of contrast material, hypercapnia, hyperventilation, hypertonic glucose and papaverine on the diameter of the cerebral arteries: angiographic determination in man, *Investig. Radiol.* 2 (1) (1967) 17–32.

**38. J.L. Venes,** B waves—a reflection of cardiorespiratory or cerebral nervous systems rhythm? *Pediatr. Neurosurg.* 5 (3) (1979) 352–360.

**39. M. Hashimoto, S. Higashi, Y. Kogure, H. Fujii, K. Tokuda, H. Ito, S. Yamamoto,** Respiratory and cardiovascular oscillations during B-waves, *Intracranial Pressure VII*, Springer 1989, pp. 217–219.

- 40. S. Higashi, S. Yamamoto, M. Hashimoto, H. Fujii, H. Ito, Y. Kogure,** The role of vasomotor center and adrenergic pathway, *Intracranial Pressure VII*: Springer 1989, pp. 220–224.
- 41. D. Greitz,** Radiological assessment of hydrocephalus: new theories and implications for therapy, *Neurosurg. Rev.* 27 (3) (Jul. 2004) 145–165 (discussion 166–167).
- 42. A. Ågren-Wilsson,** On the pathophysiology of idiopathic adult hydrocephalus syndrome, *Energy Metabolism, Protein Patterns, and Intracranial Pressure*, MD thesis no. 955, 2005 University of Umeå, Sweden.
- 43. J.-U. Müller, J. Schmidtke, C. Woertgen, M.R. Gaab,** ICP analysis in normal pressure hydrocephalus – a prospective comparison between conventional and automatic online analysis, *Zentralbl. Neurochir.* 61 (Supplement 1) (2000) 14.
- 44. A. Eklund, A. Ågren-Wilsson, N. Andersson, A.T. Bergenheim, L.-O.D Koskinen, J. Malm,** Two computerized methods used to analyze intracranial pressure B waves: comparison with traditional visual interpretation, *J. Neurosurg.* 94 (3) (2001) 392–396.
- 45. M. Kasproicz, S. Asgari, X. Hu, M. Bergsneider, M. Czosnyka, R. Hamilton,** Pattern recognition of overnight intracranial pressure slow waves using morphological features of intracranial pressure pulse, *J. Neurosci. Methods* 190 (2) (2010) 310–318.
- 46. E.R. Maldonado,** Algorithms for B Waves Detection Master thesis, 2013 RWTH Aachen, Germany.
- 47. S.E. Børgesen, F. Gjerris,** The predictive value of conductance to out-flow of CSF in normal pressure hydrocephalus, *Brain J. Neurol.* 105 (Pt 1) (1982) 65–86.
- 48. R.R. Diehl, D. Linden, D. Lücke, P. Berlit,** Spontaneous blood pressure oscillations and cerebral autoregulation, *Clin. Auton. Res.* 8 (1) (1998) 7–12.
- 49. M. Czosnyka,** Personal Communications, 2015.
- 50. J.K. Krauss, D.W. Droste, M. Bohus, J.P. Regel, R. Scheremet, D. Riemann, W. Seeger,** The relation of intracranial pressure B-waves to different sleep stages in patients with suspected normal pressure hydrocephalus, *Acta Neurochir.* 136 (3–4) (1995) 195–203.
- 51. A. Pierre-Kahn, V. Gabersek, J.-F. Hirsch,** Intracranial pressure and rapid eye movement sleep in hydrocephalus, *Pediatr. Neurosurg.* 2 (3) (1976) 156–166.
- 52. C. Nilsson, F. Ståhlberg, C. Thomsen, O. Henriksen, M. Herning, C. Owman,** Circadian variation in human cerebrospinal fluid production measured by magnetic resonance imaging, *Am. J. Phys.* 262 (1 Pt 2) (Jan. 1992) R20–R24.
- 53. H. Stephensen, N. Andersson, A. Eklund, J. Malm, M. Tisell, C. Wikkelso,** Objective B wave analysis in 55 patients with non-communicating and communicating hydrocephalus, *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 76 (7) (2005) 965–970.
- 54. T. Brinker, E. Stopa, J. Morrison, P. Klinge** A new look at cerebrospinal fluid circulation, *Fluids Barriers CNS* 11 (1) (Jan. 2014) 10.
- 55. L. Symon, N.W.C. Dorsch, R.J. Stephens,** Pressure waves in so-called low-pressure hydrocephalus, *Lancet* 300 (7790) (Dec. 1972) 1291–1292.
- 56. L. Symon, T. Hinzpeter,** The enigma of normal pressure hydrocephalus: tests to select patients for surgery and to predict shunt function, *Clin. Neurosurg.* 24 (1976) 285–315.
- 57. M. Brock,** Klinik und Therapie des intermittierend normotensiven Hydrocephalus, *Radiologe* 17 (1977) 460–465.
- 58. J.D. Pickard, G. Teasdale, M. Matheson, K. Lindsay, S. Galbraith, D. Wyper, P. Macpherson,** Intraventricular

pressure waves – the best predictive test for shunting in normal pressure hydrocephalus, *Intracranial Pressure IV*, Springer 1980, pp. 498–500.

**59. N. Lenfeldt, N. Andersson, A. Ågren- Wilsson, A.T. Bergenheim, L.-O.D. Koskinen, A. Eklund, J. Malm,** Cerebrospinal fluid pulse pressure method: a possible substitute for the examination of B waves, *J. Neurosurg.* 101 (6) (2004) 944–950.

**60. M.A. Poca, D. Gandara, O. Mestres, V. Canas, A. Radoi, J. Sahuquillo,** Resistance to outflow is an unreliable predictor of outcome in patients with Idiopathic normal pressure hydrocephalus, *Int. ICP Symp.* 2013 Abstr. 2013, pp. 42–43.

**61. N. Tamaki, T. Kusunoki, S. Kose, S. Matsumoto,** Continuous intracranial pressure monitoring in normal pressure hydrocephalus—with special reference to clinical significance of B wave and prognostic criteria for CSF shunting, *No to shinkei = Brain nerve* 35 (2) (1983) 131–137.

**62. W.K. Pfisterer, F. Aboul-Enein, E. Gebhart, M. Graf, M. Aichholzer, M. Mühlbauer,** Continuous intraventricular pressure monitoring for diagnosis of normal-pressure hydrocephalus, *Acta Neurochir.* 149 (10) (2007) 983–990.

**63. M.A. Williams, A.Y. Razumovsky, D.F. Hanley,** Comparison of Pcsf monitoring and controlled CSF drainage diagnose normal pressure hydrocephalus, In: A. Marmarou, R. Bullock, C. Avezaat, A. Baethmann, D. Becker, M. Brock, J. Hoff, H. Nagai, H.-J. Reulen, G. Teasdale (Eds.), *Intracranial Pressure and Neuromonitoring in Brain Injury IX* Springer, Vienna 1998, pp. 328–330.

**64. G.F. Woodworth, M.J. McGirt, M.A. Williams, D. Rigamonti,** Cerebrospinal fluid drainage and dynamics in the diagnosis of normal pressure hydrocephalus, *Neurosurgery* 64 (5) (2009) 919–926.

**65. J.K. Krauss, D.W. Droste,** Predictability of intracranial pressure oscillations in patients with suspected normal pressure hydrocephalus by transcranial Doppler ultrasound, *Neurol. Res.* 16 (5) (1994) 398–402.

**66. M. Balestreri, M. Czosnyka, L.A. Steiner, E.A. Schmidt, P. Smielewski, B. Matta, J.D. Pickard, C.S. Robertson, L.T. Dunn, I.R. Chambers,** Intracranial hypertension: what additional information can be derived from ICP waveform after head injury? *Acta Neurochir.* 146 (2) (2004) 131–141.

## III-10 кластерный анализ волновых характеристик ВЧД

Кластерный анализ — многомерная статистическая процедура, выполняющая сбор данных, содержащих информацию о выборке объектов и затем упорядочивающая объекты в сравнительно однородные группы. Задача кластеризации относится к статистической обработке, а также к широкому классу задач обучения без учителя. Такое определение дает wikipedia [1].

Метод кластерного анализа ВЧД применён для сопоставления участков медленной волны (кластеров) с типом пульсовых волн характерных для данного участка (кластера). Эту работу проводит группа учёных из «Neural Systems and Dynamics Laboratory, Department of Neurosurgery, University of California, Los Angeles» под руководством Xiao Hu [2; 3; 4; 5; 7] и группа M Czosnyka из Кембриджа [6].

В главе III-3 мы продемонстрировали как может меняться пульсовая волна ВЧД при разных интракраниальных проблемах. В главе III-4 показано как по мере нарастания ВЧД растёт амплитуда пульсовой волны, и это явление отмечается до тех пор пока не исчерпаны компенсаторные возможности интракраниального пространства. После того как резерв компенсации исчерпан, рост ВЧД приводит к снижению амплитуды пульсовой волны и это является признаком необратимых повреждений мозга. В главе III-8 показано как амплитуда и форма пульсовой волны меняется во время формирования плато-волны. В главе III-9 мы отметили, что для разных типов медленных волн типичны разные варианты пульсовых волн. То как меняются форма и амплитуда пульсовой волны и, одновременно меняется форма В-волн при повышении ВЧД, представлено на иллюстрации из публикации Kasprówicz M. et al [5] в главе III-9.

Метод кластерного анализа ВЧД по английски называется МОСАIP (Morphological clustering and analysis of ICP pulse). Математический аппарат и алгоритм этого метода подробно пред-

ставлен в публикации Xiao Hu et all 2008 года [1]. Компьютерная программа анализирует тренды внутричерепного давления, сопоставляет с ЭКГ и трендами артериального давления. Тренды ВЧД, ЭКГ и АД синхронизированы по времени. Для выявления и верификации пульсовых волн используется синхронизированная по времени запись ЭКГ. Программа ориентируется на комплексы QRS. Компьютер оценивает временной интервал от комплекса QRS до каждого из пиков пульсовой волны. Таким образом вычисляется латентность пиков пульсовой волны. Последовательно из тренда ВЧД выделяются все пульсовые волны и вычлняются артефакты (например, связанные с кашлем пациента). Артефакты исключаются из анализа. Тренд ВЧД разделяется на участки (кластеры) в соответствии с временными интервалами, используемыми данной программой (например по 5 мин) [2; 3]. Компьютерная программа выделяет варианты пульсовых волн, типичные для разных участков медленной волны (кластеров). В результате становится видно различие (или однотипность) пульсовых волн для разных кластеров. Выделение типичной, усредненной пульсовой волны для каждого кластера позволяет оценивать амплитуду и форму волны. При анализе пульсовой волны возможно оценить амплитуду каждого пика и его латентность по отношению к QRS. Важной характеристикой пульсовой волны является исчезновение одного или двух пиков. Данный метод анализа позволяет глубже понять физиологию ВЧД, соотнести реакцию пульсовой волны ВЧД в ответ на терапевтические опции.

Ниже представлены графические данные из работы Lee HJ et all [6], выполненной с использованием алгоритма непрерывного анализа формы пульсовой волны ВЧД (algorithm of performing automated analysis of continuous ICP pulse waveform).

В верхней части рисунков III-10(1) и III-10(2) тренды ВЧД и АД и разделены на равные временные интервалы (кластеры) и представлена латентность пиков пульсовой волны ВЧД по отношению к QRS. Внизу представлены усредненные графики пульсовой волны для каждого кластера.

деление на временные кластеры (t1, t2, t3.....t9)

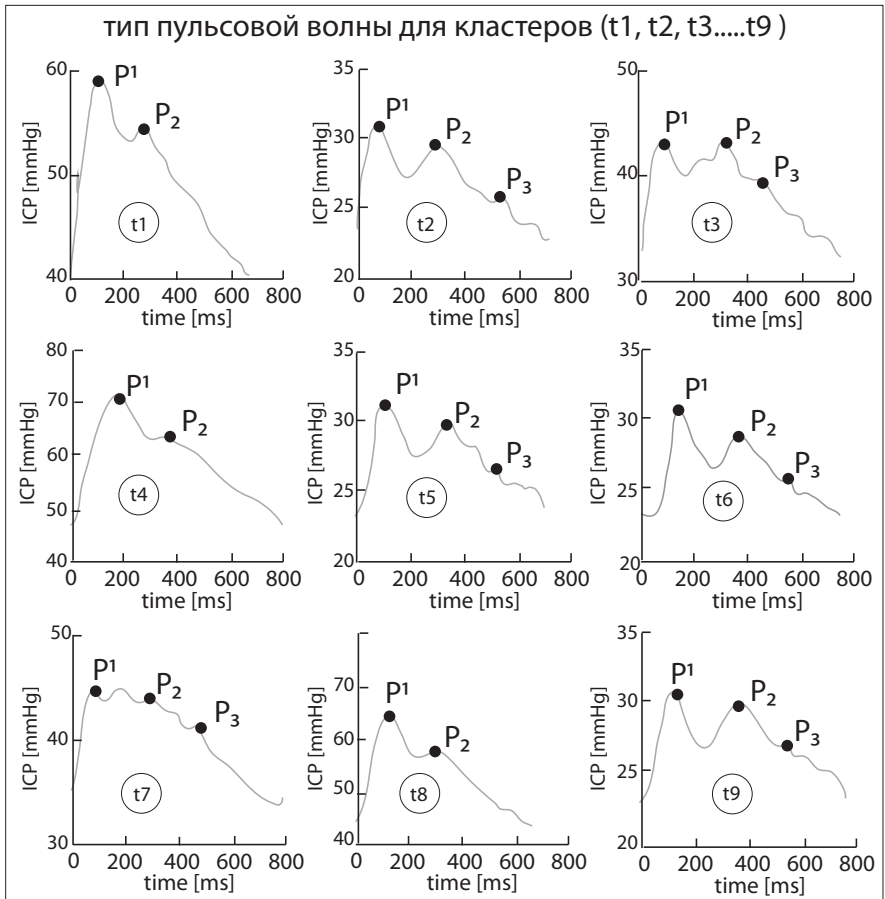
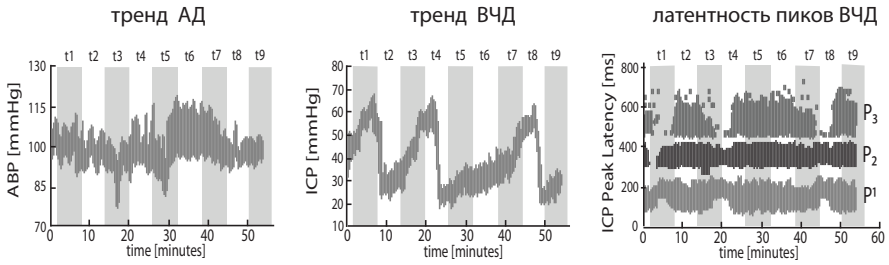


Рис. III-10 (1)

## деление на временные кластеры (t1, t2, t3.....t9)

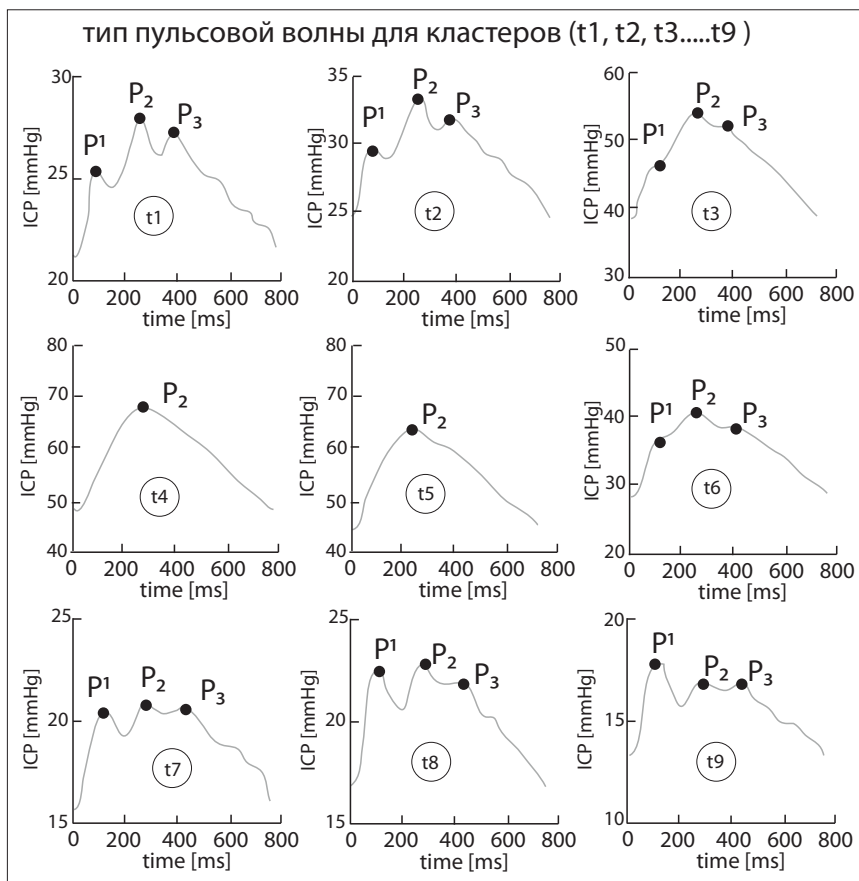
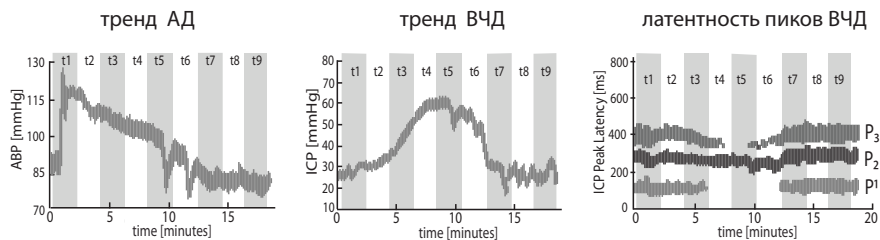


Рис. III-10 (2)

Данный метод постепенно из области осмысления патофизиологии интракраниальных процессов входит в клиническую практику. В работе Arroyo-Palacios et al [7] этот метод анализа использован для оценки готовности пациента к удалению вентрикулярного дренажа и безопасности данной процедуры.

Достоинства кластерного анализа волновых характеристик ВЧД в том, что выявляемость, амплитуда и латентность и пиков определяется **компьютерной программой**. В главе III-3 мы подробно разбирали особенности пульсовой волны ВЧД, основываясь на **визуальных характеристиках**. Очевидно, что математический обсчет кривых позволяет избавиться от недостатков оператор-зависимых методов. Ориентиром для компьютерного выявления пульсовой волны ВЧД является либо комплекс QRS на ЭКГ, либо пульсовая волна артериального давления. Кластерный анализ может быть использован для анализа морфологии пульсовой волны ВЧД и волны артериального давления\* в условиях мультимодального мониторинга. Группа ученых из Кембриджа в своих работах отдает предпочтение сопоставлению ВЧД и волны артериального давления (M Czosnyka). Высокая скорость компьютерного кластерного анализа ВЧД открывает возможности проводить данный мониторинг прикроватно в режиме реального времени.

Кластерный анализ позволяет идентифицировать главные морфологические характеристики пульсовой волны ВЧД. Каждый из трех пиков пульсовой волны ВЧД имеет собственное физиологическое значение, но наличие и амплитуда пика  $P_2$  обладает наибольшим значением. Одновременно с повышением ВЧД растет амплитуда  $P_2$  [9]. Рост пика  $P_2$  указывает на снижение внутричерепного комплайнса [8; 10; 11]. На рисунке III-10 (2) видно увеличение амплитуды пика  $P_2$  и исчезновение  $P_1$  и  $P_3$  во время максимального повышения ВЧД (кластеры  $t_4$ ,  $t_5$ ). Эти результаты согласуются с работами где утверждается, что быстрое увеличение пика  $P_2$  говорит о снижении внутричерепного комплайнса [8; 10; 11]. Латентность – это временной интервал от момента систолы до формирования пика. Чем плотнее мозг (чем меньше комплайнс), тем быстрее распространяется волна, тем меньше латентность. Метод



кластерного анализа ВЧД показывает высокую точность в распознавании морфологической структуры пульсовой волны ВЧД.

Морфологический анализ волны ВЧД уже сегодня позволяет выполнять мониторинг внутричерепного комплайнса и дает прогностическую информацию об увеличении размеров желудочков [3], нарастании интракраниальных проблем [2] и развитии церебрального вазоспазма [12].

В отличие от других методов математического анализа динамики ВЧД, использующих обширные библиотеки вариантов кривых, метод кластерного анализа является самообучающейся программой, учитывающей индивидуальные особенности пациента.

---

\* На основе математического анализа пульсовой волны АД построены методы непрерывного мониторинга сердечного выброса.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

---

1. [https://ru.wikipedia.org/wiki/Кластерный анализ](https://ru.wikipedia.org/wiki/Кластерный_анализ)
2. **Hu X, Xu P, Scalzo F, Vespa P, Bergsneider M.** Morphological clustering and analysis of continuous intracranial pressure. *IEEE Trans Biomed Eng.* 2009 Mar;56(3):696-705. doi: 10.1109/TBME.2008.2008636. Epub 2008 Nov 7.
3. **Hu X, Xu P, Lee DJ, Paul V, Bergsneider M.** Morphological changes of intracranial pressure pulses are correlated with acute dilatation of ventricles. *Acta Neurochir Suppl.* 2008;102:131-6.
4. **Kasprowicz M, Asgari S, Bergsneider M, Czosnyka M, Hamilton R, Hu X.** Pattern recognition of overnight intracranial pressure slow waves using morphological features of intracranial pressure pulse. *J Neurosci Methods.* 2010 Jul 15; 190(2):310-8. doi: 10.1016/j.jneumeth.2010.05.015. Epub 2010 May 26.
5. **Kasprowicz M, Bergsneider M, Czosnyka M, Hu X.** Association between ICP pulse waveform morphology and ICP B waves. *Acta Neurochir Suppl.* 2012;114:29-34. doi: 10.1007/978-3-7091-0956-4-6.
6. **Lee HJ, Jeong EJ, Kim H, Czosnyka M, Kim DJ.** Morphological Feature Extraction From a Continuous Intracranial Pressure Pulse via a Peak Clustering Algorithm. *IEEE Trans Biomed Eng.* 2016 Oct; 63(10):2169-76. doi: 10.1109/TBME.2015.2512278. Epub 2015 Dec 24.
7. **Arroyo-Palacios J, Rudz M, Fidler R, Smith W, Ko N, Park S, Bai Y, Hu X** Characterization of Shape Differences Among ICP Pulses Predicts Outcome of External Ventricular Drainage Weaning Trial. *Neurocrit Care.* 2016 Dec;25(3):424-433.
8. **C. J. Kirkness, et al.,** «Intracranial pressure waveform analysis: clinical and research implications.» *J. Neurosci. Nurs.*, vol. 32, pp. 271-277, 2000.
9. **D. Novák, et al.,** Clustering of Intracranial Pressure Using Hidden Markov Models. Presented at 17th EMCSR, Vienna, 2004.
10. **A. Di Ieva, et al.,** «Analysis of Intracranial Pressure Past, Present, and Future». *The Neuroscientist*, pp. 592-603, 2013.
11. **N. Ross and C. Eynon,** «Intracranial pressure monitoring», *Curr. Anaesth. Crit. Care.*, vol. 16, pp. 255-261, 2005.
12. **E. R. Cardoso, et al.,** «Effect of subarachnoid hemorrhage on intracranial pulse waves in cats.» *J. Neurosurg.*, vol. 69, pp. 712-718, 1988.

# Часть четвертая IV

Ауторегуляция мозгового кровотока.

Методы исследования кровотока.

Миогенная ауторегуляция кровотока.

Каскад Рознера.  $\text{CO}_2$  -регуляция.

Нейрогенная регуляция кровотока

## **IV-0 Зачем нужны знания о состоянии ауторегуляции мозгового кровотока?**

Ауторегуляция мозгового кровотока (АМК) позволяет нам кувыркаться, быстро ложиться, вставать, стоять на голове, поднимать тяжести и быстро думать. Когда ауторегуляция мозгового кровотока сохранна, о ней беспокоиться не нужно. Но у пациента с повреждением мозга при подборе оптимального церебрального перфузионного давления необходимо учитывать степень нарушения АМК. Знания о выраженности нарушений ауторегуляции играют важную роль при принятии решения о декомпрессивной трепанации, вентрикулярном дренировании, гипотермии, лечебном наркозе и других лечебных опциях. При сохранной АМК эффективен лечебный ЦПД-протокол, а при выключении АМК лучше следовать ВЧД-протоколу. Тяжесть нарушений АМК является важным прогностическим критерием при повреждении мозга. Восстановление ауторегуляции мозгового кровотока у пациента говорит об успешности проводимого лечения.

## IV-1 Мозговой кровоток – общее представление

**При остановке кровообращения первым погибает мозг**

Мозг – это самый зависимый от непрерывного кровоснабжения орган. Если прерывается кровоснабжение, то немедленно развивается нарушение работы мозга. Уже за несколько минут возникают необратимые повреждения клеток. Кровоснабжение головного мозга определяется энергетическими потребностями и эти потребности огромны. Мозг составляет всего 2% массы тела, но забирает 20% кислорода и 20% минутного объёма кровообращения. Мозг потребляет глюкозу в количестве 31 mmol/100g/min. Для аэробного гликолиза мозгу необходим кислород в количестве 160 mmol/100g/min. Для обеспечения работы мозга в среднем требуется кровоток 50–60 mL/100g/min. При активации работы в сером веществе кровоток достигает 80 mL/100g/min. У мозга маленькие собственные запасы энергии, и при остановке кровотока их хватает для выживания на несколько минут, а после этого начинается гибель нейронов. Снижение мозгового кровотока до 30–40 mL/100g/min проявляется угнетением активности на ЭЭГ. Снижение мозгового кровотока до 20–30 mL/100g/min активизирует анаэробный метаболизм. Снижение мозгового кровотока до 18–20 mL/100g/min проявляется дефицитом АТФ, при этом развивается коматозное состояние. Снижение мозгового кровотока до 10 mL/100g/min приводит к гибели нейронов.

Для того, чтобы обеспечивать нормальную работу мозга организм управляет локальным кровотоком используя принцип «необходимого и достаточного». Оптимальный кровоток находится между гиперемией и недостаточностью кровообращения. В главе II-5 мы обсудили церебральное перфузионное давление (ЦПД). ЦПД – это разница между средним артериальным (САД) и средним внутричерепным давлениями (ВЧД):  $ЦПД = САД - ВЧД$

и измеряется в миллиметрах ртутного столба (mmHg). В соответствии с законом Ома перфузия мозга, или объемный мозговой кровоток, описывается формулой:

$$CBF = CPP / CVR$$

где CBF – объемный кровоток, CPP – церебральное перфузионное давление, CVR – сопротивление церебральных сосудов. Таким образом, объемный кровоток зависит от церебрального перфузионного давления и сопротивления церебральных сосудов. В норме у здорового человека адекватный мозговой кровоток обеспечивается за счет ауторегуляции тонуса сосудов.

**Мозговой кровоток регулируется просветом артериол**

Именно просвет сосудов определяет изменение сопротивления. В соответствии с законом Пуазеля сопротивление потоку зависит от вязкости, длины и просвета сосуда. Очевидно, что организм не может быстро менять вязкость крови и длину сосуда. Управление потоком крови осуществляется за счёт изменения просвета сосуда. Просвет (диаметр) определяется тонусом гладкомышечной оболочки сосуда. Ауторегуляция тонуса мозговых сосудов включает в себя миогенный, гуморальный, метаболический, нейрогенный и эндотелиальный компоненты.

Сложность управления мозговым кровотоком в том, что череп – это ригидное образование и не может расширяться. Интракраниальное пространство не может увеличить свой объём, когда нужно увеличить просвет сосудов и приток крови. Как гласит доктрина Монро-Келли подробно описанная в главе II-1:

**Суммарный объем внутричерепных компонентов – константа**

Поэтому увеличение кровенаполнения мозговых сосудов сопровождается вытеснением ликвора из полости черепа и, как минимум, транзиторными повышениями внутричерепного давления.

## IV-2 Особенности сосудистой системы мозга

Все четыре артерии, ответственные за кровоснабжение мозга, войдя в полость черепа анастомозируют между собой, образуя единую распределительную систему. Эта система анастомозов называется «Виллизиев круг». В отличие от большинства органов, где каждая область имеет индивидуальное кровоснабжение, мозг обладает обобщенным ресурсом кровоснабжения.

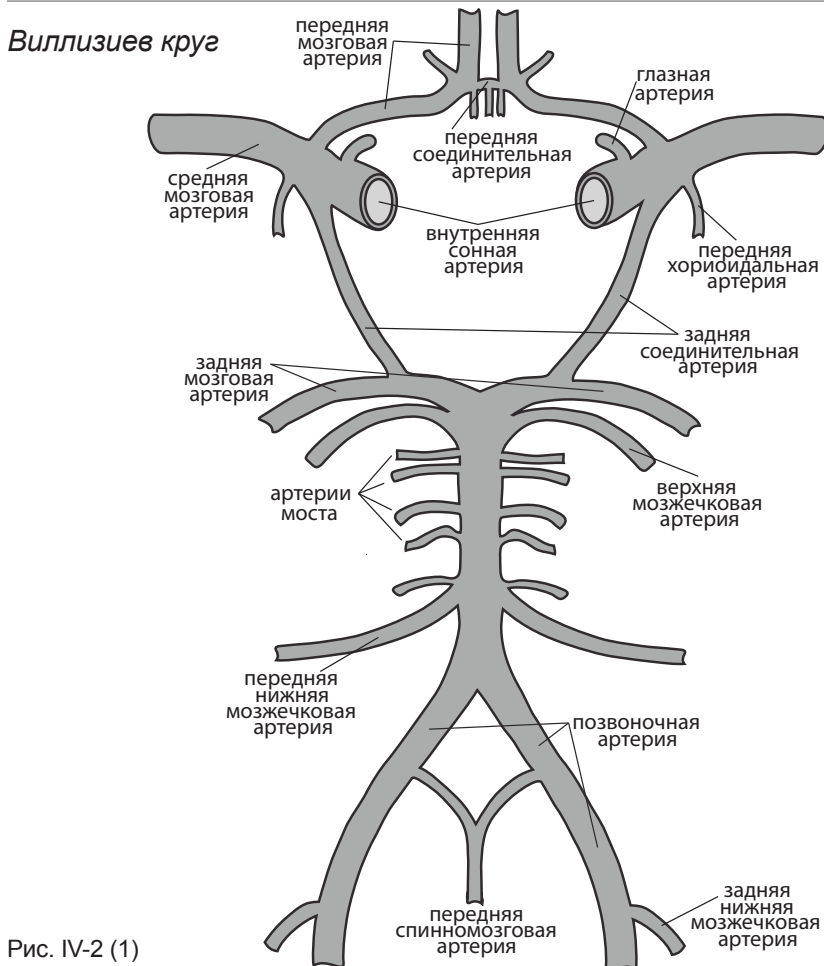
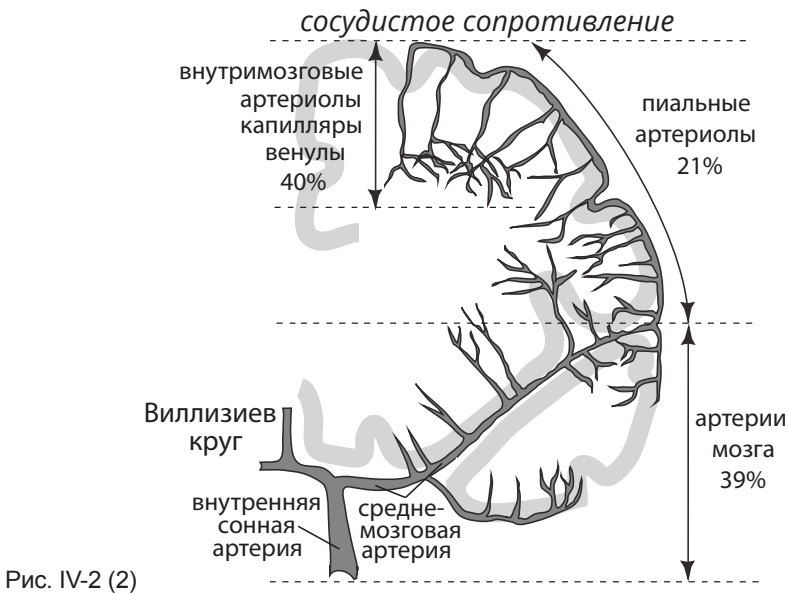


Рис. IV-2 (1)

Данный вариант сосудистой сети позволяет кровоснабжать интенсивно работающие зоны мозга за счет нескольких артерий одновременно. В системе Виллизиева круга происходит выравнивание давления и распределение кровотока к зонам мозга «по потребностям». Такая система кровоснабжения нередко позволяет избежать ишемического повреждения участков мозга даже при выключении одной из четырех артерий, снабжающих мозг кровью.



Другой важной особенностью кровоснабжения мозга является то, как распределяется сосудистое сопротивление, управляющее локальным кровотоком. В главе III-1 мы представили схему того, как меняется сосудистое сопротивление в большинстве органов. Там основными сосудами сопротивления являются артериолы и мелкие артерии. В сосудах мозга сопротивление и, соответственно управление локальным кровотоком распределяется более равномерно и на относительно крупные артерии приходится 39% сосудистого сопротивления, 21% берут на себя пиальные артерии, а внутримозговые артериолы и капилляры создают 40% от общего сопротивления мозговому кровотоку [1; 2].



Рис. IV-2 (3)

Особенностью венозного оттока от мозга является наличие неспадающих венозных коллекторов – синусов. Важно, что когда голова находится выше тела, давление в венозных синусах отрицательное.

Можно сказать, что венозная система активно откачивает кровь из черепа. Данные особенности венозного оттока позволяют понять, почему при коррекции внутричерепной гипертензии эффективным оказывается придание голове возвышенного положения. В норме весь венозный отток от мозга происходит по двум внутренним яремным венам, что позволяет проводить оценку глобального мозгового кровотока. В главе I-10 и III-3 мы обсуждали то, как сосуды проходят в толще мозговой ткани. Вокруг каждого кровеносного сосуда мозга есть периваскулярное пространство или пространство Вирхова-Робина. Это пространство играет роль дренажной системы. Сюда выходит ликвор из ткани мозга и вдоль сосудов движется из глубины мозга наружу, к субарахноидальным пространствам. Сосуды подвешены в периваскулярных пространствах на соединительнотканых «растяжках», как трубы в тоннелях подземных коммуникаций. Для неповреждённого мозга свободная пульсация сосудов является естественным состоянием.



При этом энергия пульсирующих сосудов расходуется на проталкивание ликвора к субарахноидальным пространствам. Периваскулярное пространство вокруг сосудов позволяет им расширять или сужать свой просвет без непосредственного воздействия на ткань мозга. Постоянство заполнения внутричерепного объема обеспечивается за счет непрерывной продукции и всасывания ликвора. В задней трети верхнего сагиттального синуса находятся Пахионовы грануляции. Это образования засасывающие ликвор из субарахноидального пространства в венозную систему.

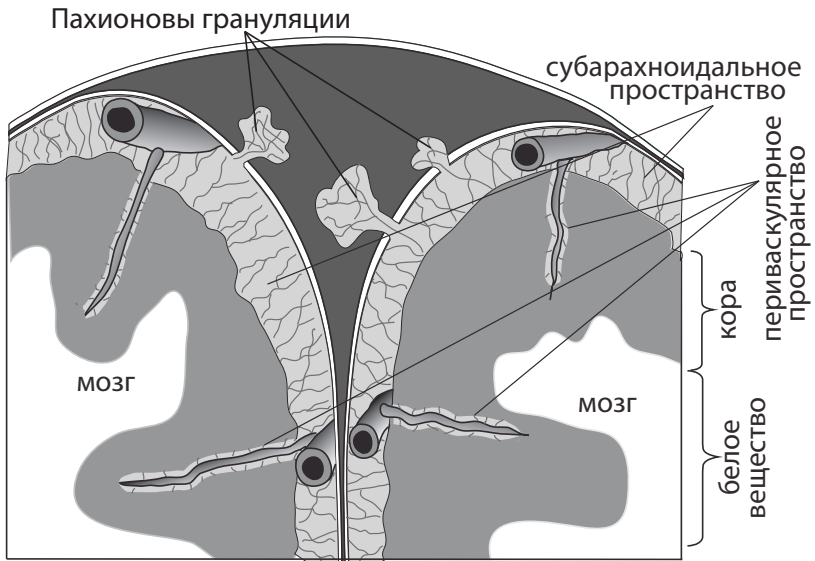


Рис. IV-2 (4)

В целом, система сосудов мозга организована таким образом, что большинство участков мозга может кровоснабжаться из нескольких источников. Благодаря коллатералям и соединительным артериям Виллизиева круга кровотока может осуществляться для каждого участка по нескольким путям. Важно, что в любом случае кровотока для любого участка мозга регулируется индивидуально. Регуляция кровотока осуществляется изменением диаметра сосудов. Просветы сосудов зависят от тонуса их гладкой

мускулатуры. Механизмы управления тонусом сосудов мозга делят на общие (глобальные) и локальные. Локальные механизмы отвечают на метаболические потребности и зависят от активности данного участка мозга. Глобальные механизмы регуляции отвечают на величину ЦПД, напряжение  $O_2$  и  $CO_2$  в крови и симпатическую активность. Следует помнить, что локальный и регионарный кровоток зависит от локальных концентраций  $O_2$  и  $CO_2$ .

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

---

1. **De Silva TM, Faraci FM.** Microvascular Dysfunction and Cognitive Impairment. *Cell Mol Neurobiol.* 2016; 36:241–258. DOI: 10.1007/s10571-015-0308-1 [PubMed: 26988697]
2. **Stromberg DD, Fox JR.** Pressures in the pial arterial microcirculation of the cat during changes in systemic arterial blood pressure. *Circ Res.* 1972; 31:229–239. [PubMed: 5049738]

## IV-3 Методы исследования мозгового кровотока

### *Методы разведения индикатора*

В основе этих методов лежит принцип Фика. Методы отслеживают прохождение, распределение (разведение) и диффузию индикатора, накопление и/или выведение индикатора из ткани. Далее по скорости изменения концентрации индикатора рассчитывается кровоток.

### **Метод Кети-Шмидта**

Метод Кети-Шмидта (S. Kety и C. Schmidt) разработан в 1944 году. Метод использует принцип Фика для количественной оценки мозгового кровотока в целом в мл на 100 г вещества мозга в минуту. В литературе широко используется термин «глобальный мозговой кровоток». Для этого метода в качестве маркера выбрана закись азота ( $N_2O$ ) как вещество, которое легко проходит через гемато-энцефалический барьер, равномерно распределяется в ткани мозга и не метаболизируется. Метод заключается в ингаляции  $N_2O$  с одновременными дискретными измерениями концентрации  $N_2O$  в артериальной крови и венозной крови, оттекающей от мозга. Для исследования используют дыхательную смесь, содержащую 10–15 объёмных процентов  $N_2O$ . Измерения проводят методом одновременного взятия 6–8 проб крови из артерии и луковички яремной вены и определения концентрации  $N_2O$  в каждой пробе. Первая пара проб берется сразу после начала ингаляции, а последняя на десятой минуте исследования. После 10–15 минут концентрации  $N_2O$  в артерии и в вене выравниваются. На основе полученных данных на одном графике строятся две кривых изменения концентрации  $N_2O$  в артериальной и венозной крови. Очевидно, что насыщение артериальной крови происходит быстрее чем венозной. При прохождении крови по капиллярам  $N_2O$  диффундирует в ткань мозга, поэтому вначале исследования концентрации  $N_2O$  венозной крови ниже чем в артериальной.

Выравнивание концентраций  $N_2O$  в артериальной и венозной крови наступает после того как произойдет насыщение вещества мозга  $N_2O$ , тогда кривые сливаются. Площадь между кривыми имеет обратную корреляцию с объёмным кровотоком. Чем меньше площадь между кривыми, тем быстрее происходит насыщение, тем интенсивнее мозговой кровоток.

После внедрения в 1945 году метод Кети-Шмидта быстро стал стандартным подходом для количественных измерений глобального СВФ. Однако его применение является инвазивным и громоздким, требующим вдыхания закиси азота, пункции или катетеризации сонной или бедренной артерии, луковичи яремной вены и точных измерений концентраций  $N_2O$  в образцах крови. Кроме того, он опирается на некоторые предположения, которые не всегда могут быть точными (яремная венозная кровь, представляющая венозный отток от мозга, достижение устойчивого состояния насыщения мозга  $N_2O$  в течение 10–15 минут и т. д.). Наконец, метод Кети-Шмидта допускает только глобальные измерения мозгового кровотока, но в ряде клинических ситуаций важна информация о региональных измерениях мозгового кровотока. Одной из важных модификаций метода, является измерение мозгового кровотока путем мониторинга вымывания  $^{133}Xe$  или  $^{85}Kr$  с помощью внешних сцинтилляционных детекторов после введения газа во внутреннюю сонную артерию. Таким образом, были разработаны все методы региональных измерений мозгового кровотока.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

---

1. **Kety S.S. and Schmidt C.F.** The determination of cerebral blood flow in man by the use of nitrous oxide in low concentrations. *Am J Physiol* 143: 53–66, 1945.
2. **Traystman R. J.**, "The paper that completely altered our thinking about cerebral blood flow measurements," *J. Appl. Physiol.* 97, 1601–1602 (2004). 10.1152/classicessays.00023.2004

## Яремная термодилуция

В качестве альтернативы внутрисосудистым индикаторам, которые диффундируют в мозг, можно выполнить прямое измерение кровотока во внутренней яремной вене методом термодилуции. Для этого вводят холодный физиологический раствор (индикатор), который, смешиваясь с кровью меняет её температуру. Для измерения нужен специальный катетер, имеющий два термодатчика (термистора). Один термистор находится внутри катетера и регистрирует температуру раствора-индикатора, второй термистор находится на наружной поверхности катетера и регистрирует температуру крови. Перед началом исследования регистрируют исходную температуру крови. Для расчетов кровотока по данному сосуду используется исходная температура крови, температура смешанной крови, скорость потока индикатора и его температура. Этот метод позволяет проводить непрерывные или повторные измерения (в случаях непрерывной инфузии или введения холодного болюса соответственно). Этот метод не требует пункции или катетеризации артерий (требуется катетеризация яремной вены), он обеспечивает только локальное измерение яремного венозного кровотока в (мл/мин). Для получения представления о глобальном мозговом кровотоке полученный результат умножают на два. Следует учитывать, что у некоторых пациентов отток крови по яремным венам может различаться. Результаты измерения мозгового кровотока методом яремной термодилуции были подтверждены сравнением с измерениями по методу Кети-Шмидта. Если при яремной термодилуции мозговой кровоток измеряют непрерывно, то требуется постоянное введение индикатора. Поэтому способность пациента справляться с нагрузкой жидкостью ограничивает продолжительность мониторинга потока.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

---

1. Wilson E. M. and Halsey J. H., "Bilateral jugular venous blood flow by thermal dilution", *Stroke* 1, 348–355 (1970).
2. Mélot C. et al, "Estimation of cerebral blood flow at bedside by continuous jugular thermodilution," *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 16, 1263–1270 (1996).

### **Методы компьютерной томографии с использованием контрастных индикаторов**

Компьютерная томография (КТ) – метод неразрушающего послойного исследования внутреннего строения предмета был предложен в 1972 году Годффри Хаунсфилдом и Алланом Кормаком, удостоенными за эту разработку Нобелевской премии. Метод основан на измерении и сложной компьютерной обработке разности ослабления рентгеновского излучения различными по плотности тканями. Концептуально та же идея компьютерной обработки сигналов лежит и в основе магнитно-резонансной компьютерной томографии (МРТ). Врач получает в результате исследования серию изображений срезов исследуемого органа. Совершенствование методов компьютерной обработки позволило на основе срезов воспроизводить пространственную (3-D) реконструкцию исследуемых органов. Использование контрастных индикаторов, способных накапливаться в определенных тканях и отличающихся по своим свойствам от исследуемого объекта повысило возможности и точность КТ-исследований, в том числе и для исследований мозгового кровотока.

### **Компьютерная томография с ксеноном**

Компьютерная томография с ксеноном (Xenon-CT) использует вдыхание газовой смеси, содержащей 28% (в более ранних исследованиях 30–35%) нерадиоактивного ксенона ( $^{131}\text{Xe}$ ) и кислорода. Газ ксенон рентгеноконтрастен, хорошо растворим в липидах и хорошо проходит через гемато-энцефалический барьер (ГЭБ). Уравнение Кети-Шмидта (принцип Фика) применяется для расчета регионального и глобального МК. Xenon-CT используется для исследования регионарного кровотока в коре головного мозга, а также используется для решения клинических задач, связанных с лечением гемодинамических нарушений, артериального давления и искусственной вентиляции легких. Кровоток оценивается в абсолютных значениях мл на 100г ткани в минуту. В настоящее время существуют методики, позволяющие выполнять Xenon-CT прикроватно с помощью мобильного компьютерного томографа. Негативной стороной данного метода является необходимость использования рентгеновского излучения.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

---

1. **Johnson U, Engquist H, Howells T, Nilsson P, Ronne-Engström E, Lewén A, Rostami E, Enblad P.** Bedside Xenon-CT Shows Lower CBF in SAH Patients with Impaired CBF Pressure Autoregulation as Defined by Pressure Reactivity Index (PRx). *Neurocrit Care.* 2016 Aug;25(1):47-55. doi: 10.1007/s12028-016-0240-3.
2. **Engquist H, Rostami E, Enblad P.** Temporal Dynamics of Cerebral Blood Flow During the Acute Course of Severe Subarachnoid Hemorrhage Studied by Bedside Xenon-Enhanced CT. *Neurocrit Care.* 2019 Apr;30(2):280-290. doi: 10.1007/s12028-019-00675-x.

### Перфузионная компьютерная томография (КТ-перфузия)

При перфузионной компьютерной томографии (КТ-перфузии) вначале получают нативный (неусиленный) КТ-снимок, а затем снимок с инфузией йодированного контраста. Сопоставление КТ-снимков до и после введения контрастного вещества позволяет вычленять изменения, которые связаны с прохождением контраста по сосудам мозга. Кровоток оценивается в абсолютных значениях, мл на 100 г ткани в минуту или в относительных значениях (например в процентах).

Негативной стороной данного метода является необходимость использования рентгеновского излучения и йод-содержащих контрастных веществ.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

---

1. **Axel L** (1980). «Cerebral blood flow determination by rapid-sequence computed tomography: theoretical analysis». *Radiology.* 137 (3): 679–86. doi:10.1148/radiology.137.3.7003648. PMID 7003648.
2. **Miles KA, Hayball M, Dixon AK** (1991). «Colour perfusion imaging: a new application of computed tomography». *Lancet.* 337 (8742): 643–5. PMID 1671994.
3. **Koenig M, Klotz E, Luka B, Venderink DJ, Spittler JF, Heuser L** (1998). «Perfusion CT of the brain: diagnostic approach for early detection of ischemic stroke». *Radiology.* 209 (1): 85–93. doi:10.1148/radiology.209.1.9769817. PMID 9769817.
4. **Konstas AA, Goldmakher GV, Lee TY, Lev MH** (2009). «Theoretic basis and technical implementations of CT perfusion in acute ischemic stroke, part 2: technical implementations». *AJNR Am J Neuroradiol.* 30 (5): 885–92. doi:10.3174/ajnr.A1492. PMID 19299489.

### **Перфузионно-взвешенная МРТ (PW-MRI; PWI; DSC-MRI)**

Наиболее распространенным методом измерения параметров перфузии с помощью МРТ, является МРТ с взвешенной перфузией или перфузионно-взвешенная МРТ (perfusion-weighted MRI; PW-MRI; PWI). Другое название этого метода DSC-MRI. DSC – это контрастность по магнитной восприимчивости ткани (dynamic susceptibility contrast). В данном исследовании используются контрастные вещества на основе гадолиния. (Гадолиний – Gadolinium, Gd – химический элемент III группы периодической системы Менделеева, атомный номер – 64, атомная масса – 157,25. Относится к лантаноидам.) Преимуществами PW-MRI перед рентгеновской КТ-перфузией является отсутствие рентгеновского излучения и то, что в качестве контрастного вещества используется гадолиний, у которого меньше противопоказаний, чем у йод-содержащих контрастов. К недостаткам относят относительную дороговизну.

### **Магнитно-резонансная бесконтрастная ASL-перфузия; Arterial spin labeling magnetic resonance imaging (ASL-MRI)**

Для того, чтобы понять, как это работает, нужно объяснить, что такое «spin labeling». Одним из свойств электронов и протонов является спин (spin). В научных терминах это звучит так: «Спин – собственный момент импульса элементарных частиц, имеющий квантовую природу и не связанный с перемещением частицы как целого. Вектор спина характеризует ориентацию частицы в квантовой механике». На упрощенно-бытовом уровне, спин указывает в какую сторону ориентирован вектор вращения элементарной частицы (электроны и протоны). Если околоядерная орбита заполнена, то на ней два электрона с противоположными спинами (принцип Паули). Если на орбите один электрон (валентный электрон), вектор его спина может быть направлен в любую сторону. Здесь работает случайное распределение. Точно так же распределены спины протонов в ядре (в среднем поровну). Воздействие магнитного поля может приводить к переориентации спинов некоторых протонов и валентных электронов. Происходит «намагничивание». Слово «label» означает ярлык, этикетка, метка.



Соответственно «spin labeling» – это превращение артериальной крови в контрастное вещество для МРТ-исследования путем воздействия магнитным полем на область шеи пациента.

ASL основан на принципе магнитного мечения протонов артериальной крови до их попадания в интересующую ткань. В результате вода, входящая в состав крови, выступает в качестве естественного эндогенного индикатора-контраста для оценки перфузии тканей. Метка создается путем применения радиочастотных импульсов для инвертирования объемной намагниченности протонов крови.

В ходе исследования выполняют исходное МРТ сканирование и МРТ сканирование с ASL-контрастированием. При компьютерной обработке результатов исследования получают данные о мозговом кровотоке в виде послойных срезов, как и при других КТ исследованиях. Преимуществом ASL-контрастирования является неинвазивность и отсутствие потребности в экзогенном контрастировании.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

---

1. **Williams D. S. et al.**, "Magnetic resonance imaging of perfusion using spin inversion of arterial water," *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 89, 212–216 (1992).
2. **Detre J. A. and Alsop D. C.**, "Perfusion magnetic resonance imaging with continuous arterial spin labeling: methods and clinical applications in the central nervous system," *Eur. J. Rad.* 30, 115–124 (1999).
3. **Golay X., Hendrikse J., and Lim T. C. C.**, "Perfusion imaging using arterial spin labeling," *Top. Magn. Reson. Imaging* 15, 10–27 (2004).
4. **Haller S, Zaharchuk G, Thomas DL, Lovblad KO, Barkhof F, Golay X.** Arterial Spin Labeling Perfusion of the Brain: Emerging Clinical Applications. *Radiology*. 2016 Nov;281(2):337-356.

## **Радиоизотопные методы**

Для выполнения этих исследований нужны специальные препараты имеющие в составе радиоактивные изотопы.

### **Радиоактивные фармацевтические препараты**

Радиоактивные фармацевтические препараты (РФП) (англ. radiopharmaceuticals) – фармацевтические препараты, в составе которых присутствует нестабильный изотоп, делающий эти препараты радиоактивными. Для диагностических целей применяются радиоизотопы, которые при введении в организм участвуют в исследуемых видах обмена веществ или изучаемой деятельности органов и систем, и при этом могут быть выявлены методами радиометрии. Такие радиоактивные препараты, по возможности, имеют короткий эффективный период полураспада и слабо поглощающееся в тканях излучение низкой энергии, что обуславливает незначительную лучевую нагрузку на организм обследуемого.

Производство РФП является дорогостоящим и сложным. Радиоизотопы, которые в малых количествах содержатся в радиофармацевтических препаратах, могут производиться путем облучения специальной мишени в ядерном исследовательском реакторе или в ускорителях элементарных частиц, таких как циклотроны.

### **Метод радиоизотопного исследования объемного кровотока**

Начнем с более старых методов, использующих неподвижные датчики. Общей чертой этих методов является то, что перед началом исследования датчик или датчики устанавливаются над зоной интереса и во время исследования своего положения не меняют. После фиксации датчиков вводится препарат-индикатор (чаще всего это  $^{133}\text{Xe}$  или  $^{85}\text{Kr}$ ) проводится исследование с последующей обработкой данных. Есть методики, которые используют разные типы датчиков: сцинтилляционные детекторы, счетчики Гейгера (Geiger–Müller), камера Anger или иные типы гамма-камер.

Если метод Кети-Шмидта для расчета кровотока использует скорость насыщения мозга индикатором, то методы радиоизотопного исследования объемного кровотока используют скорость вымывания индикатора.

Протицируем классиков (Линденбратен Л.Д., Лясс Ф.М. «Медицинская радиология» Рипол Классик, 1986): «Теоретической основой метода радиоизотопного исследования объемного кровотока стал описанный в 1870 году принцип Фика, согласно этому принципу количество индикатора, проникающего в ткань в единицу времени равно количеству индикатора, доставленного к органу притекающей кровью за вычетом количества унесённого венозной кровью.»

Во внутреннюю сонную артерию вводят путем пункции 2–3 мл изотонического раствора хлорида натрия с растворенным в нём изотопом ксенона ( $^{133}\text{Xe}$ ). Газ быстро переходит из артериальной крови в мозговую ткань, а из неё в венозную кровь. Поэтому непосредственно после инъекции, содержание  $^{133}\text{Xe}$  в мозговой ткани и оттекающий от неё венозной крови будет одинаковым, а в артериальной крови радионуклида уже не будет. Артериальная кровь будет вымывать препарат из мозговой ткани со скоростью, зависящий от количества крови перфузирующей данный участок мозга. Попав в малый круг кровообращения, газ почти полностью выделяется легкими с выдыхаемым воздухом. Регистрацию вымывания препарата из мозга производят на гамма-камере или используют от 4 до 32 и более детекторов, установленных над различными областями изучаемого полушария мозга. Коллимированные счётчики позволяют достоверно оценивать динамику кровотока в сравнительно небольших участках мозговой ткани (объёмом от 50 до 70 см<sup>3</sup>). Получаемые кривые имеют характерный вид. Они отличаются быстрым подъёмом (момент перфузии головного мозга изотоническим раствором хлорида натрия с растворенным в нём  $^{133}\text{Xe}$ ) с последующим постепенным снижением, отражающем процесс «вымывания»  $^{133}\text{Xe}$  из ткани мозга.

Если считать, что вымывание радиоактивного газа  $^{133}\text{Xe}$  происходит по экспоненциальному закону, то кровоток в ткани мозга вычисляется по формуле:

$$\text{МК} = \alpha * \lambda * 100 \text{ [мл*100 г ткани/мин]}$$

Где  $\alpha$  ( $\text{с}^{-1}$ ) – это показатель экспоненты,  $\lambda$  – это константа равновесия, отражающая характер перехода газа из крови в ткань.

Экспонента – это функция  $y=e^x$

Ввиду того, что описанный метод связан с пункцией внутренней сонной артерии, были разработаны методики, при которых диффундирующий  $^{133}\text{Xe}$  вводят в/в в виде изотонического раствора хлорида натрия с растворенным в нём  $^{133}\text{Xe}$  или ингаляционно в виде смеси  $^{133}\text{Xe}$  с воздухом.»

Можно лишь добавить, что, зная региональный кровоток для нескольких участков мозга, можно рассчитав среднее значение определить и глобальный кровоток. Существуют аналогичные методики исследования мозгового кровотока с использованием изотопа криптона ( $^{85}\text{Kr}$ ).

### ***КТ-эмиссионные методы***

Мы рассмотрим два радиоизотопных метода, в основе которых лежит принцип компьютерной томографии. Датчик, воспринимающий излучение проходит по тем же траекториям, как и в рентгеновском КТ. Совершает движение по окружности вокруг органа, делая «срезы» с заданным шагом, нарезает круги. В современных КТ может быть много датчиков, расположенных по кольцу. Принцип обработки полученных данных такой же как при рентгеновском КТ-исследовании. Врач получает результаты исследования в виде «срезов» органа где интенсивность кровотока или ишемии обозначается цветом или оттенком серого. Техническое отличие от рентгеновского КТ в том, что вместо просвечивания органа с помощью внешнего источника (рентгеновских лучей) сигнал получается за счет эмиссии (выхода, излучения) гамма-квантов, исходящих от радиоактивных изотопов, введенных пациенту при исследовании.

## Позитронно-эмиссионная томография

Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) обеспечивает количественное измерение перфузии и метаболизма головного мозга. Радиофармпрепараты (РФП) для данного исследования получают с помощью промышленных циклотронов. Вещество-индикатор (радионуклид) «обстреливается и накачивается» позитронами, которые на некоторое время удерживаются в ядрах атомов этого вещества. После «накачки» ядро радионуклида начинает излучать позитроны. Позитрон имеет такую же массу как электрон, но противоположный заряд. По отношению к электрону позитрон – это антивещество. При столкновении позитрона с электроном происходит реакция аннигиляции. В этот момент выделяются два гамма-кванта (два фотона), которые разлетаются по одной оси в противоположные стороны. Синонимом ПЭТ является «двух-фотонная эмиссионная томография». Излучающие позитрон радионуклиды используются либо после включения в химические соединения (например,  $C^{15}O$ ,  $C^{15}O_2$  и  $H_2^{15}O$ ), либо в качестве молекулярных индикаторов (например,  $^{15}O_2$ ). После внутривенного введения или ингаляции изотопный индикатор распределяется в тканях в соответствии с физиологическими свойствами, и концентрация радиоактивного индикатора измеряется локально. Радиоизотопы, которые производятся циклотроном, имеют короткий период полураспада и должны использоваться без задержки. Радиоизотоп  $O^{15}$  используется для измерения мозгового кровотока и фракции экстракции кислорода, а  $F^{19}$  дезоксиглюкоза (ФДГ) используется для оценки регионального метаболизма глюкозы в мозге. ФДГ является аналогом глюкозы в организме. Он быстро проходит через гематоэнцефалический барьер и попадает в клетки мозга. Поскольку ФДГ не подвергается дальнейшему метаболизму, его можно визуализировать для получения метаболических карт с помощью ПЭТ. Данные ПЭТ обычно сопоставляют с КТ или магнитно-резонансной томографией (МРТ) для получения анатомических взаимосвязей.

С помощью ПЭТ определяют регионарный объемный мозговой кровоток в различных отделах головного мозга. ПЭТ неприменима у кровати больного и требует транспортировки пациента

в отделение томографии. Возможности использования ПЭТ ограничиваются также дороговизной таких томографов и необходимостью размещения их вблизи циклотрона для производства препаратов, содержащих быстро распадающиеся изотопы.

### **Однофотонная эмиссионная компьютерная томография**

Однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) называется так потому, что в отличие от ПЭТ в ней используются радиофармпрепараты, которые испускают по одному гамма-кванту (фотону). Наиболее часто используется изотоп технеция ( $^{99m}\text{Tc}$ ), есть установки использующие изотопы ксенона ( $^{133}\text{Xe}$ ). Принципы работы томографа ОФЭКТ, обработки данных и представления результатов такие же, как и у ПЭТ.  $^{99m}\text{Tc}$  проходит через гематоэнцефалический барьер и накапливается в ткани мозга пропорционально кровотоку. ОФЭКТ – это метод полуквантового измерения МК, основанный на расчете коэффициентов поглощения индикатора и оценке относительного регионального распределения мозгового кровотока в мозге.

### **Генераторы технеция-99m**

Изомер  $^{99m}\text{Tc}$  имеет период полураспада всего 6 часов, успеть синтезировать и доставить в больницу к пациенту препарат с изомером крайне сложно. Чтобы облегчить применение, разработан способ получения препарата с изотопом  $^{99m}\text{Tc}$  прямо в больнице. Делается это с помощью генератора изомера технеция, который представляет собой чемоданчик с оболочкой, защищающей персонал от ионизирующего излучения. В чемоданчике находится капсула с изотопом молибдена ( $^{99}\text{Mo}$ ). Молибден ( $^{99}\text{Mo}$ ) имеет период полураспада 66 часов, что позволяет оперативно доставить генератор в больницу. В генераторе  $^{99}\text{Mo}$  непрерывно распадается, образуя технеций ( $^{99m}\text{Tc}$ ). Когда необходим препарат, специалист прокачивает через капсулу специальный реагент, который растворяет наработанный  $^{99m}\text{Tc}$ , но не реагирует с еще оставшимся молибденом. Полученный раствор проверяют на активность и необходимую дозу вводят пациенту.

## **Функциональная магнитно-резонансная томография**

Функциональная магнитно-резонансная томография, функциональная МРТ или фМРТ (англ. Functional magnetic resonance imaging) – это вариант МРТ, проводимый с целью выявления и сравнения активности разных участков мозга во время различной деятельности (умственной работы и физической активности). В основе метода лежит феномен нейрогенной ауторегуляции мозгового кровотока. Активно работающие участки мозга усиленно кровоснабжаются. Физической основой метода является то, что магнитные свойства крови зависят от насыщения гемоглобина кислородом. По-английски это называется «blood-oxygen-level dependent (BOLD) contrast». Данный метод исследования не даёт информации об абсолютных значениях мозгового кровотока, но позволяет получать сравнительные карты активности разных участков мозга по интенсивности кровотока.

## ***Исследование локального кровотока***

### **Термодиффузионный метод оценки локального кровотока**

Термодиффузионная флоуметрия (Thermal diffusion flowmetry; TDF), иначе называемая методом теплового клиренса (heat or thermal clearance method), локально измеряет МК в коре головного мозга или в белом веществе [1]. Для этого метода используется специальный датчик, погружаемый в ткани мозга. Датчик TDF имеет два термистора – пассивный, который измеряет температуру мозга (нейтральная пластина), и активный, который поддерживает несколько более высокую температуру (нагреваемая пластина). Расстояние между термисторами 2 мм. Принципиальная схема зонда TDF представлена в работе [2]. Существуют аналогичные термодатчики, совмещенные с паренхиматозными датчиками ВЧД. Участок мозга, в котором исследуется кровоток составляет около 20–30 мм<sup>3</sup> вокруг датчика [3]. TDF обеспечивает непрерывный и инвазивный мониторинг локального МК у постели больного. TDF измеряет теплопроводность и конвективные эффекты в мозге, которые напрямую связаны с кровотоком в исследуемом участке мозговой ткани. Тепло распространяется от нагретой пластины

за счет теплопроводности мозговой ткани и конвекции. Эти два компонента теплопередачи должны быть разделены, чтобы вычислить МК как абсолютное значение. Vajkoczy et al [4] определили проводящие свойства ткани, окружающей зонд, которые считаются постоянными, исходя из начальной скорости распространения тепла. Подробно тепловая модель описана в работе [5]. В целях безопасности TDF не применяется, если у пациента высокая температура, чтобы избежать перегрева мозговой ткани. Размещение датчика рядом с большими сосудами нарушает качество измерений [1]. Если датчик установлен неправильно или смещается, теплопроводные свойства мозговой ткани нельзя считать постоянными и в этом случае измерения кровотока некорректны. В работе [7] для оценки ауторегуляции мозгового кровотока после ЧМТ использовался TDF. Другими примерами использования TDF являются прогнозирование результатов лечения пациентов после ЧМТ и выявление спазма сосудов у пациентов с САК [1].

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

---

1. **Le Roux P.**, "Invasive neurological and multimodality monitoring in the neuroICU," in Textbook of Neurointensive Care, A. J. Layon, A. Gabrielli, and W. A. Friedman, Eds., pp. 127–145, Springer, London (2013).
2. **Martin G. T. and Bowman H. F.**, "Validation of real-time continuous perfusion measurement," Med. Biol. Eng. Comput. 38, 319–325 (2000).
3. **Bhatia A. and Gupta A. K.**, "Neuromonitoring in the intensive care unit. I. Intracranial pressure and cerebral blood flow monitoring," Intensive Care Med. 33(7), 1263–1271 (2007).
4. **Vajkoczy P. et al.**, "Continuous monitoring of regional cerebral blood flow: experimental and clinical validation of a novel thermal diffusion microprobe," J. Neurosurg. 93, 265–274 (2000).
5. **Valvano J. W., Allen J. T., and Bowman H. F.**, "The simultaneous measurement of thermal conductivity, thermal diffusivity, and perfusion in small volumes of tissue," J. Biomech. Eng. 106(3), 192–197 (1984).
6. **Seubert C. N., Cibula J. E., and Mahla M. E.**, "Noninvasive monitoring in the neurointensive care unit: EEG, oximetry, TCD," in Textbook of Neurointensive Care, A. J. Layon, A. Gabrielli, and W. A. Friedman, Eds., pp. 109–126, Springer, London (2013).
7. **Rosenthal G. et al.**, "Incorporating a parenchymal thermal diffusion cerebral blood flow probe in bedside assessment of cerebral autoregulation and vasoreactivity in patients with severe traumatic brain injury," J. Neurosurg. 114(1), 62–70 (2011).



## **Ультразвуковые методы исследования кровотока (локального)**

### **Транскраниальная доплерография (ТКДГ)**

Кристиан Андреас Допплер теоретически обосновал зависимость частоты звуковых и световых колебаний, воспринимаемых наблюдателем, от *скорости* и направления движения источника волн и наблюдателя относительно друг друга. Это явление впоследствии было названо его именем – эффектом Допплера. Мы намеренно выделили слово *скорость*.

Транскраниальная доплерография (ТКДГ) – это неинвазивный метод измерения линейной скорости кровотока (ЛСК) по сосудам шеи и головного мозга. ТКДГ работает за счет изменения частоты ультразвуковой волны при отражении от движущихся форменных элементов крови.

Дуплексная (двойная) доплерография позволяет одновременно выполнять доплерографию и визуализацию сосудов на экране монитора.

Достоинством ТКДГ является неинвазивность метода и возможность многократных повторений исследования у постели больного. ТКДГ может быть использована для оценки динамики состояния пациента и эффекта от проводимой терапии.

Стандартный протокол транскраниальной доплерографии включает в себя определение систолической (ЛСКс), диастолической (ЛСКд) и средней (ЛСКср) линейных скоростей кровотока во внутренних сонных, среднемозговых, переднемозговых, заднемозговых и базилярной артериях.

Состояние ауторегуляции мозгового кровотока оценивают при помощи компрессионного теста по коэффициенту овершута (КО) (отношение ЛСКср первого пика после прекращения компрессии ипсилатеральной общей сонной артерии к ЛСКср в покое). Нормальные значения КО 1,2–1,5. При значениях КО близких к 1,0 отмечают нарушение ауторегуляции мозгового кровотока. В качестве косвенного признака внутричерепной гипертензии используют пульсационный индекс, который рассчитывают как отношение разности между ЛСКс и ЛСКд к ЛСКср (в норме 0,8–0,9).

Обращаем Ваше внимание на то, что объемный кровоток определяется не только линейной скоростью кровотока (ЛСК), но и просветом сосуда. Недостатками метода является то, что сам факт изменения ЛСК не обязательно коррелирует с изменением объемного кровотока. Например, увеличение ЛСК может наблюдаться в ответ на повышение ЦПД при сохранной ауторегуляции мозгового кровотока и при этом МК не изменится, при вазоспазме увеличение ЛСК может сочетаться с гипоперфузией, а при нарушенной ауторегуляции мозгового кровотока увеличение ЛСК может сочетаться с гиперемией. Другим недостатком ТКДГ является то, что череп не везде хорошо пропускает ультразвук, и исследованию доступны только часть крупных артерий мозга. ТКДГ – оператор-зависимый метод исследования, измеренная скорость кровотока может отличаться при изменении угла наклона датчика.

### **Ультразвуковая доплеровская флоуметрия**

Термин «ультразвуковая доплеровская флоуметрия» в английской терминологии звучит как «Transit-time ultrasonic flowmetry».

Для измерения кровотока в изолированном кровеносном сосуде используется специальный ультразвуковой датчик, подводимый к сосуду с двух сторон. Эта техника применима только инвазивно в хирургических условиях. Датчик потока имеет два ультразвуковых преобразователя, расположенных продольно на одной стороне кровеносного сосуда и акустический отражатель на противоположной стороне кровеносного сосуда. Прибор измеряет время прохождения ультразвука попеременно по току крови и против тока крови. Временные интервалы обозначаются как  $t_{1,2}$  по ходу крови, и  $t_{2,1}$  против потока крови. Разница между временем прохождения вверх и вниз по току прямо пропорциональна объемному кровотоку в кровеносном сосуде (единицы: мл/с), в отличие от линейной скорости кровотока (см/с), измеренной ТКДГ [1].

Этот метод был использован для количественной оценки мозгового кровотока в отдельных сосудах во время операций на сосудах мозга [2]. Перерасчет объемного потока в кровеносном сосуде

в глобальный мозговой кровоток потребовал бы оценки массы мозга, которая перфузируется (для артерии) или дренируется (для вены) этим кровеносным сосудом.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

---

1. Sanderson M. L. and Yeung H., "Guidelines for the use of ultrasonic non-invasive metering techniques," Flow Meas. Instrum. 13, 125–142 (2002).
2. Charbel F. T. et al., "Quantitative assessment of vessel flow integrity for aneurysm surgery," J. Neurosurg. 91, 1050–1054 (1999).

### *Оптические методы исследования мозгового кровотока*

**Свет – это электромагнитные волны**

В этом разделе мы столкнемся с понятием **«ближний инфракрасный диапазон»** (БИК) электромагнитного спектра. Объясняем, что значит этот термин. Весь диапазон инфракрасного света – это электромагнитное излучение с длинами волн от 1 мм (1 000 000 нм) до 780 нм. Электромагнитное излучение с длинами волн от 780 нм до 380 нм – это видимый человеком свет. Ближний инфракрасный диапазон электромагнитного спектра находится в интервале от 780 нм до 2500 нм. Проще говоря ближний инфракрасный диапазон – это часть инфракрасного спектра (от 780 нм до 2500 нм), расположенного на границе с видимым красным светом. В английской литературе используется термин «Near-infrared light (NIR light)» – ближний инфракрасный свет и «Near-infrared spectroscopy (NIRS)» – это спектроскопический метод, в котором используется ближний инфракрасный диапазон электромагнитного спектра (от 780 нм до 2500 нм).

Знакомый каждому анестезиологу-реаниматологу пульсоксиметрический датчик работает в диапазоне **ближнего инфракрасного света**.

Электромагнитное излучение классифицируют по частотным диапазонам. Между диапазонами нет резких переходов, они иногда перекрываются, а границы между ними условны.

Диапазоны электромагнитного излучения				
Название диапазона		Длины волн, λ	Частоты, f	Источники
Радиоволны	Сверхдлинные	более 10 км	менее 30 кГц	Атмосферные и магнитосферные явления. Радиосвязь.
	Длинные	10 км–1 км	30–300 кГц	
	Средние	1 км–100 м	300 кГц–3 МГц	
	Короткие	100 м–10 м	3–30 МГц	
	Ультракороткие	10 м–0,1 мм	30 МГц–3000 ГГц	
Инфракрасное излучение		1мм–780 нм	300 ГГц–429 ТГц	Излучение молекул и атомов при тепловых и электрических воздействиях.
Видимое излучение		780–380 нм	429–750 ТГц	
Ультрафиолетовое		380нм–10нм	$7,5 \cdot 10^{14}$ – $3 \cdot 10^{16}$ Гц	Излучение атомов под воздействием ускоренных электронов.
Рентгеновские		10 нм–5 пм	$3 \cdot 10^{16}$ – $6 \cdot 10^{19}$ Гц	Атомные процессы при воздействии ускоренных заряженных частиц.
Гамма		менее 5 пм	более $6 \cdot 10^{19}$ Гц	Ядерные и космические процессы, радиоактивный распад.

### **Лазерная доплеровская флоуметрия Laser Doppler flowmetry (LDF)**

Лазерная доплеровская флоуметрия (LDF) – это метод непрерывного мониторинга относительных изменений мозгового кровотока (МК) [1; 2]. Датчик LDF располагается на поверхности исследуемого органа и измеряет кровоток в объеме ткани 1–2 мм<sup>3</sup> [3]. При исследовании кровотока в коже или доступных слизистых оболочках этот метод неинвазивен, но для исследования мозгового кровотока нужен доступ к человеческому мозгу (наложение трепанационного отверстия и погружение датчика). Таким образом, при исследовании МК, LDF – это инвазивная техника. Прибор LDF посылает и воспринимает свет по оптоволоконному зонду и использует монохроматический свет в диапазоне от 670 до 810 нм. Движение эритроцитов вызывает доплеровский сдвиг света, который пропорционален скорости и количеству эритроцитов [5]. Фотодетектор измеряет отраженный рассеянный свет, волновой сдвиг по-Допплеру, и эти измерения пропорциональны изменениям в МК. Качество и точность LDF-измерений могут страдать от артефактов при движениях пациента и смещении датчика [4]. LDF используется в клинических исследованиях, для оценки ауторегуляции МК, СО<sub>2</sub>-реактивности и ответов на терапевтические вмешательства [3, 6]. LDF также использовался в исследованиях изменений МК при ишемическом инсульте, угнетении активности коры головного мозга и нейро-сосудистой регуляции МК [7].

Результаты исследований МК методом LDF могут отличаться от результатов исследований Diffuse correlation spectroscopy DCS, который рассматривается в следующем разделе. Эти различия объясняются отличиями в методах математического моделирования [8].

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

---

1. **Stern M. D.**, "In vivo evaluation of microcirculation by coherent light scattering," *Nature* 254, 56–58 (1975).10.1038/254056a0
2. **Dirnagl U., et al** , "Continuous measurement of cerebral cortical blood flow by laser-Doppler flowmetry in a rat stroke model," *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 9, 589–596 (1989).10.1038/jcbfm.1989.84
3. **Bhatia A., Gupta A. K.**, "Neuromonitoring in the intensive care unit. I. Intracranial pressure and cerebral blood flow monitoring," *Intensive Care Med.* 33(7), 1263–1271 (2007).10.1007/s00134-007-0678-z
4. **Le Roux P.**, "Invasive neurological and multimodality monitoring in the neuroICU," in *Textbook of Neurointensive Care*, Layon A. J., Gabrielli A., Friedman W. A., editors. , Eds., pp. 127–145, Springer, London: (2013).
5. **Fredriksson I., Fors C., Johansson J.**, "Laser doppler flowmetry – a theoretical framework," Department of Biomedical Engineering, Linköping University; (2007), [www.imt.liu.se/bit/ldf/ldfmain.html](http://www.imt.liu.se/bit/ldf/ldfmain.html) (20 December 2015).
6. **Kirkpatrick P. J., et al.**, "Continuous monitoring of cortical perfusion by laser Doppler flowmetry in ventilated patients with head injury," *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 57(11), 1382–1388 (1994).10.1136/jnnp.57.11.1382 [PMC free article]
7. **Sutherland B. A., Rabie T., and Buchan A. M.**, "Laser Doppler flowmetry to measure changes in cerebral blood flow," in *CerebralAngiogenesis: Methods and Protocols*, Vol. 1135, R. Milner, Ed.,pp. 237–248, Springer, New York, NY (2014).
8. **Durduran T.**, "Non-invasive measurements of tissue hemodynamics with hybrid diffuse optical methods," PhD Thesis, University of Pennsylvania, Philadelphia, PA: (2004).

## **Диффузионная корреляционная спектроскопия Diffuse correlation spectroscopy (DCS)**

В диффузионной корреляционной спектроскопии (DCS) неинвазивный блок, выполненный в виде компактной пластины размещают на поверхности головы. Исследовательский блок включает в себя источник света и датчик для измерения флуктуаций света ближнего ИК-диапазона, вызванного движением эритроцитов в ткани. Данный метод отслеживает мозговой кровоток (МК) в подлежащей ткани мозга.

DCS измеряет относительные изменения МК в гораздо большем объеме ткани, чем LDF. Это позволяет проводить неинвазивные измерения состояния микроциркуляции в поверхностных областях коры головного мозга [1]. Это безопасный, неинвазивный метод, который можно непрерывно применять у постели больного. Поскольку он использует ближний инфракрасный (NIR) свет, он имеет такое же разрешение и глубину проникновения, что и методы ближней инфракрасной спектроскопии (NIRS), описанные ниже. Типичная система DCS состоит из одночастотного источника БИК-света (NIR-light) непрерывных когерентных волн большой длины, датчика для обнаружения отраженного света, одно-лавинных фотодиодов с подсчетом фотонов и автокоррелятора. Исследовательский блок DCS помещается на поверхность головы, и ближний инфракрасный свет распространяется в мозг. Свет рассеивается статическими рассеивателями, а также движущимися эритроцитами. Затем свет достигает поверхности ткани и измеряется оптическими детекторами. Автокоррелятор измеряет автокорреляционную функцию интенсивности обнаруженных фотонов. Схема типичной системы DCS представлена в работе E.M. Buckley et al [2]. Данные получаемые с автокоррелятора подставляются в корреляционное уравнение диффузии и на выходе прибор выдаёт «индекс мозгового кровотока» blood flow index (BFI). Размерность BFI  $\text{cm}^2/\text{s}$  [1]. Формулы расчетов и математические алгоритмы подробно разобраны в работе A.D. Boas and A.G. Yodanis [3]. BFI часто представляется в виде процентных изменений относительно базового значения и в этом случае оно называется

относительным индексом кровотока (relative blood flow index; rBFI). Пример кривых rBFI по флуктуациям интенсивности для базового МК (нормокапния при вдыхании воздуха в помещении) и для повышенного МК (гиперкапния при вдыхании  $\text{CO}_2$ ) приводится в работе [2]. Кроме мозга система DCS исследует кожу, череп и ликвор, находящиеся в области прохождения света от источника. Подобно методам NIRS, эффекты поверхностных, экстрацеребральных слоев могут быть подавлены с помощью специальных методов [4]. Измерения динамики изменений МК с помощью DCS были убедительно подтверждены, но количественная оценка мозгового кровотока остается нерешенной задачей [2]. Данный метод постепенно занимает достойное место в прикроватном нейромониторинге [5].

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

---

1. **Durduran T. and Yodh A. G.**, "Diffuse correlation spectroscopy for non-invasive, microvascular cerebral blood flow measurement," *NeuroImage* 85, 51–63 (2014).
2. **Buckley E. M. et al.**, "Diffuse correlation spectroscopy for measurement of cerebral blood flow: future prospects," *Neurophotonics* 1(1), 011009 (2014).
3. **Boas A. D. and Yodh A. G.**, "Spatially varying dynamical properties of turbid media probed with diffusing temporal light correlation," *J. Opt. Soc. Am. A* 14, 192–215 (1997).
4. **Mesquita R. C. et al.**, "Influence of probe pressure on the diffuse correlation spectroscopy blood flow signal: extra-cerebral contributions," *Biomed. Opt. Express* 4(7), 978–994 (2013).
5. **Baker WB, Balu R, He L et al.**, Continuous non-invasive optical monitoring of cerebral blood flow and oxidative metabolism after acute brain injury. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2019 May 14:271678X19846657. doi:10.1177/0271678X19846657. [Epub ahead of print]



## **Спектроскопия ближнего инфракрасного диапазона (Near-infrared spectroscopy; NIRS)**

Спектроскопия ближнего инфракрасного диапазона (БИК-спектроскопия; Near-infrared spectroscopy; NIRS) – это спектроскопический метод, в котором используется ближний инфракрасный диапазон электромагнитного спектра (от 780 до 2500 нм). Типичные области применения включают медицинскую диагностику и исследования, включая сахар в крови, пульсовую оксиметрию, функциональную нейровизуализацию, спортивную медицину, реабилитацию, исследования новорожденных, взаимодействие мозга с компьютером, урологию (сокращение мочевого пузыря) и неврологию (нейрососудистое взаимодействие).

БИК-спектроскопия (NIRS) – это неинвазивный метод. Оптические датчики располагаются на коже головы. Принцип работы прибора такой же, как и у пульсоксиметра. Зона исследования – это кора головного мозга. NIRS применялся для функциональных исследований головного мозга [1–3], а также в различных экспериментальных клинических исследованиях [4], направленных на мониторинг активности головного мозга во время анестезии [5], после травмы головного мозга [6; 7] или во время электросудорожной терапии [8]. Пространственное разрешение составляет порядка 1 см, максимальная глубина ткани, которую можно исследовать, составляет 2–3 см. NIRS применяется прикроватно и может проводиться в режиме постоянного мониторинга. Это оптический метод, чувствительный к тканевым концентрациям оксигемоглобина,  $[\text{HbO}_2]$ , и дезоксигемоглобина,  $[\text{Hb}]$ , на основе разного поглощения NIR-света кислородсодержащей и дезоксигенированной гемовой группы. Сумма  $[\text{HbO}_2]$  и  $[\text{Hb}]$  дает общую концентрацию гемоглобина,  $[\text{HbT}]$ , а отношение  $[\text{HbO}_2] : [\text{HbT}]$  – это насыщение (сатурация) кислородом гемоглобина в сосудах мозга. Для обозначения сатурации кислородом в сосудах ткани мозга используют символ  $\text{StO}_2$  (тканевая) или  $\text{ScO}_2$  (церебральная). Поскольку гемоглобин ограничен эритроцитами, а почти весь кислород в крови связан с гемоглобином,  $[\text{HbT}]$  пропорционален объему

заполнения сосудов кровью (cerebral blood volume; CBV), тогда как  $ScO_2$  и разность концентраций  $[HbD] = [HbO_2] - [Hb]$  являются показателями соотношения между доставкой и потреблением кислорода в ткани. Такой баланс определяется рядом факторов, включая мозговой кровоток (МК), объем крови, скорость метаболизма кислорода, плотность капилляров и гематокрит. Хотя  $[HbD]$  и  $ScO_2$ , зависят не только от МК, но при неизменности остальных факторов они определяются величиной МК. В частности, было обнаружено, что  $[HbD]$  коррелирует с МК у поросят [9; 10], у младенцев, перенесших хирургическое вмешательство [11], и у критически больных пациентов [12]. Нужно учитывать, что  $[HbD]$  и  $ScO_2$  могут отражать только относительные измерения МК, при условии, что другие физиологические факторы, кроме МК, остаются стабильными. Важно что динамика  $[HbD]$  и  $ScO_2$  неточно отражает динамику МК.

Таким образом с помощью NIRS можно осуществлять мониторинг динамики локального мозгового кровотока. Изменения МК регистрируются по отношению к кровотоку, определенному исходно (в момент начала исследования), чаще всего в процентах.

Развитие метода позволило создать методику дискретного измерения локального кровотока в абсолютных значениях.

Абсолютные измерения МК выполняются с помощью методов отслеживания концентрации индикаторов. В основе математических формул и расчетов лежит принцип Фика. В настоящее время описаны и апробированы две методики. Одна методика в качестве индикатора использует оксигемоглобин (эндогенный индикатор), а вторая методика использует индоцианиновый зеленый (ICG) (экзогенный индикатор). В методе оксигемоглобина доля вдыхаемого кислорода сначала снижается, а затем резко возрастает, так что результирующий внезапный скачок концентрации оксигемоглобина в крови действует как болюс индикатора. Это неинвазивный метод измерения абсолютного МК. Несмотря на то, что кислород является свободно диффундирующим индикатором, можно считать, что скорость

диффузии кислорода из крови в мозг (т.е. Cerebral Metabolic Rate  $O_2$ ;  $CMRO_2$ ) достигается за счет исходного потока гемоглобина, так что болюс  $[\Delta HbO_2]$ , то есть дополнительное количество оксигемоглобина, может рассматриваться как недиффундирующий индикатор [13; 14].

Метод ICG требует внутривенной болюсной инъекции контрастного вещества [15]. В физиологических условиях ICG связывается с белками плазмы (главным образом альбумином) и не проникает через гематоэнцефалический барьер. Таким образом ICG является внутрисосудистым индикатором (как и оксигемоглобин). Общие свойства индикаторов позволяют применять одинаковый метод расчетов МК, основанный на измерениях NIRS [16]. В ранних исследованиях концентрацию ICG в артериальной крови измеряли инвазивным методом путем катетеризации артерий. Существует метод разведения индикатора с использованием ICG, основанный на принципе центрального объема (принцип Фика), с измерением динамики концентраций красителя (ICG) в притекающей и оттекающей крови, без использования NIRS [17]. Если методика измеряет концентрацию ICG в ткани с помощью NIRS, то концентрацию ICG в артериальной крови измеряют с помощью неинвазивного, чувствительного к красителю оксиметра. Метод NIRS можно использовать для вычисления базового значения МК в абсолютных единицах от одной болюсной инъекции. Затем это базовое значение можно объединить с относительным и непрерывным измерением МК, на основе динамики показателя  $[HbD]$  [18]. В исследовании [19] метод диффузионной корреляционной спектроскопии (DCS) использовался для получения количественных относительных изменений МК в сочетании с методом ICG и использования NIRS для непрерывного мониторинга. Одна из проблем, связанных с NIRS для измерения МК, заключается в том, что измерения искажаются за счет наложения экстрацеребрального кровотока [20]. Метод развивается, в настоящее время ведутся разработки, направленные на устранение этих искажений.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. **Ferrari M. and Quaresima V.**, "A brief review on the history of human functional near-infrared spectroscopy (fNIRS) development and fields of application," *NeuroImage* 63, 921–935 (2012).
2. **Scholkmann F. et al.**, "A review on continuous wave functional nearinfrared spectroscopy and imaging instrumentation and methodology," *NeuroImage* 85, 6–27 (2014).
3. **Torricelli A. et al.**, "Time domain functional NIRS imaging for human brain mapping," *NeuroImage* 85, 28–50 (2014).
4. **Smith M.**, "Shedding light on the adult brain: a review of the clinical applications of near-infrared spectroscopy," *Phil. Trans. R. Soc. A* 369, 4452–4469 (2011).
5. **Casati A. et al.**, "Continuous monitoring of cerebral oxygen saturation in elderly patients undergoing major abdominal surgery minimizes brain exposure to potential hypoxia," *Anesth. Analg.* 101, 740–747 (2007)
6. **Tisdall M. M. et al.**, "Increase in cerebral aerobic metabolism by normobaric hyperoxia after traumatic brain injury," *J. Neurosurg.* 109, 424–432 (2008).
7. **Leal-Noval S. R. et al.**, "Invasive and noninvasive assessment of cerebral oxygenation in patients with severe traumatic brain injury," *Intens. Care Med.* 36, 1309–1317 (2010).
8. **Fabbri F. et al.**, "Bilateral near-infrared monitoring of the cerebral concentration and oxygen saturation of hemoglobin during right unilateral electro-convulsive therapy," *Brain Res.* 992, 193–204 (2003).
9. **Tsuji M. et al.**, "Near infrared spectroscopy detects cerebral ischemia during hypotension in piglets," *Pediatr. Res.* 44, 591–595 (1998).
10. **Soul J. S. et al.**, "Noninvasive detection of changes in cerebral blood flow by near-infrared spectroscopy in a piglet model of hydrocephalus," *Pediatr. Res.* 48(4), 445–449 (2000).
11. **Bassan H. et al.**, "Identification of pressure passive cerebral perfusion and its mediators after infant cardiac surgery," *Pediatr. Res.* 57(1), 35–41 (2005).
12. **Wagner B. P. et al.**, "Rapid assessment of cerebral autoregulation by near-infrared spectroscopy and a single dose of phenylephrine," *Pediatr. Res.* 69(5 Pt 1), 436–441 (2011).
13. **Edwards A. D. et al.**, "Cotside measurement of cerebral blood flow in ill newborn infants by near infrared spectroscopy," *Lancet* 332, 770– 771 (1988).
14. **Elwell C. E. et al.**, "Quantification of adult cerebral hemodynamics by near-infrared spectroscopy," *J. Appl. Physiol.* 77(6), 2753–2760 (1994).
15. **McCormick P. W. et al.**, "Noninvasive cerebral optical spectroscopy for monitoring cerebral oxygen delivery and hemodynamics," *Crit. Care Med.* 19, 89–97 (1991).
16. **Roberts I. et al.**, "Estimation of cerebral blood flow with near infrared spectroscopy and indocyanine green," *Lancet* 342, 1425 (1993).
17. **Brown D. W. et al.**, "Quantitative near infrared spectroscopy measurement of cerebral hemodynamics in newborn piglets," *Pediatr. Res.* 51(5), 564–570 (2002).
18. **Cooper J. A. et al.**, "Continuous monitoring of absolute cerebral blood flow by near-infrared spectroscopy during global and focal temporary vessel occlusion," *J. Appl. Physiol.* 110(6), 1691–1698 (2011).
19. **Verdecchia K. et al.**, "Quantifying the cerebral metabolic rate of oxygen by combining diffuse correlation spectroscopy and time-resolved near-infrared spectroscopy," *J. Biomed. Opt.* 18(2), 027007 (2013).
20. **Leung T. S. et al.**, "Theoretical investigation of measuring cerebral blood flow in the adult human head using bolus Indocyanine Green injection and near-infrared spectroscopy," *Appl. Opt.* 46(10), 1604 (2007).

## **Спектроскопия когерентной гемодинамики Coherent Hemodynamics Spectroscopy (CHS)**

Когерентность нескольких колебательных или волновых процессов (в физике) – это согласованность этих процессов во времени, проявляющаяся при их сложении. Идеально когерентные волны имеют одинаковую или кратную частоту и совпадают по фазе или противофазе. При наложении такие волны усиливаются или взаимно гасятся – это интерференция.

Движение крови по сосудам – это волновой процесс. Математический спектральный анализ сложных волновых процессов может выполняться по амплитуде и по частоте.

Спектроскопия когерентной гемодинамики или Coherent Hemodynamics Spectroscopy (CHS) – это метод, основанный на индуцировании колебаний церебральной гемодинамики на нескольких частотах, измерении их с помощью спектроскопии ближнего инфракрасного диапазона (NIRS) и анализе их с использованием математической гемодинамической модели для получения физиологической информации, такой как время прохождения крови в микроциркуляторном русле и предельная частота авторегуляции МК (autoregulation cutoff frequency).

Спектроскопия ближнего инфракрасного диапазона (NIRS) – это неинвазивный оптический метод, который может измерять концентрации оксигемоглобина [ $\text{HbO}_2$ ], и дезоксигемоглобина [ $\text{Hb}$ ] в сосудах мозга во время функциональной активации или физиологических процессов. Основными причинами изменений соотношения [ $\text{HbO}_2$ ] : [ $\text{Hb}$ ] являются изменения объема церебральной крови (CBV), мозгового кровотока (МК) и скорости метаболизма кислорода ( $\text{CMRO}_2$ ). Могут также наблюдаться и спонтанные колебания концентраций оксигемоглобина, эти колебания коррелируют со спонтанными колебаниями среднего артериального давления (АДср) [1] – меняется перфузионное давление. В дополнение к самопроизвольному возникновению, колебания могут быть вызваны ритмичным дыханием [1; 2], повторяющимся наклоном головы [3], выполнением приседаний на корточках [4] и циклическим надуванием-сдуванием пневматической манжеты, наложенной на уровне бедра [5]. Эти маневры обычно использовались для

создания колебаний  $\sim 0,1$  Гц в АДср и мозговом кровотоке, которые регистрировались с помощью пальцевой плетизмографии и транскраниальной доплерографии (ТКДГ) соответственно [6]. Анализ изменений МК в ответ на колебания АДср был использован для оценки ауторегуляции МК [7].

Целью создания гемодинамических моделей является понимание взаимодействия между АДср, МК и связанными с ним гемодинамическими изменениями. S. Fantini представил гемодинамическую модель, которая в сочетании с измерениями индуцированных гемодинамических колебаний на нескольких частотах позволила создать методику, которую назвали когерентной гемодинамической спектроскопией (Coherent Hemodynamics Spectroscopy; CHS) [8]. Для этой методики (CHS) Kainerstorfer J. M. et al [9] продемонстрировали, что гемодинамические колебания могут индуцироваться по одной частоте и одновременно, а фаза и амплитуда этих гемодинамических колебаний могут быть описаны с помощью новой модели гемодинамики. Подробное описание математических моделей анализа гемодинамики на основе CHS дано в работах [8; 9; 18; 19]. В результате использования этой модели анализа могут быть получены такие параметры как время прохождения крови в микроциркуляторном русле и предельная частота ауторегуляции МК (autoregulation cutoff frequency). Возможность неинвазивного измерения времени прохождения по капиллярам и механизмов ауторегуляции в микроциркуляторном русле открывает большие перспективы для клинического применения. Было обнаружено, что ауторегуляция МК изменяется или нарушается у пациентов с рядом расстройств, таких как вегетативная недостаточность [10; 11], диабет [12–14], болезнь Паркинсона [15] и инсульт [16].

M. L. Pierro et al показали, что CHS применима в клинических условиях в отделении гемодиализа. В исследовании пациентов, проходящих диализ, где церебральные гемодинамические колебания были вызваны циклическим надуванием-сдуванием пневматической манжеты, наложенной на уровне бедра, авторы обнаружили более длительное время прохождения крови по капиллярам, что указывает на снижение мозгового кровотока у пациентов по сравнению со здоровыми испытуемыми [17].

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1. Reinhard M., Müller T., Guschlbauer B., Timmer J., and Hetzel A.,** "Transfer function analysis for clinical evaluation of dynamic cerebral autoregulation—a comparison between spontaneous and respiratory-induced oscillations," *Physiol. Meas.* 24 (1), 27–43 (2003).
- 2. Eames P. J., Potter J. F., and Panerai R. B.,** "Influence of controlled breathing patterns on cerebrovascular autoregulation and cardiac baroreceptor sensitivity," *Clin. Sci.* 106 (2), 155–162 (2004).
- 3. Hughson R. L., Edwards M. R., O'Leary D. D., and Shoemaker J. K.,** "Critical analysis of cerebrovascular autoregulation during repeated head-up tilt," *Stroke* 32 (10), 2403–2408 (2001).
- 4. Claassen J. A., Levine B. D., and Zhang R.,** "Dynamic cerebral autoregulation during repeated squat-stand maneuvers," *J. Appl. Physiol.* 106(1), 153–160 (2008).
- 5. Aaslid R., Blaha M., Svirid G., Douville C. M., and Newell D. W.,** "Asymmetric dynamic cerebral autoregulatory response to cyclic stimuli," *Stroke* 38 (5), 1465–1469 (2007).
- 6. R. R. Diehl, D. Linden, D. Lücke, and P. Berlit,** "Phase Relationship between Cerebral Blood Flow Velocity and Blood Pressure. a Clinical Test of Autoregulation," *Stroke* 26 (10), 1801–1804 (1995).
- 7. R. R. Diehl, D. Linden, D. Lücke, and P. Berlit,** "Spontaneous blood pressure oscillations and cerebral autoregulation," *Clin. Auton. Res.* 8 (1), 7–12 (1998).
- 8. S. Fantini,** "Dynamic model for the tissue concentration and oxygen saturation of hemoglobin in relation to blood volume, flow velocity, and oxygen consumption: Implications for functional neuroimaging and coherent hemodynamics spectroscopy (CHS)," *Neuroimage* 85 (Pt 1), 202–221 (2014).
- 9. Kainerstorfer JM, Sassaroli A, Fantini S.** Coherent hemodynamics spectroscopy in a single step. *Biomed Opt Express.* 2014 Sep 4; 5 (10): 3403-16. doi:10.1364/BOE.5.003403. eCollection 2014 Oct 1. PubMed PMID: 25360359; Central PMCID: PMC4206311.
- 10. Blaber A. P., Bondar R. L., Stein F., Dunphy P. T., Moradshahi P., Kassam M. S., and Freeman R.,** "Transfer function analysis of cerebral autoregulation dynamics in autonomic failure patients," *Stroke* 28(9), 1686–1692 (1997).
- 11. Lagi A., Bacalli S., Cencetti S., Paggetti C., and Colzi L.,** "Cerebral autoregulation in orthostatic hypotension. A transcranial Doppler study," *Stroke* 25 (9), 1771–1775 (1994).
- 12. Cencetti S., Lagi A., Cipriani M., Fattorini L., Bandinelli G., and Bernardi L.,** "Autonomic control of the cerebral circulation during normal and impaired peripheral circulatory control," *Heart* 82 (3), 365–372 (1999).
- 13. Mankovsky B. N., Piolot R., Mankovsky O. L., and Ziegler D.,** "Impairment of cerebral autoregulation in diabetic patients with cardiovascular autonomic neuropathy and orthostatic hypotension," *Diabet. Med.* 20(2), 119–126 (2003).
- 14. Zvan B., Zaletel M., Pretnar Oblak J., Pogacnik T., and Kiauta T.,** "The middle cerebral artery flow velocities during head-up tilt testing in diabetic patients with autonomic nervous system dysfunction," *Cerebrovasc. Dis.* 15(4), 270–275 (2003).
- 15. Vokatch N., Grötzsch H., Mermillod B., Burkhard P. R., and Sztajzel R.,** "Is cerebral autoregulation impaired in Parkinson's disease? A transcranial Doppler study," *J. Neurol. Sci.* 254(1-2), 49–53 (2007).
- 16. Eames P. J., Blake M. J., Dawson S. L., Panerai R. B., and Potter J. F.,** "Dynamic cerebral autoregulation and beat to beat blood pressure control are impaired in acute ischaemic stroke," *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 72(4), 467–472 (2002).



17. **Pierro M. L., Kainerstorfer J. M., Civiletto A., Weiner D. E., Sassaroli A., Hallacoglu B., and Fantini S.**, "Reduced speed of microvascular blood flow in hemodialysis patients versus healthy controls: a coherent hemodynamics spectroscopy study," J. Biomed. Opt. 19(2), 026005 (2014).

18. **Fantini S.**, "A new hemodynamic model shows that temporal perturbations of cerebral blood flow and metabolic rate of oxygen cannot be measured individually using functional near-infrared spectroscopy," Physiol. Meas. 35(1), N1–N9 (2014).

19. **Kainerstorfer J. M., Sassaroli A., Hallacoglu B., Pierro M. L., and Fantini S.**, "Practical steps for applying a new dynamic model to near-infrared spectroscopy measurements of hemodynamic oscillations and transient changes: implications for cerebrovascular and functional brain studies," Acad. Radiol. 21(2), 185–196 (2014).

*Мы включили в свою книгу замечательный обзор научных публикаций по теме «Оценка мозгового кровотока у пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой». При этом мы не нарушаем авторского права. Данная статья, по согласованному решению авторов, официально находится в открытом доступе (open access) и имеет лицензию «CC» (Creative Commons). Это значит, что авторы разрешают свободное копирование, распространение и цитирование данного интеллектуального продукта при условии указания авторства.*

## **Imaging of Cerebral Blood Flow in Patients with Severe Traumatic Brain Injury in the Neurointensive Care**

Elham Rostami, Henrik Engquist and Per Enblad

Front. Neurol., 07 July 2014 | <https://doi.org/10.3389/fneur.2014.00114>

This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY).

## **Оценка мозгового кровотока методами визуализации у пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой в отделении нейро-интенсивной терапии**

*Термины и сокращения в переводе статьи:*

ЧМТ – черепно-мозговая травма;

ВЧД – внутричерепное давление;



ЦПД – церебральное перфузионное давление;  
 АДср – среднее артериальное давление;  
 нейро-ОРИТ – отделение нейроинтенсивной терапии;  
 $PaCO_2$  – парциальное давление (напряжение) углекислого газа в артерии;  
 $PaO_2$  – парциальное давление (напряжение) кислорода в артерии;  
 СВV – внутрисосудистый объем церебральной крови (cerebral blood volume);  
 МК – мозговой кровоток (cerebral blood flow – CBF);  
 ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография;  
 ОФЭКТ – однофотонная эмиссионная компьютерная томография;  
 Xenon-СТ – ксеноновая компьютерная томография;  
 МРТ – магнитно-резонансная томография;  
 PW-MRI – перфузионно-взвешенная магнитно-резонансная томография (perfusion-weighted MRI);  
 $A-VjDO_2$  – артерио-югулярно-венозная разница по кислороду (arterio-jugular venous difference of oxygen);  
 $CMRO_2$  – метаболизм кислорода в головном мозге (cerebral metabolic rate of oxygen);  
 OEF – фракция экстракции кислорода (oxygen extraction fraction);  
 $PbrO_2$  – напряжение кислорода в ткани мозга;  
 ФДГ – F19 дезоксиглюкоза – это маркер изотоп для ФДГ-ПЭТ;  
 ФДГ-ПЭТ позитронно-эмиссионная томография с использованием F19 дезоксиглюкозы (ФДГ);  
 КТ-перфузия – компьютерно-томографическое перфузионное сканирование;  
 DSC – динамическая восприимчивость контраста (dynamic susceptibility contrast);  
 DSC-MRI термин-синоним perfusion-weighted MRI или PW-MRI;  
 MRA – магнитно-резонансная ангиография; DWI – диффузионно-взвешенная МРТ.

## Abstract

Ишемия является частым вторичным повреждением мозга после черепно-мозговой травмы (ЧМТ). Важной задачей при лечении пациентов с ЧМТ в отделении нейроинтенсивной терапии (нейро-ОРИТ) является выявление ранних признаков ишемии с целью предотвращения дальнейшего повреждения головного мозга. Сегодня доступно несколько методов визуализации для мониторинга мозгового кровотока (МК) в поврежденном мозге, таких как позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ), однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ), ксеноновая компьютерная томография (Xenon-CT), перфузионно-взвешенная магнитно-резонансная томография (PW-MRI) и компьютерная томография. Идеальная техника визуализации позволила бы проводить непрерывные неинвазивные измерения кровотока и обмена веществ по всему мозгу. К сожалению, ни один из существующих методов визуализации не отвечает всем этим критериям. Эти методы не позволяют проводить мониторинг МК, а выдают изображения, отражающие состояние МК в момент исследования. Магнитно-резонансная томография (МРТ) позволяет получить некоторую информацию о метаболическом состоянии мозга. ПЭТ обеспечивает высокое качество изображения с хорошим разрешением и количественными показателями МК и метаболизма; однако, это сложный и дорогостоящий метод, ограниченный несколькими центрами ЧМТ. Все эти методы, кроме мобильного Xenon-CT, требуют перевода пациентов с ЧМТ в рентгенологическое отделение. Мобильный Xenon-CT становится возможным методом мониторинга МК в отделениях интенсивной терапии с низким риском побочных эффектов. Обнадеживающие результаты были продемонстрированы с помощью Xenon-CT в прогнозировании исхода у пациентов с ЧМТ. Этот обзор охватывает доступные методы визуализации, используемые для мониторинга МК у пациентов с тяжелой ЧМТ.

Keywords: cerebral blood flow, brain injury, neurointensive care, Xenon-CT, imaging.

## Введение

Черепно-мозговая травма (ЧМТ) является одной из основных причин смерти и инвалидности у молодых людей. Острая ЧМТ характеризуется первичным и вторичным повреждением. Первичное повреждение головного мозга – это прямое повреждение паренхимы головного мозга во время первоначального удара, которое может быть, как очаговым, так и диффузным в зависимости от биомеханики удара. Вторичное повреждение головного мозга вызвано сочетанием нейронального и сосудистого повреждения, протеолиза, действия свободных радикалов, апоптоза, воспалительных процессов и ишемии [1]. Вторичное повреждение головного мозга также может быть вызвано вторичными клиническими событиями, например, повышенным внутричерепным давлением (ВЧД), гипотензией, гипоксемией, судорогами и гипертермией [2].

Ишемия играет основную роль в патологии ЧМТ; признаки ишемического повреждения головного мозга обнаруживаются при вскрытии более чем у 90% пациентов с ЧМТ [3; 4]. Astrup et al продемонстрировали, что критический порог снижения мозгового кровотока (МК) для электрофизиологических нарушений был выше, чем порог для полной блокады электрической активности и инфаркта мозга. Это было основой концепции ишемической полутени [5; 6]. Jones et al показали, что риск инфаркта мозга зависит как от степени нарушения МК, так и от продолжительности нарушения МК [7]. Кроме того, было показано, что степень и продолжительность снижения МК имеют решающее значение для исхода [8] и коррелируют с тяжестью травмы после ЧМТ [9; 10].

Другим важным наблюдением был «синдром избыточной перфузии», первоначально описанный Лассеном (Lassen) [11]. Этот синдром был описан как церебральная гиперемия или «избыточный МК по сравнению с метаболическими потребностями ткани мозга». Церебральная гиперемия после повреждения головного мозга была продемонстрирована в нескольких исследованиях с использованием внутривенного введения ксенона-133 [12; 13].

Нормальный и высокий МК с низкой артерио-югулярно-венозной разницей по кислороду (arterio-jugular venous difference

of oxygen A-VjDO<sub>2</sub>), указывающей на «избыточную перфузию», был показан у пациентов с тяжелой ЧМТ в коме [14].

В зонах мозга вокруг участков сниженного МК, выявляется умеренное уменьшение кровотока после ЧМТ [15; 16]. Было высказано предположение, что эти зоны подвержены риску вторичного повреждения, но что наиболее важно, благодаря своей жизнеспособности, они чувствительна к терапевтическим вмешательствам [17].

Мозг не может выжить без кислорода. Его резервной кислородной емкости хватает всего несколько секунд. Аденозинтрифосфат (АТФ) мозга, необходимый для функционирования нейронов, будет действовать только в течение 40 сек. при полной ишемии [18]. Кроме того, было показано, что уровень АТФ в ткани головного мозга после ЧМТ коррелирует с тяжестью повреждения головного мозга [19].

Среднее артериальное давление (АДср), ВЧД, РаСО<sub>2</sub> и РаО<sub>2</sub> – это факторы, которые влияют на МК. Однако наиболее важным является соответствие метаболизма и кровотока, когда скорость метаболизма кислорода в головном мозге (cerebral metabolic rate of oxygen; CMRO<sub>2</sub>) напрямую связана с МК и A-VjDO<sub>2</sub> [20].

Изменения МК после ЧМТ у пациентов были описаны как трехфазное событие. Во время первой и острой фазы МК уменьшается на 50% [21; 22]. В течение следующих 12 часов после травмы начинается вторая фаза, отмеченная повышением МК, и у некоторых пациентов приближается к нормальным значениям или превышает их и обычно сохраняется в течение следующих 4–5 дней [23]. За этой фазой следует третий период низкого МК, который длится до 2 недель после травмы. Тем не менее, существует сильная гетерогенность изменений МК среди пациентов с ЧМТ. У одних пациентов МК может сохраняться на низком уровне, а у других можно увидеть нормальные значения МК, которые сохраняются от дней до недель. Оценка МК после ЧМТ важна для выявления эпизодов ишемии. Показано, что ишемия у пациентов с ЧМТ независимо от того, когда она обнаружена,

XENON-CT					
публикация	предмет исследования	дополнительный мониторинг	время после травмы	n	ШКГ
Yonas (29, 30)	МК при ЧМТ			1	≤8
Langfitt (31)	ЧМТ и нейропсихология	MRI, PET, CT, Xenon-133	остр и 6 мес.	3	≤13
Latchaw (32)	МК при ЧМТ		время в ОРИТ	35	≤8
Marion (21)	Xenon-CT и ВЧД		7 дней	28	≤8
Schalen (33)	МК и гипервентиляция	луковица яремной вены	время в ОРИТ	38	≤8
Marion (21)	К при ЧМТ		1–7 дней	32	≤7
Bouma (23)	МК при ЧМТ	луковица яремной вены	24 час.	186	≤8
Bouma (22)	МК при острой ЧМТ		3 час.	35	≤8
Bouma (22)	АМК при ЧМТ		первые дни	47	≤8
Stringer (34)	МК и гипервентиляция		время в ОРИТ	12	≤8
Bouma (35)	лечение ЧМТ				
McLaughlin (36)	МК, АМК, контузии		24–48 час.	10	≤8
Kelly (37)	МК и исходы		1–5 дней	54	≤12
Schroder (38)	МК, CBV, ишемия	КТ оценка CBV	24 час.	51	≤8
Bouma (39)	МК и отек мозга	КТ оценка CBV		37	
Doppenberg (40)	МК, лактат, глутамат, К	микродиализ		70	≤8
Kushi (41)	МК, CO <sub>2</sub> , pH, CMRO <sub>2</sub> прогноз исхода	луковица яремной вены		22	≤8
Hoelper (42)	rCBF и ушиб мозга		29 и 94 час.	44	≤8
von Oettingen (43)	ЧМТ и ОПЛ концентрац ксенона и МК			5	
Schutt (44)	термодилуция и Xenon-CT	термодилуция	1–5 день	16	≤8
Valadka (45)	МК и PbrO <sub>2</sub>	PbrO <sub>2</sub>		18	≤8
Furuya (46)	МК и участки низкой плотности			50	≤8
Chieriegato (47)	rCBF и ЧМТ с кровоизлиянием			14	≤9
Chieriegato (48)	МК и ВЧГ			7	≤8
Chieriegato (49)	восстановление МК после трСАК		20 дней	22	≤8
Inoue (50)	МК и исход 6 мес.		1, 2, 3, 4, 6 недель	20	≤8

продолжение табл. на следующей стр. 320

продолжение табл. XENON-CT со стр. 319

Chieragato (51)	МК гематомы и ушибы ЧМТ			43	≤8
Poon (52)	CO <sub>2</sub> -реактивность и МК	ТКД, ВЧД, микродиализ		35	≤12
Marmarou (53)	тип отека при локальной и дифф ЧМТ	DWI-MRI		45	≤8
Chieragato (54)	МК и ЦПД	луковица яремной вены	время в ОПИТ	237	≤8
Masaoka (55)	МК при гипотермии	луковица яремной вены	1–4 дней	30	≤8
Robertson (56)	МК и генетический полиморфизм		12 и 48 час.	51	≤8
Kaloostian (57)	предсказание исхода в первые 12 час.		12 час.	120	≤8
Shafer (58)	МК и сатурация O <sub>2</sub>	INVOS	время в ОПИТ	22	ИВЛ

### ПОЗИТРОННО-ЭМИССИОННАЯ ТОМОГРАФИЯ

публикация	предмет исследования	время после травмы	п	ШКГ
Bergsneider (27)	церебральный гипергликолиз при ЧМТ	1–24 час.	28	≤8
Hattori et al. (59)	скорость метаболизма глюкозы и уровень сознания	1–5 дней	23	≤15
Coles et al. (60)	измерение ишемических очагов	1–24 час.	12	≤12
Coles et al. (61)	измерение ишемических очагов и исходы	1–72 час.	15	≤12
Hattori et al. (62)	контузионные, переконтузионные и прилежащие очаги при ЧМТ	1–5 дней	21	3–15
Wu et al. (63)	скорость метаболизма глюкозы в сером веществе	1–4 дней	14	≤14
Cunningham et al. (64)	порог необратимого повреждения тканей мозга	1–5 дней	14	≤8
Vespa et al. (28)	микродиализ и ПЭТ	36 час.	19	≤14

### ОДНОФОТОННАЯ ЭМИССИОННАЯ ТОМОГРАФИЯ

публикация	предмет исследования	время после травмы	п	ШКГ
Abdel-Dayem et al. (65)	корреляция ОФЭКТ и КТ	24 час.	14	GCS ≤8
Roper et al. (66)	корреляция ОФЭКТ и КТ	72 час.	15	GCS ≤15
Ito et al. (67)	соотношение перфузии и атрофии мозга при диффузной ЧМТ	1 нед. и 1–6 мес.	8	GCS ≤8

<b>ПЕРФУЗИОННАЯ КТ</b>				
публикация	предмет исследования	время после травмы	n	ШКГ
Wintermark et al. (68)	корреляция ЦПД и МК		61	≤8
Wintermark et al. (69)	прогностическая ценность МК при поступлении	при поступлении	130	≤10
Soustiel et al. (70)	прогностическая ценность МК при поступлении	при поступлении и 1 нед.	30	≤9
Huang et al. (71)	динамика контузионных очагов	1–6 час.	22	≤8
Bendinelli et al. (72)	МК в первые 48 час. после ЧМТ	1–48 час.	30	≤8

<b>ПЕРФУЗИОННАЯ МРТ</b>				
публикация	предмет исследования	время после травмы	n	ШКГ
Garnett et al. (73)	rCVB при ушибах ЧМТ	2–19 дней	18	≤8 vs. ≥9

<b>СРАВНЕНИЕ МЕТОДОВ</b>				
публикация	предмет исследования	время после травмы	n	диагноз
Hagen et al. (74)	сравнение PW-MRI и Xenon-CT	1–24 час.	10	стеноз, ВНД, атрофия
Rempp et al. (75)	сравнение PW-MRI и PET у здоровых		12	здоровые
Gillard et al. (76)	сравнение перф-КТ and PET при АВМ и глиомах		8	8 АВМ, 2 глиомы
Campbell et al. (77)	сравнение PW-MRI и перф-КТ при инсульте ишемическом	3–6 час.	49	инсульт ишемический

коррелирует с плохим исходом [21; 23; 24]. Важно связать изменения МК с метаболической потребностью, поскольку после ЧМТ в разные периоды наблюдаются как угнетение метаболизма, так и преходящий гипергликолиз [25–27]. Эпизоды высокого МК соответствовали эпизодам гипергликолиза. Был поднят вопрос, является ли низкий МК у пациентов после ЧМТ показателем снижения метаболической потребности. Комбинация исследований МК с микродиализом показала, что высокое соотношение лактат/пируват, обычно интерпретируемое как ишемия, может наблюдаться без снижения МК [28]. Это говорит о том, что метаболические кризисы могут быть вызваны дисфункцией митохондрий, а не снижением МК.

Важной задачей при лечении пациентов с ЧМТ отделения нейроинтенсивной терапии (нейро-ОРИТ) является обнаружение ранних признаков вторичного повреждения головного мозга, чтобы предотвратить дальнейшее развитие вторичного повреждения. Мультимодальный мониторинг с использованием фокальных и глобальных методов дает ценную информацию, но имеет свои ограничения. Идеальная техника визуализации позволила бы проводить непрерывные неинвазивные измерения регионального кровотока и метаболизма по всему мозгу. В настоящее время существует несколько методов, которые предлагают снимки отражающие МК, а некоторые также предоставляют информацию о метаболическом состоянии поврежденного мозга. Цель этой статьи – дать краткий обзор доступных в настоящее время методов визуализации мозга, используемых у пациентов с тяжелой ЧМТ.

Соответствующие ссылки суммированы в таблицах.

### **Позитронно-эмиссионная томография**

Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) – это метод визуализации, который обеспечивает количественное измерение перфузии и метаболизма головного мозга [78; 79]. Излучающие позитрон радионуклиды используются либо после включения в химические соединения (например,  $C^{15}O$ ,  $C^{15}O_2$  и  $H_2^{15}O$ ), либо в качестве молекулярных индикаторов (например,  $^{15}O_2$ ). После



внутривенного введения или ингаляции изотопный индикатор распределяется в тканях в соответствии с физиологическими свойствами, и концентрация радиоактивного индикатора измеряется на местном уровне. Радиоизотопы, которые производятся циклотроном, имеют короткий период полураспада и должны использоваться без задержки. Обнаруженные региональные концентрации индикаторов позволяют проводить математическую количественную оценку МК, внутрисосудистого объема церебральной крови (CBV), фракции экстракции кислорода (OEF) и  $CMRO_2$  [80–82].

Радиоизотоп  $O^{15}$  используется для измерения МК и фракции экстракции кислорода, а  $F^{19}$  дезоксиглюкоза (ФДГ) используется для оценки регионального метаболизма глюкозы в мозге. ФДГ является аналогом глюкозы в организме. Он быстро проходит через гематоэнцефалический барьер и попадает в клетки мозга. Поскольку ФДГ не подвергается дальнейшему метаболизму, его можно визуализировать для получения метаболических карт с помощью ПЭТ. Данные ПЭТ обычно сопоставляют с КТ или магнитно-резонансной томографией (МРТ) для получения анатомических взаимосвязей [78; 79; 83].

Ряд исследований использовали ПЭТ в оценке ЧМТ [27; 28; 59; 60; 62–64; 84–86].

С помощью ПЭТ была выявлена регионарная ишемия головного мозга у пациентов с ЧМТ, в течение 24 часов после травмы на основании измерений МК, фракции экстракции кислорода и  $CMRO_2$ , а увеличение объема ишемии коррелировало с плохим исходом [61].

При использовании ПЭТ гипо и гипергликолиз был выявлен у пациентов с ЧМТ. В исследовании Bergsneider et al, было показано, что после тяжелой ЧМТ наблюдается как глобальный, так и региональный гипергликолиз. В течение 1 недели после травмы у 56% пациентов выявлены признаки гипергликолиза с использованием ФДГ-ПЭТ [27]. В другом исследовании ПЭТ была выполнена в течение 4 дней после ЧМТ, и наблюдалось снижение скорости метаболизма глюкозы в мозге [63].

Комбинируя ПЭТ с микродиализом у пациентов с ЧМТ, Vespa et al продемонстрировал высокое соотношение лактат/пи-

руват, что указывает на метаболические кризисы без присутствия ишемии [28]. Было высказано предположение, что высокое соотношение лактат/пируват при этих обстоятельствах указывает на дисфункцию митохондрий, а не на ишемию [28; 87; 88].

Достоинством ПЭТ являются изображения с более высоким разрешением. Основным преимуществом является то, что ПЭТ дает возможность получить количественные региональные измерения как МК, так и метаболизма. Недостатки состоят в том, что получение изотопов требует дорогостоящего циклотрона и является трудоемким. Кроме того, используемые изотопы имеют короткий период полураспада и не подлежат длительному хранению. ПЭТ выполняется в рентгенологическом отделении, требует транспортировки и жизнеобеспечения пациента для исследования [61; 89].

### **Однофотонная эмиссионная компьютерная томография**

Принцип работы однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) аналогичен ПЭТ. Для получения сигнала используется радиоактивный изотоп, вводимый пациенту, а специальные датчики регистрируют излучение, которое преобразуется компьютером в изображения срезов исследуемого органа. Обычно используемым индикатором является радиоизотоп  $^{99m}\text{Tc}$ , который проходит через гематоэнцефалический барьер и накапливается в ткани мозга пропорционально кровотоку. ОФЭКТ – это метод полуколичественного измерения МК, основанный на расчете коэффициентов поглощения индикатора и оценке относительного регионального распределения МК (relative regional CBF; rCBF) в мозге [90].

Повреждения, выявленные с помощью ОФЭКТ у пациентов с ЧМТ в течение первых 72 ч, сравнивали с результатами КТ. Было показано, что ОФЭКТ обнаружил на 40% больше поражений, чем показало КТ [65]. Аналогичные результаты были получены Roper et al [66]. В исследовании восьми пациентов с тяжелой диффузной ЧМТ ОФЭКТ у всех пациентов выявил несколько поражений не выявленных с помощью МРТ [67]. Аномалии

церебральной перфузии выявлялись через 1–6 месяцев после травмы. Существует множество публикаций, доказывающих, что функциональная визуализация головного мозга ОФЭКТ является мощным инструментом исследования, особенно в области цереброваскулярных заболеваний и когнитивных расстройств, а также интенсивно развивается рецепторная и молекулярная визуализация [91]. В недавнем систематическом обзоре Raji et al пришел к выводу, что визуализация ОФЭКТ может быть полезна при оценке пациентов с неврологическими и психиатрическими последствиями ЧМТ [92].

Хотя ОФЭКТ обеспечивает изображения с более низким разрешением, чем ПЭТ, радиоизотоп значительно дешевле и дольше хранится, а для его получения не нужен циклотрон. В настоящее время ОФЭКТ для оценки rCBF в острой фазе ЧМТ выполняется ограниченно.

### **Ксеноновая компьютерная томография**

Ксеноновая компьютерная томография (Xenon-CT) использует вдыхание газовой смеси, содержащей 28% (30–35% в более ранних исследованиях) нерадиоактивного ксенона ( $^{131}\text{Xe}$ ) и кислорода. Газ ксенон рентгеноконтрастен, хорошо растворимым в липидах и хорошо проходит через ГЭБ. Уравнение Кети – Шмидта применяется для расчета регионального и глобального МК. Xenon-CT используется для исследования регионарного кровотока в коре головного мозга и используется для решения клинических задач, связанных с лечением гемодинамических нарушений, артериального давления и искусственной вентиляции легких [29]. Первое сообщение о Xenon-CT у пациента с ЧМТ продемонстрировало, что этот метод можно использовать для выявления областей с нарушением ауторегуляции МК и  $\text{CO}_2$ -реактивности [30]. В следующем исследовании с Xenon-CT, включавшем 35 пациентов с ЧМТ Xenon-CT был использован для выявления изменений МК, для определения степени гипервентиляции и для определения смерти мозга [32]. Xenon-CT [35] продемонстрировал более высокую частоту ишемии (очень низкий МК) после ЧМТ, чем предполагалось ранее [35], что было связано с высокой ранней

смертностью [22]. Исследования ушибов после ЧМТ показали, что МК концентрически распределяется, улучшаясь от ядра к периферии [47]. При травматических гематомах было показано, что низкие уровни rCBF, наблюдаемые в области вокруг гематомы с низкой плотностью, восстановились со 2-го дня и позже, а персистирующая ишемия наблюдалась только в ядре [49]. Установлено, что тип контузии также является определяющим для rCBF. Более низкие значения МК отмечены при смешанных контузиях по сравнению с геморрагическими и негеморрагическими ушибами [42].

Xenon-СТ использовался для оценки влияния различных лечебных действий на МК после ЧМТ. Chieragato et al наблюдали, что rCBF во внутриконтузионной области с низкой плотностью, имеющей критически уменьшенные начальные значения, незначительно зависел от индуцированного норадреналином повышения перфузионного давления мозга (ЦПД). Однако у больных, начинающих с некритических исходных значений rCBF, при повышении ЦПД под действием норадреналина rCBF снижался значительно [48]. Stringer et al сообщили, что гипервентиляция у пациентов с острым поражением головного мозга значительно снижала МК как внутри очага поражения, так и в явно нормальных участках мозга [34]. Кроме того, было показано что, при контузиях МК снижается, но  $\text{CO}_2$ -реактивность сохраняется. Было высказано предположение, что эта область и окружающая паренхима гиперчувствительны к гипервентиляции и гипотонии и, следовательно, уязвимы для вторичного повреждения [36]. Состояние  $\text{CO}_2$ -реактивности было предложено в качестве хорошего раннего прогностического показателя [41]. В исследовании, проведенном Kushi et al, использовались катетеризация луковичной вены в сочетании с Xenon-СТ. Xenon-СТ с одновременным мультимодальным мониторингом дал интересные результаты, касающиеся МК и метаболизма после ЧМТ. Комбинация Xenon-СТ с церебральным микродиализом показала, что потеря  $\text{CO}_2$ -реактивности сочеталась с повышением ВЧД и повышением уровня лактата, глутамата и глицеролдиализата, а также с летальным исходом [52]. В другом исследовании области с низким МК показали повышенный уровень глутамата [40].

Ксеноновая компьютерная томография также сочеталась с мониторингом напряжения кислорода в ткани мозга ( $PbrO_2$ ) при ЧМТ и показала линейную зависимость между  $PbrO_2$  и МК [45].

Обнадёживающие результаты были продемонстрированы с помощью Xenon-СТ в прогнозировании исхода у пациентов с ЧМТ. Пациенты с низким МК, которые возвращаются к нормальному состоянию МК через 2–3 недели после тяжелой ЧМТ, показывают лучший неврологический исход, чем в группе с устойчивым низким уровнем МК [50].

В недавнем исследовании Xenon-СТ использовалась для оценки МК в первые 12 часов после травмы у 120 пациентов с ЧМТ. Было показано, что измерение МК в течение первых 12 часов предсказывает исход через 6 месяцев, и наилучшее качество прогноза исхода было получено, если Xenon-СТ выполняли в течение 6 часов после ЧМТ [57]. При анализе МК у пациента с ЧМТ и повреждением легких следует учитывать возможные изменения концентрации ксенона в артериальной крови из-за вентиляционно-перфузионных нарушений [43].

Предыдущие исследования показывают, что активность эндотелиальной синтазы оксида азота (NOS3) важна для поддержания МК после ЧМТ. Используя Xenon-СТ, Robertson et al изучали связь генетического полиморфизма NOS3 и МК после ЧМТ. Они показали, что у пациентов с генотипом C/C были самые низкие значения МК и худший исход [56].

Ксеноновая компьютерная томография выполняется быстро и позволяет оценить количественные измерения МК. Большим преимуществом является то, что при использовании мобильного КТ-аппарата нет необходимости перевозить пациента в другое место, что всегда связано с повышенным риском развития нежелательных явлений [93; 94]. Другими преимуществами являются короткий период полувыведения и очень низкий риск побочных эффектов вдыхаемого ксенона, что делает возможным повторные обследования. Очень низкий риск побочных эффектов был продемонстрирован в недавнем многоцентровом оценочном исследовании, в котором сделан вывод о том, что измерения МК с помощью

Хепон-СТ могут быть выполнены безопасно, с очень низким риском нежелательных явлений [95]. Но следует помнить, что мозг подвергается воздействию небольшой дозы радиации.

Wintermark et al сообщили о дозе облучения за все исследование Хепон-СТ в 3,5–10 mSv [96]. Seifert et al сообщают, что в случае когда мозг частично расположен в области первичного облучения, была рассчитана средняя доза для органа, равная 39 mSv, что соответствует эффективному действию, равному 1,6 mSv [97].

В наших исследованиях эффективная доза для полного обследования Хепон-СТ составляет 2,7 mSv (собственные данные, не опубликованы). Эту дозу можно сравнить со среднегодовой фоновой дозой в Швеции, равной 3 mSv.

(mSv – миллизиверт; Зиверт, Sv — единица измерения эффективной и эквивалентной доз ионизирующего излучения в Международной системе единиц (СИ), используется в радиационной безопасности с 1979 года).

### **Визуализация перфузии мозга**

Церебральная перфузия определяется как прохождение крови через ткань головного мозга на единицу объема, измеряемая в миллилитрах на 100 г ткани в минуту. При визуализации перфузии используются внутрисосудистые индикаторы, чаще всего контрасты с йодом или гадолинием в зависимости от метода визуализации. Эти методы используют изменение сигнала, которое сопровождают прохождение контраста через цереброваскулярную систему. Контрасты, используемые в МРТ, такие как гадолиний, представляют собой соединения, которые работают, изменяя магнитные свойства соседних ядер водорода, а при КТ-перфузии используются йодсодержащие рентгеноконтрастные вещества (например йогексол) [98; 99].

На основе полученных данных создаются карты с цветовой кодировкой количественного определения различных параметров перфузии, включая МК, CBV, среднее время прохождения контраста (mean transit time; МТТ) и время до пика (time to peak; ТТР) – время от начала введения контрастного вещества до време-

ни получения максимального сигнала. Двумя распространенными методами являются перфузионная МРТ и КТ-перфузия, которые будут обсуждаться ниже.

### **Перфузионно-взвешенная МРТ**

Наиболее распространенным методом измерения параметров перфузии с помощью МРТ является динамическая восприимчивость контраста (dynamic susceptibility contrast; DSC). Перфузия DSC-MRI также известна как МРТ с отслеживанием болюса или МРТ с взвешенной перфузией (perfusion-weighted MRI; PW-MRI). В данном обзоре авторы используют аббревиатуру PW-MRI. В PW-MRI серии быстрых T2-взвешенных изображений получают при введении контраста с гадолинием. Когда гадолиний проходит через ткани, он вызывает снижение интенсивности T2 в зависимости от локальной концентрации. Могут быть получены кривые, показывающие изменения интенсивности в зависимости от изменения концентрации гадолиния по времени. Это изменение интенсивности сигнала по времени обрабатывается компьютером для извлечения параметров, которые отражают МК (CBF), CBV или МТТ. Они связаны уравнением  $CBF = CBV/MTT$ , также известным как «принцип центрального объема» [100; 101].

Количество исследований ЧМТ с использованием PW-MRI мало. Garnett et al использовал PWI в подострой фазе ЧМТ в небольшой группе пациентов и сообщил, что и в области нормального мозга, и в очаге контузии может выявляться аномальный регионарный МК, что сочетается с худшими исходами [73]. В исследовании, включавшем 10 пациентов с неврологическими заболеваниями, PW-MPT сравнивали с ксенон-КТ и показали хорошую корреляцию rCBF между этими методами [74].

PW-MRI может использоваться вместе с диффузионно-взвешенной МРТ (DWI) для выявления ишемической полутени [102; 103]. Можно оценить состояние сосудов, если добавить магнитно-резонансную ангиографию (MRA) [104]. PW-MRI использовали у здоровых людей для измерения абсолютных значений rCBF и rCBV и сравнивали их со значениями, полученными с



помощью ПЭТ. Значения совпадали с предыдущими результатами с использованием ПЭТ как в белом, так и в сером веществе [75]. В недавнем исследовании PW-MRI сравнивали с КТ-перфузией, и было обнаружено, что PW-MRI превосходит по точности в выявлении ишемического ядра и ткани, которую можно спасти [77].

Одним из преимуществ PW-MRI является то, что в качестве контрастного вещества используется гадолиний, у которого меньше противопоказаний, чем у йодированных контрастов. Однако по сравнению с компьютерной томографией PW-MPT относительно трудоемкий и более дорогой метод. МРТ-томографы менее доступны и менее удобны для мониторинга состояния пациента.

### **Компьютерно-томографическое перфузионное сканирование**

При компьютерной томографии перфузии (КТ-перфузии) вначале получают нативный (неусиленный) КТ-снимок, а затем снимок с инфузией йодированного контраста. Сопоставление КТ-снимков до и после введения контрастного вещества позволяет вычленять изменения, которые связаны с прохождением контраста по сосудам мозга. Постобработка данных позволяет создавать карты с цветовой кодировкой и количественно определять различные параметры перфузии, включая МК, СВV, МГТ и ТТР. КТ-перфузия в основном используется для ведения пациентов с острым инсультом и другими цереброваскулярными нарушениями, поскольку обеспечивает простой и практичный способ получения как структурных, так и МК-изображений. Первое исследование, проведенное с КТ-перфузией при тяжелой ЧМТ, включало 130 пациентов и показало, что количество артериальных территорий с низкими значениями rCBV было независимым прогностическим фактором в отношении функционального исхода [69]. Эта же группа исследовала корреляцию результатов оценки ЦПД и результатов КТ-перфузии. Популяция разделилась на две группы пациентов; одна без связи между МК и соответствующими значениями ЦПД, рассматриваемая как группа с сохранной ауторегуляцией МК, а другая сильной корреляцией между МК и ЦПД,



интерпретируемая как группа с нарушенной ауторегуляцией МК. Интересно, что в группе с нарушенной ауторегуляцией МК были получены лучшие клинические исходы [68].

Два исследования изучали ушиб головного мозга с использованием КТ-перфузии у пациентов с ЧМТ. В первом исследовании были изучены как контузионное ядро, так и окружающая ткань мозга. Было показано, что ранние карты CBV и МК, полученные с помощью КТ-перфузии лучше коррелируют с результатами не-контрастного КТ-сканирования, выполненного через 1 неделю, чем ранние КТ-снимки без контраста. Следовательно, КТ-перфузия обеспечивает лучшую раннюю оценку жизнеспособности тканей [70]. Во втором исследовании КТ-перфузия была выполнена в течение 6 часов после прибытия, а экстравазация контраста была предиктором прогрессирования кровоизлияния [71]. В недавнем исследовании КТ-перфузия выполнялась в течение первых 48 ч после тяжелой ЧМТ, была подтверждена аномальная перфузия после ЧМТ и выявлены участки гипоперфузии у 60% пациентов, которые не были замечены при обычной КТ [72].

Измерение МК с использованием КТ-перфузии сравнивали с ПЭТ у пациентов с артериовенозными мальформациями и глиомами. Была обнаружена хорошая корреляция, хотя при КТ-перфузии была тенденция показывать более высокий МК [76].

Преимущества КТ-перфузии заключаются в том, что все нейро-ОРИТ, оснащенные компьютерным томографом, могут быстро получать перфузионные изображения. К недостаткам относятся воздействие радиации, потенциальная аллергическая реакция на йодный контраст, противопоказание к применению йодного контраста в случае почечной недостаточности и риск возникновения почечной недостаточности при повторных обследованиях. Кроме того, хотя количественные значения МК могут быть получены с помощью перфузионной КТ, точность полученных значений кровотока не была полностью подтверждена. Не было определено, могут ли референсные величины для нормального МК и критического порога МК, измеренные с помощью ПЭТ или Xenon-CT, применяться в КТ-перфузии. КТ-перфузия использует внутрисосудистый

индикатор для измерения внутрисосудистого МК, который, вероятно, отражает другой физиологический механизм, чем у ПЭТ и Xenon-CT, которые используют диффузионный след.

### **Заключение**

Церебральная гипоперфузия и другие нарушения МК осложняют ЧМТ и играют важную роль в развитии вторичного повреждения головного мозга. Интегрировать в нейроинтенсивную терапию методы количественных измерений rCBF всё еще трудно. Лечение основывается главным образом на однофокусных или глобальных методах мониторинга для выявления церебральной ишемии или для оценки различных методов лечения, направленных на увеличение МК. В нейро-ОРИТ требуется быстрая оценка МК без транспортировки пациента. В настоящее время прикроватный Xenon-CT является единственным методом, отвечающим этим критериям. Все другие методы, рассмотренные выше, требуют перевода пациентов с ЧМТ в радиологическое отделение. Тем не менее, Xenon-CT может обеспечить только количественные измерения МК. Для оценки таких параметров, как CBV, CMRglu и CMRO<sub>2</sub>, необходимо использовать перфузионную визуализацию и ПЭТ. ПЭТ представляет собой сложную и дорогостоящую процедуру, а препараты для исследования создаются с использованием циклотрона, что ограничивает его использование лишь несколькими центрами ЧМТ. Ни один из доступных в настоящее время методов не обеспечивает непрерывного измерения МК.

Прикроватный Xenon-CT является экономичным и доступным методом визуализации с небольшим количеством побочных эффектов, которые можно использовать в обычной нейро-ОРИТ для измерения МК после ЧМТ.

### **Заявление о конфликте интересов**

Авторы заявляют, что исследование проводилось в отсутствие каких-либо коммерческих или финансовых отношений, которые могут быть истолкованы как потенциальный конфликт интересов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. **Werner C, Engelhard K.** Pathophysiology of traumatic brain injury. *Br J Anaesth* (2007) 99:4–910.1093/bja/aem131
2. **Rose J, Valtonen S, Jennett B.** Avoidable factors contributing to death after head injury. *Br Med J* (1977) 2:615–810.1136/bmj.2.6087.615 [PMC free article]
3. **Graham DI, Adams JH, Doyle D.** Ischaemic brain damage in fatal non-missile head injuries. *J Neurol Sci* (1978) 39:213–3410.1016/0022-510X(78)90124-7 [
4. **Graham DI, Ford I, Adams JH, Doyle D, Teasdale GM, Lawrence AE, et al.** Ischaemic brain damage is still common in fatal non-missile head injury. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* (1989) 52:346–5010.1136/jnnp.52.3.346 [PMC free article]
5. **Astrup J, Symon L, Branston NM, Lassen NA.** Cortical evoked potential and extracellular K<sup>+</sup> and H<sup>+</sup> at critical levels of brain ischemia. *Stroke* (1977) 8:51–7
6. **Astrup J, Siesjo BK, Symon L.** Thresholds in cerebral ischemia – the ischemic penumbra. *Stroke* (1981) 12:723–5
7. **Jones TH, Morawetz RB, Crowell RM, Marcoux FW, Fitzgibbon SJ, Degirolami U, et al.** Thresholds of focal cerebral ischemia in awake monkeys. *J Neurosurg* (1981) 54:773–8210.3171/jns.1981.54.6.0773
8. **Heiss WD, Rosner G.** Functional recovery of cortical neurons as related to degree and duration of ischemia. *Ann Neurol* (1983) 14:294–30110.1002/ana.41014030
9. **Graham DI, Adams JH.** Ischaemic brain damage in fatal head injuries. *Lancet* (1971) 1:265–610.1016/S0140-6736(71)91003-8 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
10. **Dietrich WD, Alonso O, Busto R, Prado R, Zhao W, Dewanjee MK, et al.** Posttraumatic cerebral ischemia after fluid percussion brain injury: an autoradiographic and histopathological study in rats. *Neurosurgery* (1998) 43:585–93; discussion 593–84.10.1097/00006123-199809000-00105
11. **Lassen NA.** The luxury-perfusion syndrome and its possible relation to acute metabolic acidosis localised within the brain. *Lancet* (1966) 2:1113–510.1016/S0140-6736(66)92199-4
12. **Bruce DA, Langfitt TW, Miller JD, Schutz H, Vapalahti MP, Stanek A, et al.** Regional cerebral blood flow, intracranial pressure, and brain metabolism in comatose patients. *J Neurosurg* (1973) 38:131–4410.3171/jns.1973.38.2.0131
13. **Enevoldsen EM, Cold G, Jensen FT, Malmros R.** Dynamic changes in regional CBF, intraventricular pressure, CSF pH and lactate levels during the acute phase of head injury. *J Neurosurg* (1976) 44:191–21410.3171/jns.1976.44.2.0191
14. **Obrist WD, Langfitt TW, Jaggi JL, Cruz J, Gennarelli TA.** Cerebral blood flow and metabolism in comatose patients with acute head injury. Relationship to intracranial hypertension. *J Neurosurg* (1984) 61:241–5310.3171/jns.1984.61.2.0241
15. **DeWitt DS, Jenkins LW, Wei EP, Lutz H, Becker DP, Kontos HA.** Effects of fluid-percussion brain injury on regional cerebral blood flow and pial arteriolar diameter. *J Neurosurg* (1986) 64:787–9410.3171/jns.1986.64.5.0787
16. **Dietrich WD, Alonso O, Busto R, Prado R, Dewanjee S, Dewanjee MK, et al.** Widespread hemodynamic depression and focal platelet accumulation after fluid percussion brain injury: a double-label autoradiographic study in rats. *J Cereb Blood Flow Metab* (1996) 16:481–910.1097/00004647-199605000-00015
17. **Bramlett HM, Green EJ, Dietrich WD.** Exacerbation of cortical and hippocampal CA1 damage due to posttraumatic hypoxia following moderate fluid-percussion brain injury in rats. *J Neurosurg* (1999) 91:653–910.3171/jns.1999.91.4.0653
18. **Siesjo BK.** *Brain Energy Metabolism.* New York, NY: John & Wiley; (1978).
19. **Marklund N, Salci K, Ronquist G, Hillered L.** Energy metabolic changes in the early post-injury period following traumatic brain injury in rats. *Neurochem Res* (2006)

31:1085–9310.1007/s11064-006-9120-0

**20. Reilly PL, Bullock R.** Head Injury, Pathophysiology and Management. London: Hodder Education; (2005).

**21. Marion DW, Darby J, Yonas H.** Acute regional cerebral blood flow changes caused by severe head injuries. *J Neurosurg* (1991) 74:407–1410.3171/jns.1991.74.3.0407

**22. Bouma GJ, Muizelaar JP, Stringer WA, Choi SC, Fatouros P, Young HF.** Ultra-early evaluation of regional cerebral blood flow in severely head-injured patients using xenon-enhanced computerized tomography. *J Neurosurg* (1992) 77:360–810.3171/jns.1992.77.3.0360

**23. Bouma GJ, Muizelaar JP, Choi SC, Newlon PG, Young HF.** Cerebral circulation and metabolism after severe traumatic brain injury: the elusive role of ischemia. *J Neurosurg* (1991) 75:685–9310.3171/jns.1991.75.5.0685

**24. Overgaard J, Mosdal C, Tweed WA.** Cerebral circulation after head injury. Part 3: does reduced regional cerebral blood flow determine recovery of brain function after blunt head injury? *J Neurosurg* (1981) 55:63–7410.3171/jns.1981.55.1.0063

**25. Jaggi JL, Obrist WD, Gennarelli TA, Langfitt TW.** Relationship of early cerebral blood flow and metabolism to outcome in acute head injury. *J Neurosurg* (1990) 72:176–8210.3171/jns.1990.72.2.0176

**26. Hovda DA, Lee SM, Smith ML, Von Stuck S, Bergsneider M, Kelly D, et al.** The neurochemical and metabolic cascade following brain injury: moving from animal models to man. *J Neurotrauma* (1995) 12:903–610.1089/neu.1995.12.903

**27. Bergsneider M, Hovda DA, Shalmon E, Kelly DF, Vespa PM, Martin NA, et al.** Cerebral hyperglycolysis following severe traumatic brain injury in humans: a positron emission tomography study. *J Neurosurg* (1997) 86:241–5110.3171/jns.1997.86.2.0241

**28. Vespa P, Bergsneider M, Hattori N, Wu HM, Huang SC, Martin NA, et al.** Metabolic crisis without brain ischemia is common after traumatic brain injury: a combined microdialysis and positron emission

tomography study. *J Cereb Blood Flow Metab* (2005) 25:763–7410.1038/sj.jcbfm.9600073 [PMC free article]

**29. Yonas H, Gur D, Wolfson SK, Jr, Good WF, Good BC, Latchaw RE.** Xenon-enhanced computerized tomographic cerebral blood flow mapping. *Lancet* (1984) 1:1357.10.1016/S0140-6736(84)91856-7

**30. Yonas H, Snyder JV, Gur D, Good WF, Latchaw RE, Wolfson SK, Jr, et al.**

Local cerebral blood flow alterations (Xe-CT method) in an accident victim. *J Comput Assist Tomogr* (1984) 8:990–110.1097/00004728-198410000-00038

**31. Langfitt TW, Obrist WD, Alavi A, Grossman RI, Zimmerman R, Jaggi J, et al.**

Computerized tomography, magnetic resonance imaging, and positron emission tomography in the study of brain trauma. Preliminary observations. *J Neurosurg* (1986) 64:760–710.3171/jns.1986.64.5.0760

**32. Latchaw RE, Yonas H, Darby JM, Gur D, Pentheny SL.** Xenon/CT cerebral blood flow determination following cranial trauma. *Acta Radiol Suppl* (1986) 369:370–3

**33. Schalen W, Messeter K, Nordstrom CH.** Cerebral vasoreactivity and the prediction of outcome in severe traumatic brain lesions. *Acta Anaesthesiol Scand* (1991) 35:113–2210.1111/j.1399-6576.1991.tb03258.x

**34. Stringer WA, Hasso AN, Thompson JR, Hinshaw DB, Jordan KG.** Hyperventilation-induced cerebral ischemia in patients with acute brain lesions: demonstration by xenon-enhanced CT. *AJNR Am J Neuroradiol* (1993) 14:475–84

**35. Bouma GJ, Muizelaar JP.** Evaluation of regional cerebral blood flow in acute head injury by stable xenon-enhanced computerized tomography. *Acta Neurochir Suppl (Wien)* (1993) 59:34–40

**36. McLaughlin MR, Marion DW.** Cerebral blood flow and vasoresponsivity within and around cerebral contusions. *J Neurosurg* (1996) 85:871–610.3171/jns.1996.85.5.0871

**37. Kelly DF, Martin NA, Kordestani R, Counelis G, Hovda DA, Bergsneider M, et al.** Cerebral blood flow as a predictor of

outcome following traumatic brain injury. *J Neurosurg* (1997) 86:633–4110.3171/jns.1997.86.4.0633

**38. Schroder ML, Muizelaar JP, Fatouros P, Kuta AJ, Choi SC.** Early cerebral blood volume after severe traumatic brain injury in patients with early cerebral ischemia. *Acta Neurochir Suppl* (1998) 71:127–30

**39. Bouma GJ, Muizelaar JP, Fatouros P.** Pathogenesis of traumatic brain swelling: role of cerebral blood volume. *Acta Neurochir Suppl* (1998) 71:272–5

**40. Dopperberg EM, Reinert M, Zauner A, Massie TS, Bullock R.** Determinants of cerebral extracellular potassium after severe human head injury. *Acta Neurochir Suppl* (1999) 75:31–4

**41. Kushi H, Moriya T, Saito T, Kinoshita K, Shibuya T, Hayashi N.** Importance of metabolic monitoring systems as an early prognostic indicator in severe head injured patients. *Acta Neurochir Suppl* (1999) 75:67–8

**42. Hoelper BM, Reinert MM, Zauner A, Dopperberg E, Bullock R.** rCBF in hemorrhagic, non-hemorrhagic and mixed contusions after severe head injury and its effect on perilesional cerebral blood flow. *Acta Neurochir Suppl* (2000) 76:21–5

**43. von Oettingen G, Bergholt B, Ostergaard L, Jensen LC, Gyldensted C, Astrup J.** Xenon CT cerebral blood flow in patients with head injury: influence of pulmonary trauma on the input function. *Neuroradiology* (2000) 42:168–7310.1007/s002340050039

**44. Schutt S, Horn P, Roth H, Quintel M, Schilling L, Schmiedek P, et al.** Bed-side monitoring of cerebral blood flow by transcranial thermo-dye-dilution technique in patients suffering from severe traumatic brain injury or subarachnoid hemorrhage. *J Neurotrauma* (2001) 18:595–60510.1089/089771501750291837

**45. Valadka AB, Hlatky R, Furuya Y, Robertson CS.** Brain tissue PO<sub>2</sub>: correlation with cerebral blood flow. *Acta Neurochir Suppl* (2002) 81:299–301

**46. Furuya Y, Hlatky R, Valadka AB, Diaz P, Robertson CS.** Comparison of cerebral

blood flow in computed tomographic hypodense areas of the brain in head-injured patients. *Neurosurgery* (2003) 52:340–5; discussion 345–6.10.1227/01.NEU.0000043931.83041.AA

**47. Chiaregato A, Fainardi E, Tanfani A, Martino C, Pransani V, Cocciolo F, et al.** Mixed dishomogeneous hemorrhagic brain contusions. Mapping of cerebral blood flow. *Acta Neurochir Suppl* (2003) 86:333–7

**48. Chiaregato A, Fainardi E, Tanfani A, Sabia G, Martino C, Pascarella R, et al.** Induced acute arterial hypertension and regional cerebral flow in intracranial low density area. *Acta Neurochir Suppl* (2003) 86:361–5

**49. Chiaregato A, Fainardi E, Servadei F, Tanfani A, Pugliese G, Pascarella R, et al.** Centrifugal distribution of regional cerebral blood flow and its time course in traumatic intracerebral hematomas. *J Neurotrauma* (2004) 21:655–6610.1089/0897715041269669

**50. Inoue Y, Shiozaki T, Tasaki O, Hayakata T, Ikegawa H, Yoshiya K, et al.** Changes in cerebral blood flow from the acute to the chronic phase of severe head injury. *J Neurotrauma* (2005) 22:1411–810.1089/neu.2005.22.1411

**51. Chiaregato A, Compagnone C, Tanfani A, Ravaladini M, Tagliaferri F, Pascarella R, et al.** Cerebral blood flow mapping in two different subtypes of intraparenchymal hemorrhagic traumatic lesions. *Acta Neurochir Suppl* (2005) 95:159–64

**52. Poon WS, Ng SC, Chan MT, Lam JM, Lam WW.** Cerebral blood flow (CBF)-directed management of ventilated head-injured patients. *Acta Neurochir Suppl* (2005) 95:9–1110.1007/3-211-32318-X\_2

**53. Marmarou A, Signoretti S, Aygok G, Fatouros P, Portella G.** Traumatic brain edema in diffuse and focal injury: cellular or vasogenic? *Acta Neurochir Suppl* (2006) 96:24–910.1007/3-211-30714-1\_6

**54. Chiaregato A, Tanfani A, Compagnone C, Turrini C, Sarpieri F, Ravaladini M, et al.** Global cerebral blood flow and CPP after severe head injury: a xenon-CT

study. *Intensive Care Med* (2007) 33:856–6210.1007/s00134-007-0604-4

**55. Masaoka H.** Cerebral blood flow and metabolism during mild hypothermia in patients with severe traumatic brain injury. *J Med Dent Sci* (2010) 57:133–8

**56. Robertson CS, Gopinath SP, Valadka AB, Van M, Swank PR, Goodman JC.** Variants of the endothelial nitric oxide gene and cerebral blood flow after severe traumatic brain injury. *J Neurotrauma* (2011) 28:727–3710.1089/neu.2010.1476 [PMC free article]

**57. Kaloostian P, Robertson C, Gopinath SP, Stippler M, King CC, Qualls C, et al.** Outcome prediction within twelve hours after severe traumatic brain injury by quantitative cerebral blood flow. *J Neurotrauma* (2012) 29:727–3410.1089/neu.2011.2147 [PMC free article]

**58. Shafer R, Brown A, Taylor C.** Correlation between cerebral blood flow and oxygen saturation in patients with subarachnoid hemorrhage and traumatic brain injury. *J Neurointerv Surg* (2011) 3:395–810.1136/jnis.2010.004184

**59. Hattori N, Huang SC, Wu HM, Yeh E, Glenn TC, Vespa PM, et al.** Correlation of regional metabolic rates of glucose with glasgow coma scale after traumatic brain injury. *J Nucl Med* (2003) 44:1709–16

**60. Coles JP, Fryer TD, Smielewski P, Rice K, Clark JC, Pickard JD, et al.** Defining ischemic burden after traumatic brain injury using 15O PET imaging of cerebral physiology. *J Cereb Blood Flow Metab* (2004) 24:191–20110.1097/01.WCB.0000100045.07481.DE

**61. Coles JP, Fryer TD, Smielewski P, Chatfield DA, Steiner LA, Johnston AJ, et al.** Incidence and mechanisms of cerebral ischemia in early clinical head injury. *J Cereb Blood Flow Metab* (2004) 24:202–1110.1097/01.WCB.0000103022.98348.24

**62. Hattori N, Huang SC, Wu HM, Liao W, Glenn TC, Vespa PM, et al.** Acute changes in regional cerebral (18)F-FDG kinetics in patients with traumatic brain injury. *J Nucl Med* (2004) 45:775–83

**63. Wu HM, Huang SC, Hattori N, Glenn TC, Vespa PM, Yu CL, et al.** Selective

metabolic reduction in gray matter acutely following human traumatic brain injury. *J Neurotrauma* (2004) 21:149–6110.1089/089771504322778613

**64. Cunningham AS, Salvador R, Coles JP, Chatfield DA, Bradley PG, Johnston AJ, et al.** Physiological thresholds for irreversible tissue damage in contusional regions following traumatic brain injury. *Brain* (2005) 128:1931–4210.1093/brain/awh536

**65. Abdel-Dayem HM, Sadek SA, Kouris K, Bahar RH, Higazi I, Eriksson S, et al.** Changes in cerebral perfusion after acute head injury: comparison of CT with Tc-99m HM-PAO SPECT. *Radiology* (1987) 165:221–6

**66. Roper SN, Mena I, King WA, Schweitzer J, Garrett K, Mehlinger CM, et al.** An analysis of cerebral blood flow in acute closed-head injury using technetium-99m-HMPAO SPECT and computed tomography. *J Nucl Med* (1991) 32:1684–7

**67. Ito H, Ishii K, Onuma T, Kawashima R, Fukuda H.** Cerebral perfusion changes in traumatic diffuse brain injury; IMP SPECT studies. *Ann Nucl Med* (1997) 11:167–7210.1007/BF03164829

**68. Wintermark M, Chioloro R, Van Melle G, Revelly JP, Porchet F, Regli L, et al.** Relationship between brain perfusion computed tomography variables and cerebral perfusion pressure in severe head trauma patients. *Crit Care Med* (2004) 32:1579–8710.1097/01.CCM.0000130171.08842.72

**69. Wintermark M, Van Melle G, Schnyder P, Revelly JP, Porchet F, Regli L, et al.** Admission perfusion CT: prognostic value in patients with severe head trauma. *Radiology* (2004) 232:211–2010.1148/radiol.2321030824

**70. Soustiel JF, Mahamid E, Goldsher D, Zaaroor M.** Perfusion-CT for early assessment of traumatic cerebral contusions. *Neuroradiology* (2008) 50:189–9610.1007/s00234-007-0337-7

**71. Huang AP, Lee CW, Hsieh HJ, Yang CC, Tsai YH, Tsuang FY, et al.** Early parenchymal contrast extravasation predicts subsequent hemorrhage progression, clinical deterioration, and need for surgery in patients with traumatic



cerebral contusion. *J Trauma* (2011) 71:1593–910.1097/TA.0b013e31822c8865

**72. Bendinelli C, Bivard A, Nebauer S, Parsons MW, Balogh ZJ.** Brain CT perfusion provides additional useful information in severe traumatic brain injury. *Injury* (2013) 44:1208–1210.1016/j.injury.2013.03.039

**73. Garnett MR, Blamire AM, Corkill RG, Rajagopalan B, Young JD, Cadoux-Hudson TA, et al.** Abnormal cerebral blood volume in regions of contused and normal appearing brain following traumatic brain injury using perfusion magnetic resonance imaging. *J Neurotrauma* (2001) 18:585–9310.1089/089771501750291828

**74. Hagen T, Bartylla K, Piepgras U.** Correlation of regional cerebral blood flow measured by stable xenon CT and perfusion MRI. *J Comput Assist Tomogr* (1999) 23:257–6410.1097/00004728-199903000-00015

**75. Rempp KA, Brix G, Wenz F, Becker CR, Guckel F, Lorenz WJ.** Quantification of regional cerebral blood flow and volume with dynamic susceptibility contrast-enhanced MR imaging. *Radiology* (1994) 193:637–41

**76. Gillard JH, Minhas PS, Hayball MP, Bearcroft PW, Antoun NM, Freer CE, et al.** Assessment of quantitative computed tomographic cerebral perfusion imaging with H<sub>2</sub>(15)O positron emission tomography. *Neurol Res* (2000) 22:457–64

**77. Campbell BC, Christensen S, Levi CR, Desmond PM, Donnan GA, Davis SM, et al.** Comparison of computed tomography perfusion and magnetic resonance imaging perfusion-diffusion mismatch in ischemic stroke. *Stroke* (2012) 43:2648–5310.1161/STROKEAHA.112.660548

**78. Sokoloff L, Reivich M, Kennedy C, Des Rosiers MH, Patlak CS, Pettigrew KD, et al.** The [14C]deoxyglucose method for the measurement of local cerebral glucose utilization: theory, procedure, and normal values in the conscious and anesthetized albino rat. *J Neurochem* (1977) 28:897–91610.1111/j.1471-4159.1977.tb10649.x

**79. Reivich M, Kuhl D, Wolf A, Greenberg J, Phelps M, Ido T, et al.** The [18F]fluoro-deoxyglucose method for the measurement

of local cerebral glucose utilization in man. *Circ Res* (1979) 44:127–3710.1161/01.RES.44.1.127

**80. Ter-Pogossian MM, Eichling JO, Davis DO, Welch MJ.** The measure in vivo of regional cerebral oxygen utilization by means of oxyhemoglobin labeled with radioactive oxygen-15. *J Clin Invest* (1970) 49:381–9110.1172/JCI106247 [PMC free article]

**81. Frackowiak RS, Lenzi GL, Jones T, Heather JD.** Quantitative measurement of regional cerebral blood flow and oxygen metabolism in man using 15O and positron emission tomography: theory, procedure, and normal values. *J Comput Assist Tomogr* (1980) 4:727–3610.1097/00004728-198012000-00001

**82. Herscovitch P, Markham J, Raichle ME.** Brain blood flow measured with intravenous H<sub>2</sub>(15)O. I. Theory and error analysis. *J Nucl Med* (1983) 24:782–9

**83. Reivich M, Kuhl D, Wolf A, Greenberg J, Phelps M, Ido T, et al.** Measurement of local cerebral glucose metabolism in man with 18F-2-fluoro-2-deoxy-d-glucose. *Acta Neurol Scand Suppl* (1977) 64:190–1

**84. Pickard JD, Hutchinson PJ, Coles JP, Steiner LA, Johnston AJ, Fryer TD, et al.** Imaging of cerebral blood flow and metabolism in brain injury in the ICU. *Acta Neurochir Suppl* (2005) 95:459–6410.1007/3-211-32318-X\_94

**85. Menon DK.** Brain ischaemia after traumatic brain injury: lessons from 15O2 positron emission tomography. *Curr Opin Crit Care* (2006) 12:85–910.1097/01.ccx.0000216572.19062.8f

**86. Kato T, Nakayama N, Yasokawa Y, Okumura A, Shinoda J, Iwama T.** Statistical image analysis of cerebral glucose metabolism in patients with cognitive impairment following diffuse traumatic brain injury. *J Neurotrauma* (2007) 24:919–2610.1089/neu.2006.0203

**87. Clausen T, Zauner A, Levasseur JE, Rice AC, Bullock R.** Induced mitochondrial failure in the feline brain: implications for understanding acute post-traumatic metabolic events. *Brain Res* (2001) 908:35–4810.1016/S0006-8993(01)02566-5

- 88. Nielsen TH, Bindslev TT, Pedersen SM, Toft P, Olesen NV, Nordstrom CH.** Cerebral energy metabolism during induced mitochondrial dysfunction. *Acta Anaesthesiol Scand* (2013) 57:229–3510.1111/j.1399-6576.2012.02783.x
- 89. Nortje J, Gupta AK.** The role of tissue oxygen monitoring in patients with acute brain injury. *Br J Anaesth* (2006) 97:95–10610.1093/bja/ael137
- 90. Levin CS.** Primer on molecular imaging technology. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* (2005) 32:S325–4510.1007/s00259-005-1973-y
- 91. Devous MD., Sr** Single-photon emission computed tomography in neurotherapeutics. *NeuroRx* (2005) 2:237–4910.1602/neurorx.2.2.237 [PMC free article]
- 92. Raji CA, Tarzwell R, Pavel D, Schneider H, Uszler M, Thornton J, et al.** Clinical utility of SPECT neuroimaging in the diagnosis and treatment of traumatic brain injury: a systematic review. *PLoS One* (2014) 9:e91088.10.1371/journal.pone.0091088 [PMC free article]
- 93. Hillman J, Sturnegk P, Yonas H, Heron J, Sandborg M, Gunnarsson T, et al.** Bedside monitoring of CBF with xenon-CT and a mobile scanner: a novel method in neurointensive care. *Br J Neurosurg* (2005) 19:395–40110.1080/02688690500389898
- 94. Sturnegk P, Mellergard P, Yonas H, Theodorsson A, Hillman J.** Potential use of quantitative bedside CBF monitoring (Xe-CT) for decision making in neurosurgical intensive care. *Br J Neurosurg* (2007) 21:332–910.1080/02688690701411574
- 95. Carlson AP, Brown AM, Zager E, Uchino K, Marks MP, Robertson C, et al.** Xenon-enhanced cerebral blood flow at 28% xenon provides uniquely safe access to quantitative, clinically useful cerebral blood flow information: a multicenter study. *AJNR Am J Neuroradiol* (2011) 32:1315–2010.3174/ajnr.A2522
- 96. Wintermark M, Sesay M, Barbier E, Borbely K, Dillon WP, Eastwood JD, et al.** Comparative overview of brain perfusion imaging techniques. *Stroke* (2005) 36:e83–9910.1161/01.STR.0000177884.72657.8b
- 97. Seifert H, Blass G, Leetz HK, Voges M.** The radiation exposure of the patient from stable-xenon computed tomography. *Br J Radiol* (1995) 68:301–510.1259/0007-1285-68-807-301
- 98. Barbier EL, Lamalle L, Decorsis M.** Methodology of brain perfusion imaging. *J Magn Reson Imaging* (2001) 13:496–52010.1002/jmri.1073
- 99. Grandin CB.** Assessment of brain perfusion with MRI: methodology and application to acute stroke. *Neuroradiology* (2003) 45:755–6610.1007/s00234-003-1024-y
- 100. Rosen BR, Belliveau JW, Vevea JM, Brady TJ.** Perfusion imaging with NMR contrast agents. *Magn Reson Med* (1990) 14:249–6510.1002/mrm.1910140211
- 101. Lia TQ, Guang Chen Z, Ostergaard L, Hindmarsh T, Moseley ME.** Quantification of cerebral blood flow by bolus tracking and artery spin tagging methods. *Magn Reson Imaging* (2000) 18:503–1210.1016/S0730-725X(00)00137-5
- 102. Sorensen AG, Buonanno FS, Gonzalez RG, Schwamm LH, Lev MH, Huang-Hellinger FR, et al.** Hyperacute stroke: evaluation with combined multisection diffusion-weighted and hemodynamically weighted echo-planar MR imaging. *Radiology* (1996) 199:391–401
- 103. Baird AE, Benfield A, Schlaug G, Siewert B, Lovblad KO, Edelman RR, et al.** Enlargement of human cerebral ischemic lesion volumes measured by diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Ann Neurol* (1997) 41:581–910.1002/ana.410410506
- 104. Staroselskaya IA, Chaves C, Silver B, Linfante I, Edelman RR, Caplan L, et al.** Relationship between magnetic resonance arterial patency and perfusion-diffusion mismatch in acute ischemic stroke and its potential clinical use. *Arch Neurol* (2001) 58:1069–7410.1001/archneur.58.7.1069



## IV-4 Механизмы ауторегуляции мозгового кровотока – общее представление

Начнем с организма в целом: Ёмкость сосудистой системы в несколько раз превышает объём циркулирующей крови. Мнения физиологов, во сколько раз именно, расходятся, поскольку оценить ёмкость сосудистой системы сложно. Вместе с тем, мы знаем, что, когда тонус гладкой мускулатуры сосудов критически снижается, например, при развитии дистрибутивного шока (сепсис, анафилаксия), иногда даже десятикратное увеличение сердечного выброса не позволяет нормализовать артериальное давление.

Термин «напряжение гладкомышечного слоя сосудистой стенки» звучит громоздко, поэтому обычно используется термин «сосудистый тонус» или «тонус сосуда». Сосудистый тонус обеспечивает поддержание системного артериального давления. С позиций гидродинамики сосудистый тонус проявляется сосудистым сопротивлением. Термин «общее сосудистое сопротивление – ОСС» в английской литературе «system vascular resistance – SVR». Артериальное давление – это произведение сердечного выброса на ОСС (закон Ома). Управление локальным сосудистым сопротивлением (сосудистым тонусом) позволяет перераспределять кровоток и обеспечивать адекватную перфузию активным органам и защищать от гиперемии органы, находящиеся в относительном покое.

**Сосудистый тонус – это необходимое условие для поддержания адекватного АД**

Сосудистый тонус – это напряжение гладкомышечных клеток сосудистой стенки, управляющее просветом сосудов. Сосудистый тонус – регулятор общего периферического и регионального сосудистого сопротивления. К изменению тонуса способны все сосуды мышечного типа (мелкие артерии и вены, артериолы и венулы, капиллярные сфинктеры). Различают два вида сосудистого тонуса отличающихся механизмами регуляции: центральный и периферический.

Центральный тонус регулируется вегетативной нервной системой, причём преимущественно за счёт симпатической иннервации. Большинство сосудов внутренних органов и кожи содержат альфа-адренорецепторы. Через них осуществляется вазоконстрикция. В сосудах мозга и миокарда больше бета-адренорецепторов, через которые осуществляется вазодилатация.

Периферический тонус называют базальным. Это напряжение сосудистой стенки, сохраняющееся после полной денервации сосудов. Наличие базального тонуса подтверждает наличие сосудодвигательных механизмов, независимых от иннервации. Базальный тонус регулируется за счет гормонов, воздействия вазоактивных тканевых метаболитов, биологически активных веществ и эндотелиальных факторов.

Миогенная регуляция сосудистого тонуса, называемая рефлексом Остроумова-Бейлиса – это реакция гладкой мускулатуры сосудов на растяжение. Колебания артериального давления меняют растяжение гладкомышечных клеток сосудов. В ответ на растяжение, при повышении артериального давления, происходит сокращение гладкомышечных клеток, тонус артерий возрастает, они суживаются и сосудистое сопротивление увеличивается. Благодаря этой реакции при повышении артериального давления не происходит избыточной перфузии органов. Снижение артериального давления приводит к тому, что растяжение стенки сосудов ослабевает, гладкие мышцы расслабляются, просвет сосуда увеличивается, а сосудистое сопротивление падает. Это позволяет поддерживать региональное кровообращение на стабильном уровне.

Метаболическая регуляция сосудистого тонуса связана с тем, что большинство метаболитов обладают способностью расширять сосуды, снижая тонус гладких мышц. Это молочная кислота,  $\text{CO}_2$ , аденозин,  $\text{H}^+$  и другие. В работающем органе продукты метаболизма приводят к расширению резистивных сосудов, и перфузия органа увеличивается. Тот же механизм приводит к расширению сосудов, когда продукты метаболизма накапливаются из-за ослабления притока крови к органу.

Эндотелиальная регуляция тонуса гладких мышц сосудистой стенки происходит из-за выработки эндотелием веществ с

дилататорным или констрикторным действием. Оксид азота является эффективным эндотелиальным вазодилататором.

Мозговой кровоток (МК) – это поток крови через сосудистую систему мозга. В соответствии с законом Ома, любой поток зависит от «проталкивающего» давления и сопротивления системы. В данном случае это церебральное перфузионное давление (ЦПД) и сопротивление мозговых сосудов.

В главе II-5 мы обсудили церебральное перфузионное давление. ЦПД – это разница между средним артериальным (АДср) и средним внутричерепным давлениями (ВЧД):  $ЦПД = АДср - ВЧД$  и измеряется в миллиметрах ртутного столба (mmHg). Объемный мозговой кровоток зависит от церебрального перфузионного давления и сопротивления церебральных сосудов. В норме, у здорового человека адекватный мозговой кровоток обеспечивается за счет ауторегуляции тонуса сосудов.

Среднее артериальное давление АДср – это системный показатель, одинаковый для всего организма. В главе III-1 мы обсуждали среднее артериальное давление. Организм стремится поддерживать АДср на постоянном уровне, и при этом обеспечивает необходимую перфузию каждого органа, управляя локальным сосудистым сопротивлением. Мозг не является исключением из общего правила. Представьте себе, что вы открываете кран, когда умываетесь. Максимальная интенсивность струи (поток) определяется давлением в водопроводной системе, но вы регулируете напор воды с помощью крана.

Главным регулятором потока являются артериолы. С позиций гидродинамики артериола – это кран, управляющий потоком.

**Мозговой кровоток регулируется просветом артериол**

Когда нас интересуют физиологические механизмы ауторегуляции мозгового кровотока мы должны ответить на вопрос: «Кто и как управляет артериолами?» Возвращаясь к умывальнику, мы спрашиваем: «Кто открывает кран?»

Ауторегуляция мозгового кровотока (АМК) реализуется за счет управления сосудистым сопротивлением, путем модуляции радиуса мелких артерий и артериол головного мозга [1; 2]. В отсутствие АМК увеличение АДср вызывает увеличение ЦПД и, следовательно, увеличение МК, даже если метаболическая потребность мозга остается постоянной. АМК можно рассматривать как механизм отрицательной обратной связи: при повышении АДср, просвет сосудов уменьшается (таким образом увеличивая их сопротивление потоку) и поток снижается, и приводя МК к целевому уровню. И наоборот, уменьшение АДср имеет тенденцию к снижению МК, а регуляторный механизм вызывает расширение сосудов, позволяя обеспечить необходимый МК.

Сосудистым сопротивлением в мозгу, как и в других органах, управляет целый комплекс физиологических механизмов. Эти механизмы включают в себя прямой ответ гладких мышц на растяжение (миогенный механизм), метаболические и нейрогенные процессы [2; 3]. Миогенный механизм – это ответ гладкой мускулатуры сосудов на изменения трансмурального давления. Исследования указывают на важную роль ионов  $Ca^{2+}$  и активности кальциевых каналцев клеточных мембран в реализации миогенного ответа [4]. Метаболический механизм отвечает на изменение концентрации вазоактивных метаболитов работающего мозга, которые являются управляющими сигналами для гладких мышц сосудов [5]. Нейрогенный механизм описывает, как периваскулярные нейроны оказывают ауторегуляторное воздействие на церебральные артериолы [6]. Независимо от того, какой механизм реализуется, АМК опосредуется высвобождением химических медиаторов, и для изменения сосудистого сопротивления требуется время. Следовательно, и для восстановления первоначального значения МК после изменения АДср, тоже требуется некоторое количество времени [3]. При анализе скорости ответа на стимул используют понятия *динамическая* и *статическая* ауторегуляция.

Ауторегуляция тонуса мозговых сосудов включает в себя *миогенный, гуморальный, метаболический, нейрогенный и эндотелиальный* компоненты.

В английской научной литературе в значении «Ауторегуляция мозгового кровотока» используется термин «Cerebral autoregulation».

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

---

- 1. Vavilala M. S., Lee L. A., and Lam A. M.,** "Cerebral blood flow and vascular physiology," *Anesthesiol. Clin. N. Am.* 20, 247–264 (2002).
- 2. Tzeng Y. C. and Ainslie P. N.,** "Blood pressure regulation IX: cerebral autoregulation under blood pressure challenges," *Eur. J. Appl. Physiol.* 114, 545–559 (2014).
- 3. Panerai R. B.,** "Assessment of cerebral pressure autoregulation in humans-a review of measurement methods," *Physiol. Meas.* 19, 305–338 (1998).
- 4. Knot H. J. and Nelson M. T.,** "Regulation of arterial diameter and wall [Ca<sup>2+</sup>] in cerebral arteries of rat by membrane potential and intravascular pressure," *J. Physiol.* 508, 199–209 (1998).
- 5. Kontos H. A.,** "Regulation of the cerebral circulation," *Ann. Rev. Physiol.* 43, 397–407 (1981).
- 6. Iadecola C.,** "Neurovascular regulation in the normal brain and in Alzheimer's disease," *Nat. Rev. Neurosci.* 5, 347–360 (2004).

## **IV-5 Pressure autoregulation, миогенная, статическая и динамическая ауторегуляция мозгового кровотока**

**Кратко:** В основе миогенного механизма ауторегуляции тонуса мозговых сосудов лежит рефлекс Остроумова-Бейлиса. Миогенный механизм ауторегуляции – это реакция гладкой мускулатуры сосудов на растяжение. Данный механизм ауторегуляции отвечает на изменение артериального давления (arterial pressure) и ряд авторов использует термин «pressure autoregulation» или «РА». При исследовании и обсуждении миогенной ауторегуляции мозгового кровотока (АМК) используют понятия *статическая* и *динамическая* ауторегуляция мозгового кровотока. Статическая и динамическая ауторегуляция мозгового кровотока подразумевают не различные физиологические механизмы, а разные методы оценки феномена. Статическая ауторегуляция мозгового кровотока обычно описывается как действующая в течение нескольких минут или даже часов и представляет собой установившуюся зависимость между средним артериальным давлением (АДср) и мозговым кровотоком. Динамическая АМК обычно относится к соотношению перфузионного давления и кровотока, которое наблюдается во время кратковременных изменений АДср (например, при изменении положения тела), то есть в течение нескольких секунд.

### **Статическая и динамическая ауторегуляция мозгового кровотока (подробно)**

В основе статической и динамической АМК лежат одни и те же механизмы. Отличается только временной интервал, в который они оцениваются: статическая АМК относится к значениям среднего артериального давления (АДср) и мозгового кровотока (МК) в условиях стабилизированного состояния (steady state). Динамическая АМК относится к транзиторным изменениям АДср и МК, которые наблюдаются в течение секунд. Ранние исследования АМК основывались на относительно «медленных» методах

измерения МК, таких как метод Кети-Шмидта [1], исследования с  $^{133}\text{Xe}$  [2] или методика накопления и/или элиминации  $^{85}\text{Kr}$  [3]. АДср изменялось либо с помощью механических маневров (например, смена позы с положения лежа на спине на стоящее положение, наклон и подъём головы или приложение отрицательного давления к нижней части тела), либо путем введения вазоактивных лекарств. Список методов, используемых для изменения АДср в статических исследованиях АМК, приведен в обзоре Numan et al [4]. Измерения АДср и МК проводились на исходном уровне (т. е. до изменения АДср) и после воздействия. Поскольку сравнивались только два измерения, было невозможно изучить временную эволюцию переходных процессов в АДср и МК. При использовании статических методов, АМК оценивалась с позиций «все или ничего». Если МК восстановился до первоначального значения, то АМК есть. Если МК следовал пассивно за изменением АДср, то АМК отсутствует. С появлением транскраниальной ультразвуковой доплерографии (ТКДГ) стало возможным измерять скорость кровотока в крупных мозговых артериях, обычно в средней мозговой артерии (СМА) с высокой частотой дискретизации. Эта возможность учитывала новые методы измерения динамического отклика АМК. Одним из типичных тестов, изменяющих АДср, является способ наложения сдавливающей манжеты на бедро и сброс давления [5]. Как статические, так и в динамические исследования ауторегуляции мозгового кровотока ограничиваются оценкой ответа артериальной части сосудистой системы на уровне мелких артерий и артериол. Это те сосуды, которые способны расширяться или сжиматься, меняя сопротивление потоку крови.

### **Статическая ауторегуляция мозгового кровотока**

Первое описание оценки статической АМК было сделано в 1959 году Лассеном [6]. Кривая АДср – МК, представленная в этой работе, показала постоянный МК для значений АДср между 50 и 150 mmHg, что указывает на эффективную работу регуляторного механизма. Работа Лассена оказала глубокое влияние на представление об АМК, и кривая АДср – МК, представленная в его статье,

считалась важным ориентиром для верхних и нижних предельных значений АДср, в пределах которых АМК работает (cutoff values).

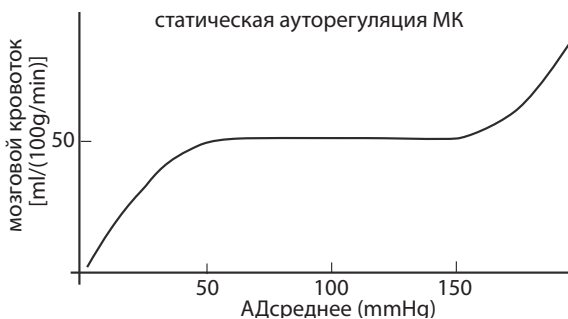


Рис. IV-5 (1)

На рисунке IV-5 (1) показано плато МК в диапазоне АДср для статической ауторегуляции. Кривая АДср–МК в работе Лассена была получена путем объединения результатов семи отдельных исследований на людях с 11 различными вариантами патологии, где в каждой группе МК измеряли при одном АДср. Результаты сопоставлений МК с АДср из всей популяции (11 групп исследуемых) оценивались независимо от того, были ли они здоровы, больны или принимали лекарства.

Полученная таким образом кривая представляла обобщенные значения при различных состояниях здоровья, а не внутригрупповые отношения АДср–МК, измеренные для когорты испытуемых при аналогичных состояниях здоровья. Такой способ экстраполяции статической кривой АМК от ограниченного числа испытуемых может привести к результатам, вводящим в заблуждение. Ошибка может возникать из-за индивидуальной изменчивости и неучтенного влияния других переменных, даже если все субъекты здоровы [7]. Современные данные говорят о том, что кривая АДср–МК в диапазоне ауторегуляции не является ровным плоским плато, как на рисунке IV-5 (1), но имеет слегка восходящее направление. Эти результаты согласуются с теоретическими моделями АМК, основанными на механизме обратной связи [8]. В настоящее время известно, что на статическую кривую АМК влияют другие переменные, такие как концентрации углекислого газа ( $\text{CO}_2$ )



и  $O_2$  в крови. Теоретическая модель влияния уровня газов крови на АМК, представлена в работе Payne et al [9] В обзоре T. Numan et al (2014) о статической АМК [4] авторы повторно проанализировали 49 тематических исследований здоровых субъектов, разделив их на две группы в зависимости от того, увеличивалось или уменьшалось АДср в ходе исследования. Так как МК измеряли по-разному в 49 исследованиях, авторы рассматривали процентное изменение МК как функцию от процентного изменения АДср. Было установлено, что ауторегуляция более эффективна при повышении АДср, чем при снижении АДср. Асимметричный ответ МК на увеличение по сравнению с уменьшением АДср был также обнаружен в динамических исследованиях у пациентов с ЧМТ [10; 11]. Как подчеркивается в работе Tzeng и Ainslie [12], статические исследования АМК представляют трудности из-за смешанных эффектов некоторых дополнительных факторов связанных с изменением АДср. Одним из таких факторов является парциальное давление  $CO_2$ , которое может изменяться после изменений в АДср, и, следовательно, оно может влиять на МК независимо от АДср. Поскольку барорефлекс ограничивает диапазон изменений АДср, при использовании механических маневров, для получения устойчивого изменения АДср требуется введение вазоактивных препаратов. Следует учитывать что влияние препаратов на тонус крупных и мелких артерий меняет ответ АМК. Статические исследования предполагают относительно длительные временные масштабы (порядка минут или дольше) для достижения устойчивых значений АДср и МК. При этом сложно отделить ауторегуляторный ответ на изменения АДср от прямых эффектов используемых лекарств на тонус мозговых сосудов.

### **Динамическая ауторегуляция мозгового кровотока**

То, что ответ АМК может быть быстрым отмечалось уже в исследованиях 1930-х годов, когда расширение артериол наблюдалось в течение секунд после изменений артериального давления [13]. В более поздних исследованиях подтвердили, что механизм расширения сосудов в ответ на гипотензию происходил быстро, если изменение АДср было достаточно сильным ( $> 5 \text{ mmHg}$ ).

В некоторых исследованиях изменение АДср на 5 mmHg используется в качестве порога для получения ответа АМК [4].

Aaslid et al [5] предложили свой метод исследования динамической АМК (Манжетный тест). Он основан на кратковременном изменении АДср после сброса давления в пневматической манжете, накладываемой на бедро, после удержания давления в манжете выше систолического давления в течение примерно 2–3 минут. Мгновенный сброс давления в манжете вызывает снижение АДср примерно на 20 mmHg. Снижение АД развивается в течение 3–5 с после сброса давления в манжете. Временной интервал от снижения АД при сбросе давления в манжете до восстановления АД составляет от 15 до 20 секунд [см. рис. IV-5 (2)].

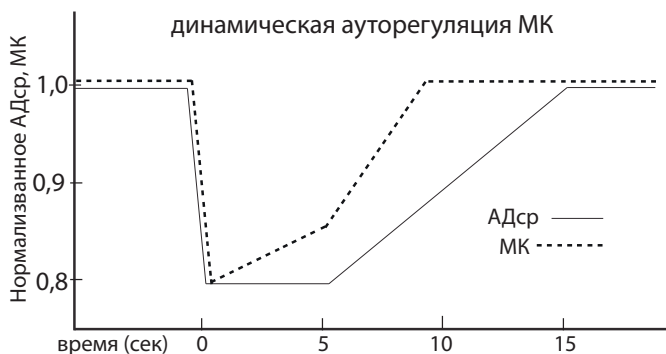


Рис. IV-5 (2)

В ответ на снижение АД наблюдается изменение скорости артериального кровотока (линейная скорость кровотока – ЛСК), которая контролируется с помощью ТКДГ, обычно в среднемозговой артерии. Строго говоря, ЛСК является суррогатом мозгового кровотока (МК). ЛСК можно рассматривать как эквивалент МК, только если диаметр сосуда не изменяется. Эту замену можно использовать лишь в некоторых протоколах (включая протокол манжетного теста). Необоснованная подмена мозгового кровотока скоростью артериального кровотока жестко критикуется [14].

Aaslid et al [5] показали, что для разных парциальных давлений  $\text{CO}_2$  в артериальной крови ( $\text{PaCO}_2$ ) наблюдаются разные ответы МК на изменения АДср. В основном были изучены три случая:

гипокапния (вызванная гипервентиляцией), нормокапния (при нормальных условиях дыхания) и гиперкапния (вызванная вдыханием смеси 5%  $\text{CO}_2$  с воздухом). В трёх группах поддерживалось парциальное давление  $\text{CO}_2$  в конце выдоха (1) 22 mmHg (гипокапния), (2) 37 mmHg (нормокапния) и (3) 47 mmHg (гиперкапния). Чем ниже был уровень  $\text{CO}_2$ , тем быстрее происходило восстановление ЛСК до исходного уровня после падения давления при манжетном тесте. Такой ответ АМК можно ожидать, принимая во внимание известное влияние содержания  $\text{CO}_2$  в крови на кривую АДср – МК, измеренную во время статических исследований АМК: кривая становится более параллельной горизонтальной оси АДср (что указывает на лучшую ауторегуляцию) во время гипокапнии, тогда как она показывает положительный наклон (то есть МК более пассивно отвечает на изменение АДср) во время гиперкапнии.

Можно объяснить эти результаты так: во время гипокапнии сосудистый тонус повышается по отношению к нормокапнии (сосуды сужены), и поэтому любой ответ АМК на гипотензивные маневры (например, манжетный тест) происходит быстрее, потому что он подразумевает расслабление тонуса сосудов (то есть расширение кровеносных сосудов). Напротив, во время гиперкапнии тонус сосудов снижается по отношению к нормокапнии (сосуды расширены), и любой ответ АМК на гипотензивные маневры будет происходить более медленно, потому что это подразумевает дальнейшее снижение тонуса (т.е. дальнейшая дилатация кровеносных сосудов). Динамические измерения АМК, основанные на кратковременных изменениях АДср и МК при манжетном тесте в основном фокусируются на начальных ~ 5 сек. после освобождения манжеты. Скорость восстановления МК в течение начального периода, когда АДср почти стабильно, наиболее точно характеризует АМК. Основные этапы изменений АДср и МК при манжетном тесте схематически показаны на рисунке IV-5 (2).

При динамических исследованиях АМК рассматривается как процесс, характеризующийся различными уровнями ответа, а не как механизм «все или ничего» (как это происходит в статических исследованиях АМК). Динамические исследования легче

выполнять, они обычно неинвазивны и требуют более короткого времени сбора данных, облегчая повторные исследования. Одна из основных проблем динамических исследований АМК заключается в том, что их нельзя использовать для изучения вазоконстрикторного ответа на гипертензию. Причина в том, что трудно вызвать гипертензию без использования препаратов, которые действуют продолжительно (от нескольких минут и более).

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

---

1. **Pollard V. et al.**, "Cerebral blood flow during experimental endotoxemia in volunteers," *Crit. Care Med.* 25, 1700–1706 (1997).
2. **Wolff J. et al.**, "Effects of etanalone on cerebral blood flow and metabolism in healthy volunteers," *Anesthesiology* 81, 623–627 (1994).
3. **Jobes D. R. et al.**, "Effects of morphine-nitrous oxide anesthesia on cerebral autoregulation," *Anesthesiology* 42, 30–34 (1975).
4. **Numan T. et al.**, "Static autoregulation in humans: a review and reanalysis," *Med. Eng. Phys.* 36, 1487–1495 (2014).
5. **Aaslid R. et al.**, "Cerebral autoregulation dynamics in humans," *Stroke* 20, 45–52 (1989).
6. **Lassen N. A.**, "Cerebral blood flow and oxygen consumption in man," *Physiol. Rev.* 39, 183–238 (1959).
7. **Panerai R. B.**, "Assessment of cerebral pressure autoregulation in humans—a review of measurement methods," *Physiol. Meas.* 19, 305–338 (1998).
8. **Ursino M.**, "A mathematical study of human intracranial hydrodynamics Part I— the cerebrospinal fluid pulse pressure," *Ann. Biomed. Eng.* 16, 379–401 (1988).
9. **Payne S. J., Mohammad J., and Tisdall M. M.**, "Effects of arterial blood gas levels on cerebral blood flow and oxygen transport," *Biom. Opt. Exp.* 2, 966–979 (2011).
10. **Schmidt B. et al.**, "Cerebral autoregulatory response depends on the direction of change in perfusion pressure," *J. Neurotrauma* 26, 651–656 (2009).
11. **Aaslid R. et al.**, "Asymmetric dynamic cerebral autoregulatory response to cyclic stimuli," *Stroke* 38, 1465–1469 (2007).
12. **Tzeng Y. C. and Ainslie P. N.**, "Blood pressure regulation IX: cerebral autoregulation under blood pressure challenges," *Eur. J. Appl. Physiol.* 114, 545–559 (2014).
13. **Fog M.**, "Cerebral circulation. II. Reaction of pial arteries to increase in blood pressure," *Arch. Neurol. Psychiatry* 41, 260–268 (1939).
14. **Willie C. K. et al.**, "Regional brain blood flow in man during acute changes in arterial blood gases" *J. Physiol.* 590, 3261–3275 (2012).

## IV-6 Миогенная ауторегуляция мозгового кровотока – два варианта оценки ответа: на изменение АДср и на изменение ЦПД

После прочтения предыдущей главы, при сопоставлении с главой II-5, у внимательного читателя возникнет вопрос: «На изменение какого из двух давлений отвечает миогенная ауторегуляция мозгового кровотока? На среднее артериальное давление (АДср) или на церебральное перфузионное давление (ЦПД)?».\*

Чтобы разобраться в этой проблеме, вспомним, что рефлекс Остроумова-Бейлиса – это реакция гладкой мускулатуры на растяжение. И АДср и ЦПД – это физиологический фактор, включающий ответ миоцитов.

Различие между двумя методами оценки АМК состоит в том, как мы оцениваем воздействие на стенку сосуда. Выбор метода зависит от возможностей мониторинга и особенностей математической обработки результатов.

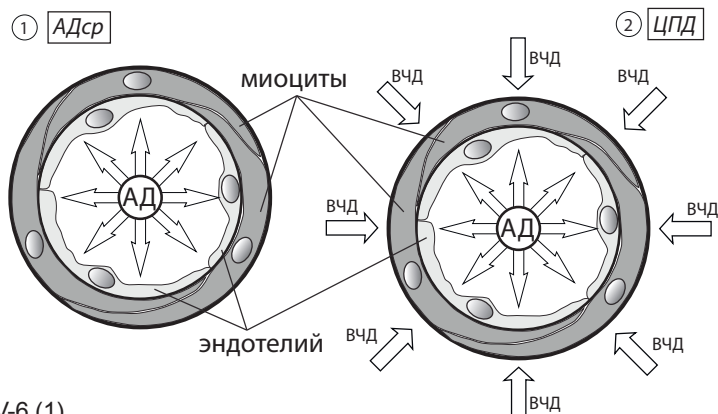


Рис. IV-6 (1)

На рисунке IV-6 (1) показано, что когда оценивается ответ АМК на АДср, то давление на сосуд снаружи (ВЧД) не учитывается.

\* В главе II-5 мы обсуждали как миогенная ауторегуляция мозгового кровотока (АМК) отвечает на изменение ЦПД, а в главе IV-5 рассматривали ответ миогенной ауторегуляции на изменение АДср.

Метод оценки ответа АМК на изменение ЦПД является более точным, но и более сложным для выполнения. С позиций закона взаимодействия сил артериальное давление крови растягивает сосуд изнутри (и, соответственно, миоциты), а внутричерепное давление сдавливает сосуды снаружи (и противодействует растяжению миоцитов). Для расчета ЦПД требуется измерение внутричерепного давления (ВЧД). В научных публикациях, посвященных исследованиям АМК, широко представлены оба метода. Резюмируя вышесказанное: *при рассмотрении ответа миогенной ауторегуляции мозгового кровотока на растяжение сосуда изнутри, в зависимости от задач исследования и возможностей мониторинга, используются и ЦПД, и АДср.*

## IV-7 Миогенная ауторегуляция мозгового кровотока и внутричерепное давление, каскад Рознера «вазоконстрикция-вазодилатация»

Нам нужно обсудить, как влияет изменение артериального давления на мозговой кровоток и внутричерепное давление (ВЧД). При этом важно учитывать состояние миогенной ауторегуляции мозгового кровотока (АМК). В норме границы АМК расположены в интервале 50–150 mmHg по среднему артериальному давлению. В средней части рисунка IV-7 (1) видно, как у пациента повышенное ВЧД снижается при увеличении артериального давления (АД) в границах АМК, поскольку при повышении АД просвет сосудов сужается. За счет этого мозговой кровоток остаётся постоянным, а интракраниальный внутрисосудистый объём крови уменьшается (сосуды сжимаются). *Очень важно, что при этом снижается ВЧД!* Одновременно растет линейная скорость кровотока. Это естественно, поскольку через меньший просвет сосуда должно пройти то же количество крови (кровоток не меняется). Если, в границах АМК, АД снижается, то кровоток поддерживается на постоянном уровне *за счет расширения сосудов*. При этом внутрисосудистый объём крови увеличивается (сосуды расширены). *Важно, что это приводит к повышению ВЧД!* Одновременно снижается линейная скорость кровотока, поскольку то же количество крови должно пройти через более широкий сосуд.

Если АД<sub>ср</sub> снижается, выходя за границы ауторегуляции мозгового кровотока [ $<50$  mmHg] (левая часть рисунка), то сосуды пассивно уменьшают свой просвет, кровоток снижается, ВЧД снижается и ЛСК тоже снижается. Поэтому врачу нужно помнить, что снижение ВЧД на фоне падения АД – это очень тревожный признак. Возможно формирование ишемических очагов повреждения мозга. В правой части рисунка показан выход за границы ауторегуляции мозгового кровотока на фоне критического повышения АД<sub>ср</sub>  $>150$  mmHg.

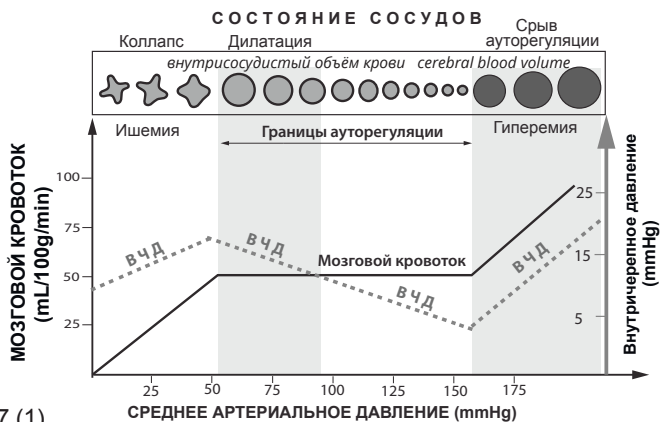


Рис. IV-7 (1)

В данном случае давление внутри сосуда оказывается больше того усилия, которое могут создавать миоциты. Сосуды «распирает» давлением изнутри. Мозговой кровоток начинает увеличиваться. Внутрисосудистый объём крови тоже увеличивается. Естественно, что и ВЧД тоже растёт. ЛСК может существенно не меняться, а может нарастать. Здесь нужно быть крайне бдительным, поскольку повышение ВЧД выше 20 mmHg уже может приводить к сдавлению и пережатию капилляров, мелких артериол и венул. Это приведет к формированию ишемических очагов повреждения мозга. В этой критической ситуации уже наблюдается замедление ЛСК и рост пульсационного индекса ТКДГ.

Теперь рассмотрим, как меняются кровоток, ВЧД, просвет сосудов и внутрисосудистый объём крови при грубом нарушении АМК в ответ на возрастание АД. Рисунок IV-7 (2). По-существу мы уже разобрали этот вариант ответа в правой части рисунка IV-7(1). При отсутствии АМК все указанные параметры: МК, ВЧД, просвет сосудов и внутрисосудистый объём крови, в ответ на возрастание АД увеличиваются. Иначе говоря, все параметры следуют за изменением АД.

Вышесказанное нам нужно для понимания концепции Рознера. Кратко резюмируя скажем: *при сохранной АМК повышение АД<sub>ср</sub> приведет к снижению ВЧД, а при грубо нарушенной АМК повышение АД<sub>ср</sub> приведет к повышению ВЧД.*



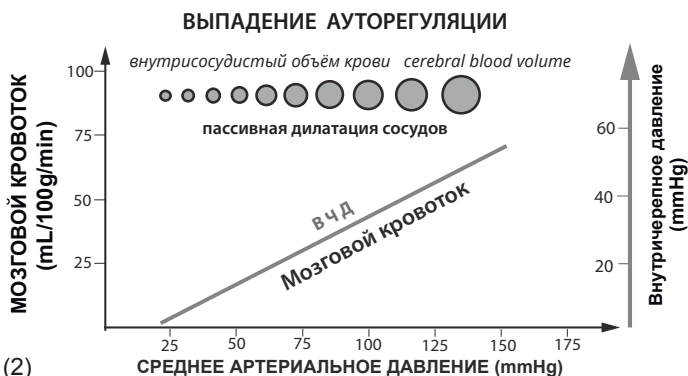


Рис. IV-7 (2)

В главах III-8 и III-9 при обсуждении физиологических механизмов плато «А» и «В» волн мы уже обращались к концепции Рознера. Rosner и Becker [1] предложили патофизиологическую модель формирования плато-волн в виде вазодилатационного каскада. Данная экспериментальная работа имела революционное значение, поскольку доминировало представление, что ауторегуляция мозгового кровотока при тяжелом повреждении мозга перестает действовать [4]. Rosner и Becker [1] доказывали, что механизм каскада вазодилатации запускается рефлексорным расширением сосудов мозга в ответ на снижение ЦПД (мозг стремится поддерживать перфузию на уровне потребности). Эта публикация 1984 года [1] включала в себя разработку концепции и результаты лабораторных экспериментов, выполненных на кошках. Расширение сосудов приводит к подъёму ВЧД, дальнейшему снижению ЦПД, усилению вазодилатации, ведущей к ещё большему подъёму ВЧД и так до тех пор, пока не достигается максимум вазодилатации [2]. Стимул, приводящий к вазоконстрикции останавливает этот механизм и каскад начинает действовать в обратном направлении, запускается цикл вазоконстрикции и ВЧД приходит к исходному уровню и плато-волна спадает (ВЧД нормализуется) [2; 3].

В 1986 г. Rosner M.J. опубликовал результаты клинического исследования, в которое были включены 22 пациента с внутричерепной гипертензией [4]. 16 – ЧМТ, 4 – опухоли мозга, 2 – гидроцефалия. В своей работе он привел тренды одновременной записи АДср, ВЧД и ЦПД, на которых была видна корреляция между сни-

жением артериального давления, падением ЦПД и повышением ВЧД в виде «А» и «В» волн [рисунки IV-7 (3) и IV-7 (4) ].

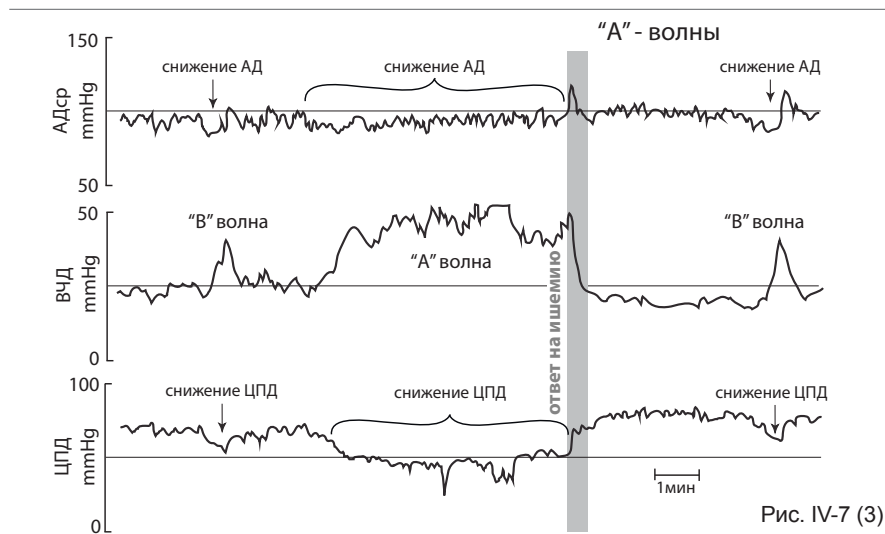
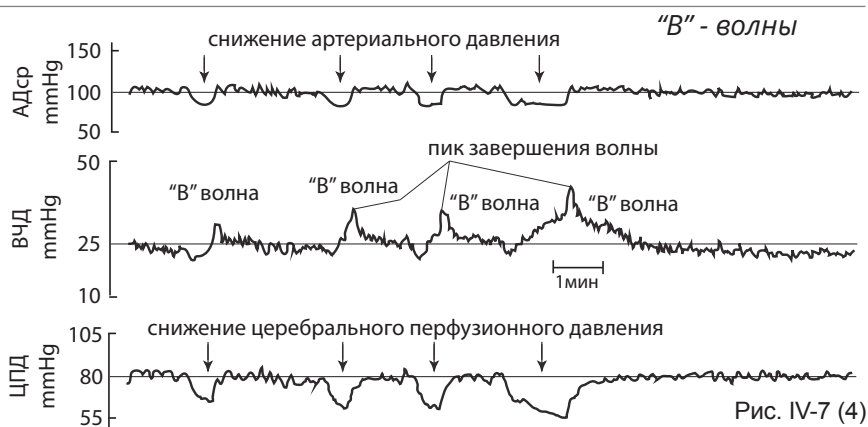


Рис. IV-7 (3)

Рис. IV-7 (3). Обратите внимание, что «фаза плато» началась, когда ЦПД снизилось  $< 70$  mmHg, а ВЧД достигло уровня 45–50 mmHg. ВЧД достигло максимума, когда ЦПД снизилось до 35 mmHg. Плато-волна пошла на спад, когда в ответ на ишемию АДср увеличилось до 115 mmHg и начался возврат ЦПД к исходным значениям. Началась фаза снижения «А» волны. Были видны две четкие волны «В» с ишемическим ответом, в виде повышения АД, возникающим при ЦПД 55–60 mmHg; Обратите внимание, что «пик завершения волны» составлял 30–50% от амплитуды волны «В».

Рис. IV-7 (4) Эти тренды показывают 1) высота волны «В» связана с продолжительностью уменьшения АДср, 2) «пик завершения» составляет 30-50% высоты волны, 3) небольшой «спад ВЧД», видно снижение ВЧД перед каждой волной, связанное с быстрым снижением АДср с последующей ауторегуляторной вазодилатацией, приводящей к увеличению ВЧД.

В 1995 г. Rosner M.J. et al публикует статью [5], в которой представлены результаты лечения 158 пациентов с черепно-мозговой травмой (ЧМТ). Пациентов лечили по «ЦПД-протоколу».



Физиологическим основанием послужила концепция «каскадов вазоконстрикции-вазодилатации». Тяжесть состояния составляла 7 и менее баллов по ШКГ. Лечение включало: инфузионную терапию, вентрикулярное дренирование ликвора, введение вазопрессоров (фенилэфрин или норадреналин) и маннита для поддержания минимального ЦПД не ниже 70 mmHg. Барбитураты, гипервентиляция и гипотермия не использовались. ЦПД в среднем было  $83 \pm 14$  mmHg, ВЧД в среднем  $27 \pm 12$  mmHg и АДср  $109 \pm 14$  mmHg. Дренирование ликвора  $100 \pm 98$  см<sup>3</sup> в день. Вводимую жидкость ( $6040 \pm 4150$  мл в день) тщательно титровали к выделяемой ( $5460 \pm 4000$  мл в день); маннит  $188 \pm 24,7$  г в сутки. Примерно 40% пациентов нуждались в вазопрессорной поддержке. Пациенты, нуждающиеся в вазопрессорах, имели более низкий балл ШКГ, чем те, которые не нуждались ( $4,7 \pm 1,3$  против  $5,4 \pm 1,2$  соответственно). Пациентам с вазопрессорной поддержкой требовалось большее количество маннита, и их ВЧД при поступлении было  $28,7 \pm 20,7$  против  $17,5 \pm 8,6$  mmHg. Уровень смертности в первой группе был выше, но качество исходов у выживших было одинаковым (шкала исходов Глазго  $4,3 \pm 0,9$  против  $4,5 \pm 0,7$ ). У пациентов с открытой и закрытой ЧМТ исходы не отличались. Смертность пациентов с ШКГ-3 была 52%; у пациентов с ШКГ-7 была 12%; общая смертность составила 29%. Благоприятные исходы варьировали от 35% пациентов с показателем ШКГ-3 до 75% от числа пациентов с ШКГ-7. Только 2% пациентов вышли в

вегетативное состояние. У выживших вероятность благоприятного исхода была 80%. На рисунке IV-7 (5) из статьи [5] приведены тренды типичного пациента.

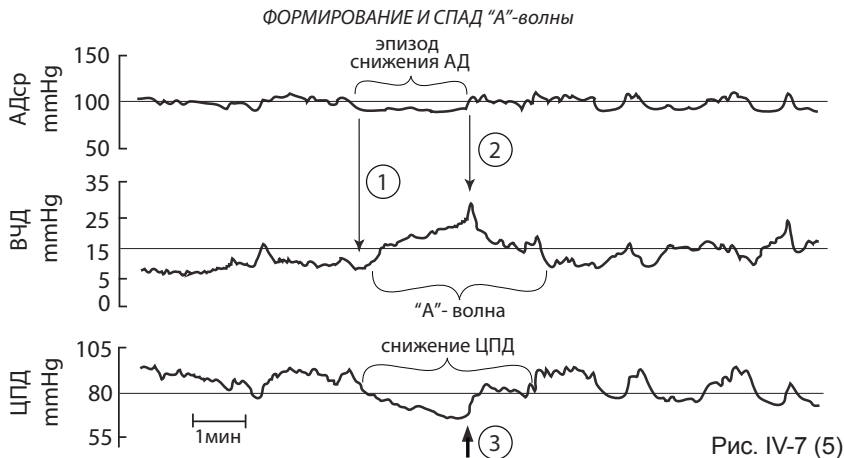


Рис. IV-7 (5) график, иллюстрирующий снижение церебрального перфузионного давления (ЦПД), вызванное спонтанным снижением среднего артериального давления (АДср) на 15 mmHg. В момент (1) видно небольшое снижение на графике ВЧД, это запаздывание вазодилаторного ответа АМК на снижение АДср. Затем формируется плато-волна; в ответ на снижение ЦПД мозговые сосуды расширяются. В момент (2) происходит восстановление АДср, но мозговые сосуды ещё дилатированы и на графике ВЧД возникает пик. Одновременно наблюдается максимальное снижение ЦПД (3). Отметка (3) на графике ЦПД – это «ишемический» порог для волн «А» и «В». У данного пациента этот порог был на уровне ЦПД 60–70 mmHg – это «Необходимое минимальное ЦПД». Тем не менее, самое низкое ВЧД наблюдается при ЦПД от 85 до 90 mmHg, что является более подходящим в качестве оптимального или «целевого» ЦПД для данного пациента. Выбор оптимальных значений ЦПД является динамическим. Оптимальные параметры меняются в течение острого периода травмы головного мозга и в разные сроки болезни, оптимальное ЦПД может быть более высоким или более низким.

На рисунке IV-7 (6) представлен «вазодилатационный каскад» Рознера, который по-существу представляет порочный круг, состоящий из взаимозависимых процессов. В данный каскад Рознер постарался встроить все факторы, приводящие к развитию внутричерепной гипертензии и, в конечном счёте ишемии мозга и/или дислокационного синдрома. Например, любой фактор, приводящий к снижению ЦПД при сохранной АМК приведет к вазодилатации мозговых сосудов, вслед за этим увеличится внутрисосудистый объем церебральной крови (СВВ), что приведет к росту ВЧД, а поскольку ЦПД – это АДср – ВЧД, произойдет дальнейшее снижение ЦПД и так далее по кругу. Точно так же отек мозга или острый окклюзионный синдром начав процесс с повышения ВЧД приведет к снижению ЦПД и так дальше...



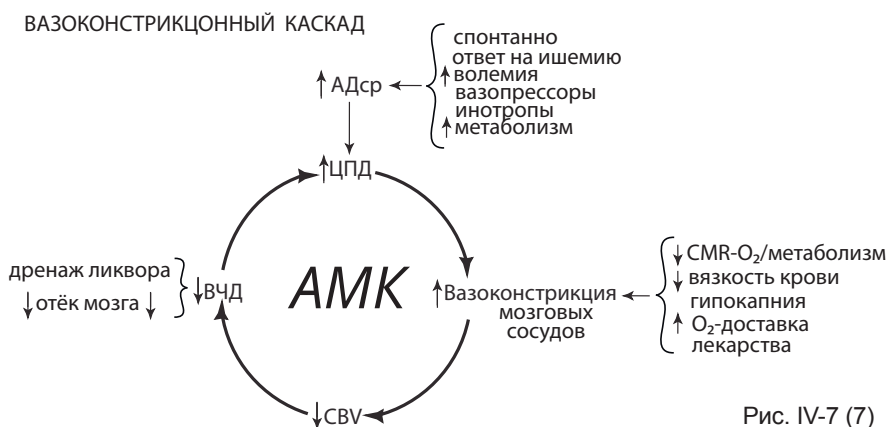
СМR-O<sub>2</sub> = скорость метаболизма мозга по кислороду.  
СВВ = внутрисосудистый объем церебральной крови.

Рис. IV-7(6). Вазодилатационный каскад: снижение церебрального перфузионного давления (ЦПД) [среднее артериальное давление (АДср) минус внутричерепное давление (ВЧД)] стимулирует ауторегуляторную вазодилатацию; увеличивается внутрисосудистый объем крови (СВВ) и ВЧД. Если АДср остается неизменным, ЦПД будет уменьшаться по мере роста ВЧД и цикл будет продолжаться до тех пор, пока расширение сосудов не станет максимальным или пока не произойдет ответ АДср [см. рис. IV-7(5)].

Каскад также может быть инициирован в любой точке; например, гипоксемия может стимулировать расширение сосудов головного мозга и инициировать каскад. Препараты, обезвоживание или вентиляция, влияющие на системное АД, могут стимулировать каскад за счет снижения ЦПД.

На рисунке IV-7 (7) представлен «вазоконстрикционный каскад» Рознера, который по-существу является универсальным «ключом» к патогенетической терапии при условии сохранности ауторегуляции мозгового кровотока (АМК). Не случайно АМК находится в центре порочного круга. Если АМК не работает, то в ответ на попытку повышая АД<sub>ср</sub> увеличить ЦПД, события будут развиваться как на рисунке IV-7 (2) – повышение АД<sub>ср</sub> приведет к повышению ВЧД. И тогда вспомнится: «Хотели как лучше, а получилось как всегда...»

Рис. IV-7 (7): Модель «вазоконстрикционного каскада» иллюстрирует роль высокого церебрального перфузионного давления (ЦПД) в качестве механизма, приводящего к вазоконстрикции и снижению внутричерепного давления (ВЧД). Эта модель показывает, как



СВВ = внутрисосудистый объем церебральной крови.  
СМР- $O_2$  = скорость метаболизма мозга по кислороду.

вазоконстрикция может быть инициирована на уровне системного кровообращения: переливание эритроцитарной массы, инфузионная терапия, увеличение объема плазмы, вызванное маннитом. Маннит

также может стимулировать каскад в первую очередь на уровне мозга, уменьшая вязкость крови, улучшая доставку  $O_2$  и приводя к вазоконстрикции. Это облегчает понимание некоторых сложных эффектов маннита. Модель «вазоконстрикционного каскада» объясняют эффект барбитуратов. Пентобарбитал может снизить церебральную скорость метаболизма кислорода ( $CMR-O_2$ ) и привести к сужению сосудов, приводя к уменьшению ВЧД. Тем не менее, пентобарбитал может значительно снизить системное артериальное давление (АДср) и снизить ЦПД. Конечным результатом противоположных эффектов лекарств может быть увеличение ВЧД или отсутствие изменений ВЧД. Если обезвоживание после введения маннита приводит к снижению АДср и/или гемоконцентрации с повышенной вязкостью, тогда «отдача» после эффекта маннита вполне может произойти.

**Резюме:** ЦПД-протокол, построенный на концепции Рознера «вазоконстрикция-вазодилатация» дает хорошие результаты лечения при условии сохранности ауторегуляции мозгового кровотока.

**P.S.** Важно помнить, что не все подъёмы ВЧД, имеющие на трендах форму плато-волны возникают в ответ на снижение АДср. Могут быть и другие причины. Например, каскад вазодилатации может начаться с подъёма ВЧД вследствие нарастания отека мозга или изменения газового состава крови (гиперкапния или гипоксемия). В нашей статье [6], полностью приведенной в главе III-8, тип плато-волн, где наблюдается повышение ВЧД в ответ на снижение АДср, мы называем «вазогенные плато-волны».

Наиболее эффективной может оказаться терапия, направленная на противодействие патогенетическому механизму, запустившему каскад вазодилатации. Если причина в нарушениях оксигенации или элиминации  $CO_2$ , целесообразно в первую очередь исправить параметры вентиляции, а если формируется острая задержка ликвора нужно решать вопрос о вентрикулярном дренировании.

---

\* Определение понятия Резерв компенсации дан в главе «III-4 Индекс компенсаторного резерва RAP»

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

---

- 1. Rosner MJ, Becker DP.** Origin and evolution of plateau waves. Experimental observations and a theoretical model. *J Neurosurg.* 1984 Feb;60(2):312-24. PMID: 6693959 DOI: 10.3171/jns.1984.60.2.0312
- 2. Castellani G, Zweifel C, Kim D-J, Carrera E, Radolovich DK, Smielewski P, et al.** Plateau waves in head injured patients requiring neurocritical care. *Neurocrit Care.* 2009;11:143–50.
- 3. Ursino M, Di Giammarco P.** A mathematical model of the relationship between cerebral blood volume and intracranial pressure changes: the generation of plateau waves. *Ann Biomed Eng.* 1991;19:15–42.
- 4. Rosner MJ:** The vasodilatory cascade and intracranial pressure, in Miller JD, Teasdale GM, Rowan JO, et al (eds): *Intracranial Pressure VI.* Berlin: Springer-Verlag, 1986, pp 137–141
- 5. Rosner M.J., Rosner S.D., Johnson A.H..** Cerebral perfusion pressure: management protocol and clinical results. *J Neurosurg.* 1995 Dec;83(6):949-62. PMID: 7490638 DOI: 10.3171/jns.1995.83.6.0949
- 6. Ошоров А.В. Савин И.А., Горячев А.С., Сычев А.А., Полупан А.А. и др.** Плато-волны внутричерепного давления у пострадавших с тяжелой черепно-мозговой травмой *АНЕСТЕЗИОЛОГИЯ И РЕАНИМАТОЛОГИЯ* № 4, 2013 стр 44-50



## IV-8 Pressure reactivity index – PRx или как оценить миогенную ауторегуляцию мозгового кровотока

В главах II-6, III-8, III-9 мы уже упоминали PRx и давали определение, но в данной главе о PRx расскажем подробно.

Pressure reactivity index (PRx) – это показатель (индекс) ауторегуляторного ответа на изменение артериального давления или индекс миогенной реактивности мозговых сосудов.

Для того чтобы рассчитывать PRx: 1) выполняется мониторинг артериального давления (АД) и внутричерепного давления (ВЧД); 2) данные АД и ВЧД обрабатываются компьютерной программой «ICM+». Данная программа разработана в Кембридже группой ученых под руководством Czosnyka M., Smielewski P. Расшифровка названия программы ICM – Intensive Care Monitor. Программа «ICM+» анализирует параметры мониторинга и вычисляет корреляционные зависимости между ними. При расчете PRx вычисляется корреляция между изменением среднего артериального давления (АДср) и ВЧД.

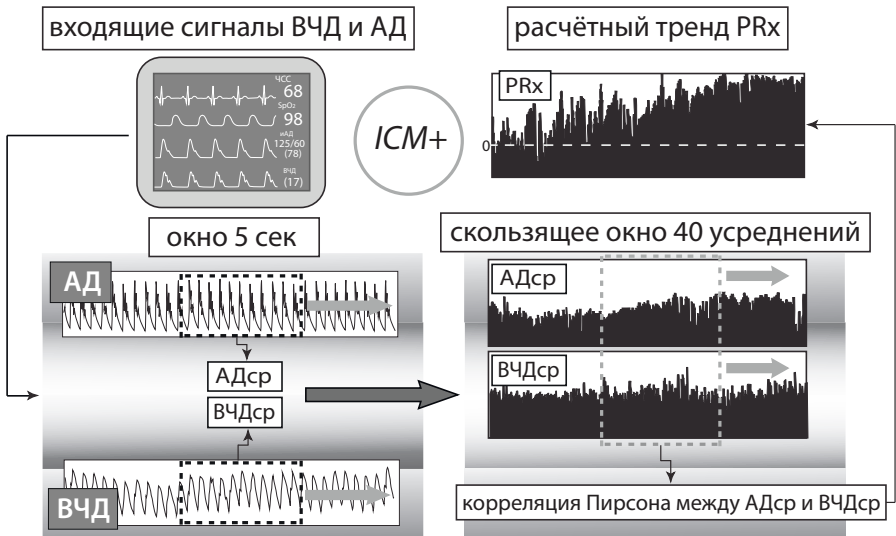


Рис. IV-8 (1)

PRx рассчитывается как скользящий коэффициент линейной корреляции (moving correlation coefficient) между 40 последовательными усредненными измерениями среднего АД и среднего ВЧД с периодом 5 сек. (В математике – это коэффициент линейной корреляции Пирсона – принятые обозначения: «PCC» «Pearson's r» «r-Пирсона»)

Значения PRx в промежутке (-1; 0) свидетельствуют о сохранный ауторегуляции.

Значение PRx в промежутке (0,2; 1) оценивается как утраченная ауторегуляция.

Промежуточное значение PRx (0; 0,2) оценивается как частично сохранный ауторегуляция.

**Отрицательное значение PRx –показатель нормальной реактивности мозговых сосудов**

**Положительные значения PRx наблюдаются при грубом нарушении и полном выпадении ауторегуляции тонуса мозговых сосудов**

Физиологическим обоснованием этих расчетов является описанный в предыдущих главах каскад Рознера «вазоконстрикция-вазодилатация». При сохранный ауторегуляции – каскад действует так: в ответ на повышение АД, артериолы сужаются, интракраниальный объем крови уменьшается и ВЧД снижается; а в ответ на снижение АД, артериолы расширяются, интракраниальный объем крови увеличивается и ВЧД повышается. Программа «ICM+» позволяет врачу определить начало и конец каскада. При сохранный ауторегуляции выявляется обратная корреляция: АД повышается → ВЧД снижается, или наоборот, – АД снижается → ВЧД повышается. Таким образом: если между АД<sub>ср</sub> и ВЧД обратная корреляция, – ауторегуляция сохранена. Если ауторегуляция грубо нарушается, то в ответ на повышение АД артериолы пассивно расширяются и ВЧД растет. При грубом нарушении ауторегуляции тонуса сосудов, снижение АД сопровождается

снижением ВЧД. Таким образом: если между АДср и ВЧД прямая корреляция, – ауторегуляция грубо нарушена.

При оценке ауторегуляции тонуса сосудов методом PRx не требуется искусственно изменять АД. Программа улавливает естественные колебания АДср, такие как респираторные волны и волны Майера (эти волны АД описаны в главах III-6 и III-7). Авторы метода называют эти колебания АД «медленные волны АД», в отличие от быстрой, пульсовой волны АД, возникающей при каждой систоле. Марек Жозника с коллегами (Czosnyka et al.) [1] продемонстрировали, что положительные значения PRx наблюдаются при грубом нарушении и полном выпадении ауторегуляции тонуса мозговых сосудов (пассивный ответ на повышение АД). В математических терминах это звучит как *положительный градиент регрессии между медленными компонентами артериального давления и ВЧД*. Отрицательное значение PRx – показатель нормальной реактивности мозговых сосудов. В норме волны повышенного артериального давления вызывают волны снижения ВЧД вследствие рефлекторной вазоконстрикции. У здорового человека при повышении артериального давления мозг «защищается» от гиперемии за счет активации сосудов-сопротивлений (артериолы и мелкие артерии).

Здесь у внимательного читателя может возникнуть вопрос: Рознер соотносил ВЧД и ЦПД, а Жозника для расчёта PRx используют ВЧД и АДср, почему? Дело в том, что ЦПД – это АДср минус ВЧД. Таким образом если построить математическую зависимость ВЧД от ЦПД в конечном счете получится математическая бессмыслица, где мы будем выяснять зависимость ВЧД от ВЧД. (Змея кусающая себя за хвост).

Для того, чтобы более подробно рассмотреть PRx обратимся к публикации Czosnyka M., Smielewski P. et al 1997 года, где впервые подробно рассказано об использовании данной методики в клинике [1]. Abstract статьи [1]:

*«ЦЕЛЬ: Цереброваскулярная вазомоторная реактивность отражает изменения тонуса гладких мышц артериальной стенки в ответ на изменения трансмурального давления или концентрации углекислого газа в крови. Мы исследовали, могут ли медленные*

волны артериального давления (АД) и внутричерепного давления (ВЧД) использоваться для получения индекса, который отражает реактивность сосудов к изменениям АД.

*Методы.* Метод непрерывного мониторинга связи между медленными спонтанными волнами ВЧД и артериальным давлением был использован в группе из 82 пациентов с травмами головы. АД, ВЧД и линейная скорость кровотока (ЛСК) в средней мозговой артерии (СМА) регистрировались ежедневно (от 20 до 120 минут). Индекс реактивности по давлению (PRx) рассчитывали как скользящий коэффициент линейной корреляции (moving correlation coefficient) между 40 последовательными выборками значений для ВЧД и АД<sub>ср</sub>, усредненный за период 5 секунд. Был также рассчитан скользящий коэффициент корреляции (Mean Index; Mx) между спонтанными колебаниями ЛСК и церебральным перфузионным давлением (ЦПД), о котором ранее сообщалось, что он описывает ауторегуляцию мозгового кровотока[2].

**РЕЗУЛЬТАТЫ:** положительный PRx коррелировал с высоким ВЧД ( $r = 0,366$ ;  $P < 0,001$ ), низким баллом шкалы комы Глазго ( $r = 0,29$ ;  $P < 0,01$ ) и неблагоприятным исходом через 6 месяцев после травмы ( $r = 0,48$ ;  $P < 0,00001$ ). В течение первых 2 дней после травмы PRx был положительным ( $P < 0,05$ ) только у пациентов с неблагоприятными исходами. Корреляция между PRx и средним индексом (Mx) ( $r = 0,63$ ) была очень значимой ( $P < 0,000001$ ).

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ:** Компьютерный анализ медленных волн при АД и ВЧД позволяет рассчитывать индекс цереброваскулярной реактивности на изменения артериального давления, что имеет прогностическое значение.»

Обоснование исследования [1]:

«Колебания артериального давления (АД), как правило, вызывают изменения внутричерепного давления (ВЧД) [15–17; 19; 21; 25]. Тем не менее, временная взаимосвязь между волнами АД и ВЧД сложна и зависит от состояния ликворных пространств и состояния мозговых сосудов, включая податливость артериальной стенки, тонус сосудов и цереброваскулярное сопротивление

[8; 21]. Цереброваскулярная реактивность на изменения АД описывает способность гладкой мускулатуры сосудов изменять базальный тонус в ответ на изменения трансмурального давления. Существует сложная связь между цереброваскулярной реактивностью и ауторегуляцией мозгового кровотока (АМК); эти два понятия не эквивалентны [5; 9]. Когда резерв АМК приближается к истощению, мозговой кровоток становится нестабильным.\*

Несмотря на нестабильность кровотока реакция сосудов на дальнейшее снижение перфузионного давления или изменения концентрации углекислого газа [5; 9] ещё сохраняется. Иначе говоря, сосуды отвечают на стимул изменением тонуса гладких мышц и просвета, но этого недостаточно для поддержания нужного кровотока [9]. Количественная оценка реактивности сосудов на изменения давления, которая имеет прогностическое значение [5; 20], без обращения к искусственным манипуляциям с АД, остается проблемой в клинической практике. Естественные изменения АД возникают во время сердечного цикла. Piper I. et al и Portnoy H.D. et al предположили, что реактивность миогенного ответа сосудов можно оценить на основе анализа характеристик пульсовых волн АД и ВЧД [21; 22].

Для достижения этой цели в клинической практике необходима точная обработка сигналов, поскольку постоянная времени ауторегуляторного ответа превышает продолжительность сердечного цикла [3; 10]. Можно использовать естественные колебания АД и ВЧД, возникающие во время дыхательного цикла, которые отчетливо регистрируются у пациентов на ИВЛ. Анализ респираторной волны ВЧД является очень сложным, поскольку артериальные и венозные факторы вносят свой вклад в респираторную волну [16]. Медленные колебания АД, продолжающиеся от 30 секунд до нескольких минут, почти всегда присутствуют у пациентов на ИВЛ [11; 14; 16; 19].

Наблюдаемая скорость изменения АД обычно достаточно точна, чтобы вызвать заметный вазомоторный ответ [3; 10].

---

\* Определение понятия RAP и резерв АМК дан в главе III-4.

*Теоретически, если цереброваскулярная реактивность к изменениям АД сохранна, увеличение АД должно вызывать сужение сосудов, уменьшение объема церебральной крови и снижение ВЧД при условии, что комплаинс мозга низкий [4; 17; 27]. Если реакция сосудов отсутствует, увеличение АД вызывает увеличение объема церебральной крови и, следовательно, ВЧД. Клиническое применение мониторинга ответа ВЧД на спонтанные или спровоцированные изменения АД описано [15; 17; 26], хотя взаимосвязь между объемом церебральной крови, ВЧД и АД сложнее, чем линейная зависимость [4; 17; 23]. Был предложен метод систематического анализа с использованием кросс-корреляционной функции, которая характеризует временную последовательность медленной волновой активности АД и ВЧД [8; 25].*

*Цель настоящего исследования состояла в том, чтобы изучить корреляцию между медленными волнообразными изменениями ВЧД и АД с использованием упрощенного индекса давления-реактивности (PRx). Авторы [1] исследовали связь этого показателя с внутричерепной гипертензией и изменениями среднего АД у пациентов с тяжелой ЧМТ. Авторы [1] также исследовали корреляцию между PRx и тяжестью травмы, исходом и церебральным перфузионным давлением (ЦПД). Наконец, авторы [1] сравнили PRx с индексом ауторегуляции, полученным из измерений транскраниального доплера (ТКДГ) [7]. Хотя этот метод не может измерить объемный поток, он был тщательно оценен для оценки резерва АМК [3; 7; 12; 19].» Далее представлены тренды из публикации [1].*

Рис. IV-8 (2-3) [1] PRx рассчитывается как коэффициент линейной корреляции между усредненным (для 6-секундных периодов) АДср и ВЧД из временного окна, составляющего приблизительно 4 минуты. Положительный PRx связан с положительным градиентом линии регрессии АДср-ВЧД (А). Отрицательный PRx связан с отрицательным градиентом линии регрессии АДср-ВЧД (В). В левой половине рисунка (А) показано выпадение АМК, при повышении АДср растет и ВЧД, пики и провалы на графиках АДср и ВЧД совпадают по времени.  $PRx = 0,95$ . В правой половине рисунка (В) АМК сохранна, при повышении АДср, ВЧД снижается, а при снижении АДср ВЧД растет. Пики и провалы на графиках АДср и ВЧД в противофазе.  $PRx = -0,31$ .

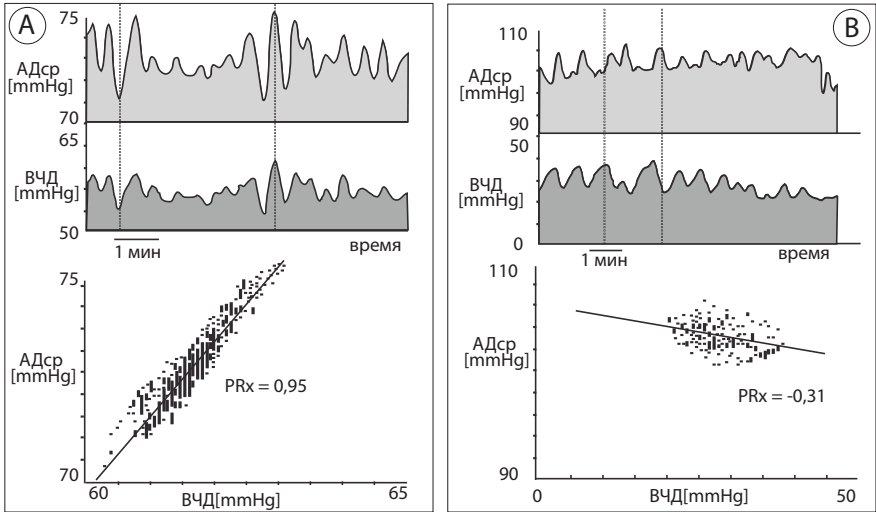


Рис. IV-8 (2-3)

Рис. IV-8 (4) [1]. Тренды изменений ВЧД, АДср, ЛСК и PRx во время плато-волны ВЧД. Плато-волна развивается на фоне стабильного АДср. На фоне подъёма ВЧД снижается ЛСК. PRx из отрицательной области переходит в положительную. Положительный PRx говорит об истощении резерва ауторегуляции.

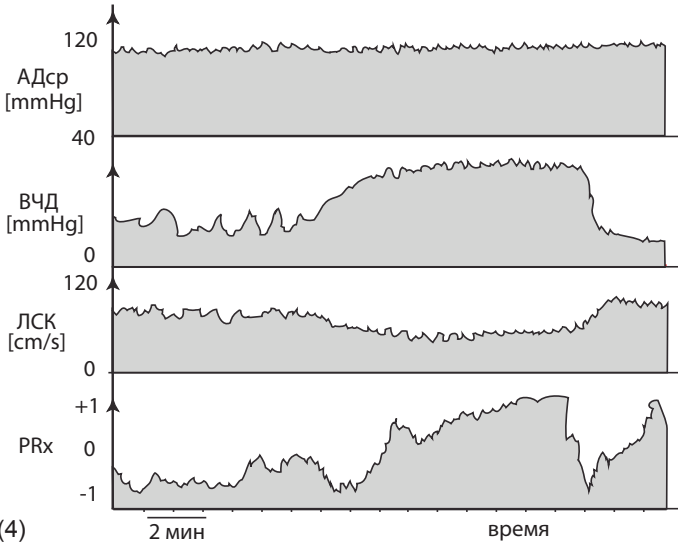


Рис. IV-8 (4)

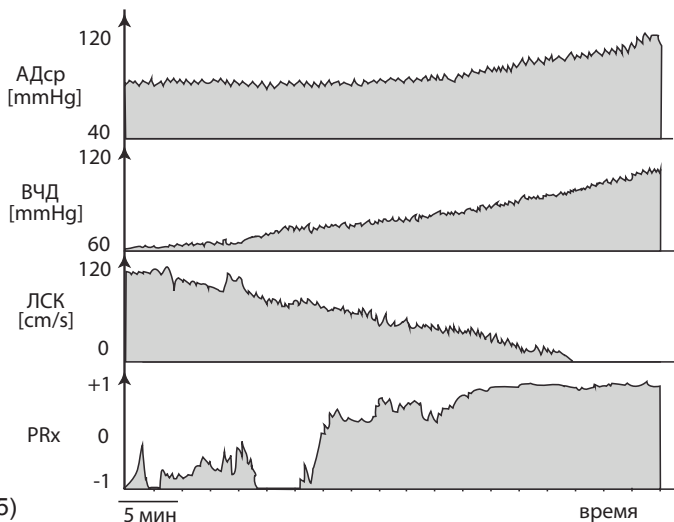


Рис IV-8 (5)

Рис. IV-8 (5) [1]. Тренды изменений ВЧД, АДср, ЛСК и PRx во время рефрактерной внутричерепной гипертензии. Реакция ЛСК на повышение ВЧД демонстрирует истощение ауторегуляторного резерва, что совпадает с периодом зарегистрированного положительного PRx. Положительный PRx говорит об истощении резерва ауторегуляции.

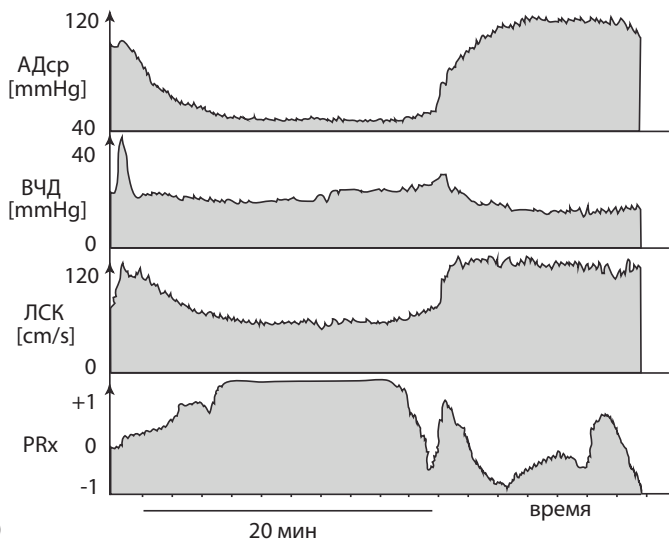


Рис. IV-8 (6)



Рис. IV-8 (6) [1] Тренды изменений ВЧД, АДср, ЛСК и PRx во время эпизодической артериальной гипотензии. В данном наблюдении на снижение АДср, ВЧД не меняется существенно, но PRx из отрицательной области переходит в положительную, а ЛСК снижается.

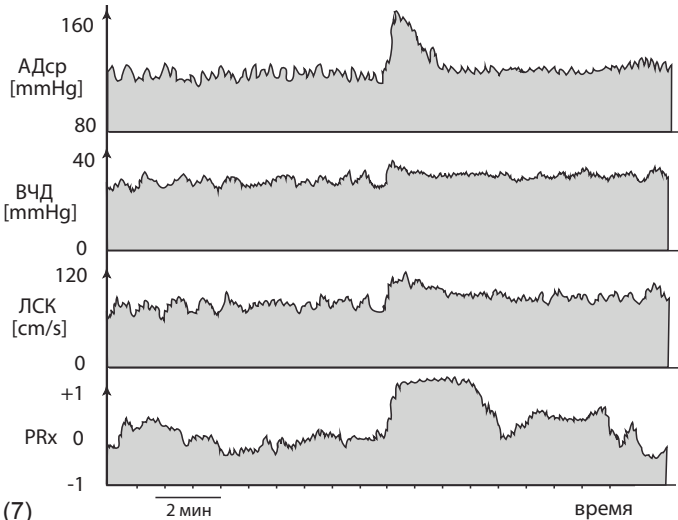


Рис. IV-8 (7)

Рис. IV-8 (7) [1]. Тренды изменений ВЧД, АДср, ЛСК и PRx во время эпизодической артериальной гипертензии. В данном наблюдении во время подъёма АДср, PRx из отрицательной области переходит в положительную. ЛСК в период повышения АДср повышается одновременно с периодом зарегистрированного положительного PRx.

Разработчики концепции PRx, Czosnyka M. и Smielewski P. для расчетов используют «медленные волны ВЧД». Авторы разъясняют, как выполняется выделение медленной волны из тренда ВЧД, записанного в формате «давление-время» [29]: «Сигнал ВЧД состоит из трех компонентов, которые перекрываются во временной области, но могут быть разделены в частотной области (см. рис. IV-8 (7)). Форма импульса имеет несколько гармонических составляющих, из которых основной компонент имеет частоту, равную частоте сердечных сокращений. Амплитуда этого компонента (AMP) была проанализирована с использованием частотного анализа и сохранена

для дальнейшей обработки. Форма дыхательной волны связана с частотой дыхательного цикла (8–20 циклов в минуту). «Медленные волны» были определены не так, как в первоначальном исследовании Лундберга «В-волны» (0,5–2 в минуту; [16]). Все компоненты, имеющие спектральную представленность в частотных пределах от 0,05 до 0,0055 Гц (период от 20 секунд до 3 минут), были классифицированы как медленные волны. Величина этих волн была рассчитана как квадратный корень из мощности сигнала полосы пропускания эквивалентного частотного диапазона на выходе цифрового фильтра. Снижение отношения шума к сигналу было достигнуто за счет выборочной фильтрации требуемых компонентов (медленной и основной частоты сердечных сокращений) с использованием спектрального анализа.»

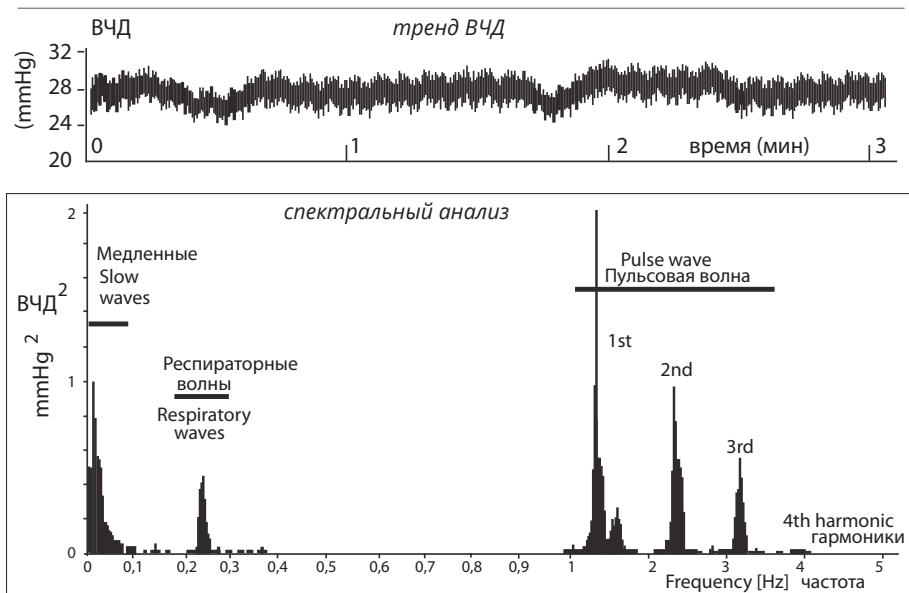


Рис. IV-8 (8)

На рисунке IV-8 (8) [29] пример записи ВЧД, показывающей пульс, дыхание и «медленные волны», перекрывающиеся во временной области (верхняя панель – тренд в формате «давление-время») и разделенные в частотной области (нижняя панель – спектральный анализ тренда ВЧД).

Далее представлены тренды из публикации [29], (RAP описан в главе III-4).

На рисунке IV-8 (9) [29] тренды представляют типичный

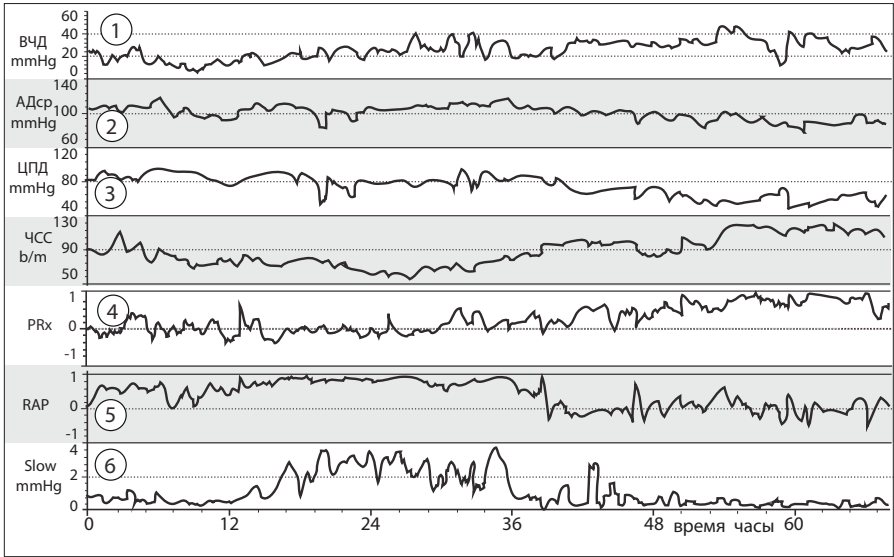


Рис. IV-8 (9)

пример пациента с внутричерепной гипертензией с летальным исходом. Прогрессивное увеличение ВЧД (1) вызвало значимое падение ЦПД (3) (время ~ 48 часов), хотя нормальные значения АДср (2) сохранялись. PRx, (4) который был сначала немного выше нормы, начал подниматься во второй части мониторинга (время > 40 часов), когда прогрессивное увеличение ВЧД было связано со снижением ЦПД; аналогично, RAP, (5) первоначально выше 0,6, начал падать, что свидетельствует о потере компенсаторного резерва (время > 40 часов). Медленные волны ВЧД (6) были низкими в начале, увеличиваясь со временем (время между 14 и 36 часами), а затем уменьшались почти до 0 mmHg (время > 36 часов).

На рисунке IV-8 (10) представлены тренды умершего пациента с внутричерепной гипертензией. АДср (2), выше ишемического порога (>130 mmHg). АМК сохранна, что подтверждается значениями PRx (4) ниже 0,2, а RAP (5) постоянно выше 0,6, что свидетельствует о снижении компенсаторного резерва, но без потери вазомоторных ответов [29]. Нетипичным является поведение медленных

волн ВЧД (6), нормальная амплитуда не предполагает каких-либо характерных взаимосвязей с повышенными значениями ВЧД и плохим исходом.

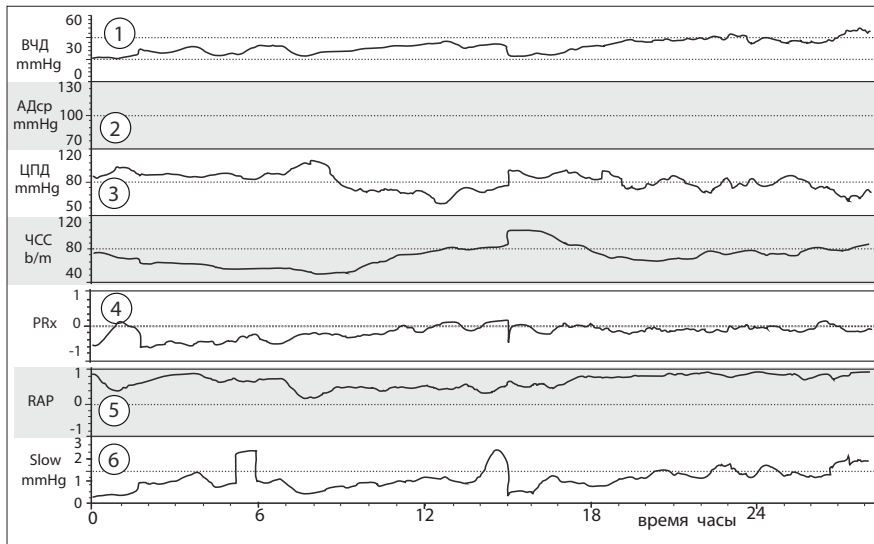


Рис. IV-8 (10)

На рисунке IV-8(11) [29]. Тренды пациента с благоприятным исходом. Увеличение ВЧД (1) связано со снижением ЦПД (3), но значения PRx (4) находятся в пределах нормального диапазона в течение всего времени мониторинга, что свидетельствует о сохранной АМК. RAP (5)\* подтверждает сохранность компенсаторного резерва также во время фаз повышенного ВЧД. Аналогично, амплитуда медленных волн ВЧД (6) превышает 1 mmHg, За исключением нескольких часов после пика ВЧД выше 30 mmHg.

В заключение мы процитируем два фрагмента из статьи Czosnyka M. и Smielewski P. 2017 года [30], которая посвящена анализу достижений, связанных с клиническим использованием PRx за 20 лет:

*«Индекс реактивности к давлению был впервые описан в 1995 году [1]. Первоначально авторы (Czosnyka M. и Smielewski P.)*

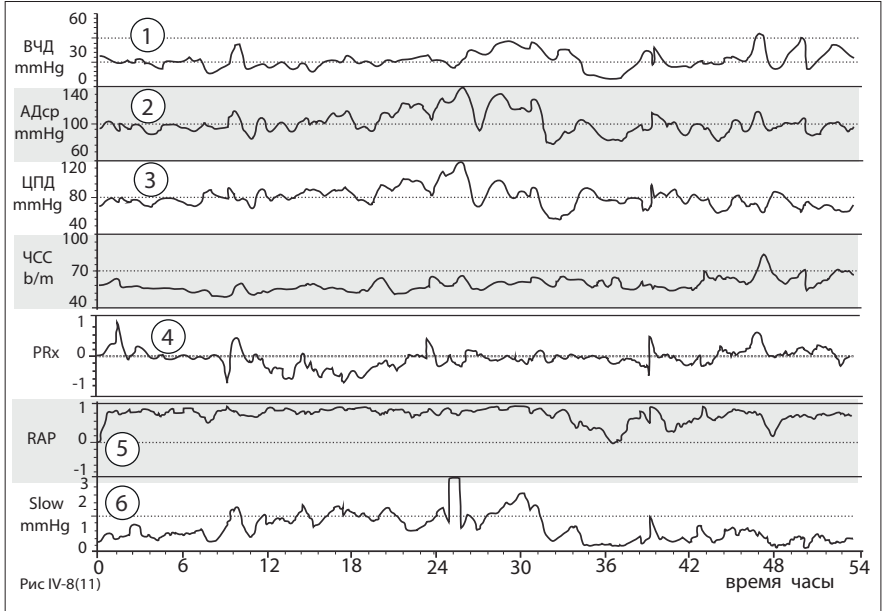


Рис. IV-8 (11)

были вдохновлены презентацией Erhard Lang и Randal Chestnut во время конференции ICRAN в Голд-Кост, Австралия (1994). Они сообщили, что они могли оценить состояние АМК по относительным изменениям среднего артериального давления (АДср) и внутричерепного давления (ВЧД). Они сказали, что достаточно попросить медсестру, сидящую перед прикроватным монитором и проинструктировать её, наблюдать тенденции АД и ВЧД. Медсестра должна была сообщить, когда значения менялись в одном или противоположном направлении. Когда мы приехали домой, мы воспользовались нашими компьютерами с программным обеспечением ICM (intensive care monitor) [35], чтобы рассчитать коэффициент скользящей корреляции из 30 последовательных 10-секундных средних значений сигналов ICP и ABP. Мы назвали это индексом PRx (pressure reactivity index) [1].

По прошествии 20 лет мы (Czosnyka M. и Smielewski P.) обобщаем основные открытия, связанные с использованием PRx:

- *PRx сильно и независимо коррелирует с исходом после ЧМТ [43].*
- *Изменение PRx от нуля или отрицательного значения до положительного значения ( $>0,3$ ) связано с золотым стандартом нижней точки разрыва кривой Лассена (нижний предел ауторегуляции) в экспериментальных условиях [33].*
- *PRx положительно коррелирует с традиционными показателями ауторегуляции, измеренными с помощью транскраниальной доплерографии [34].*
- *График PRx относительно ЦПД показывает U-образную кривую, минимум которой теоретически связан с лучшим состоянием ауторегуляции. Это значение было названо «оптимальным ЦПД» [44].*
- *Давление ниже «оптимального ЦПД» связано с повышенной смертностью после ЧМТ, а давление выше «оптимального ЦПД» имеют более высокий уровень тяжелой инвалидизации. При ЦПД, близком к «оптимальному ЦПД», показатель инвалидизации снижается [31].*
- *PRx реагирует на изменения ВЧД, показывая ухудшение ауторегуляции с ростом ВЧД, что потенциально позволяет установить индивидуальный порог для опасного ВЧД [40].*
- *PRx можно оценить неинвазивно, используя ближнюю инфракрасную спектроскопию (NIRS). Общий объем гемоглобина коррелировал с АД (с теми же шкалами усреднения и корреляции по времени, что и для PRx), давая неинвазивные эквиваленты PRx: THx и HVx [41; 45]. Они позволяют рассчитывать «оптимальное АД», которое до сих пор использовалось в кардиохирургии [32] и защите головного мозга недоношенных новорожденных [36].*
- *PRx также может быть оценен по 1-минутным усредненным сигналам АД и ВЧД как так называемый «длинный PRx». Он имеет другую (более низкую) клиническую предсказательную силу [39], но для расчета «оптимального ЦПД» представляется полезным [37].*

- *При наличии сохраненного PRx, высокое ВЧД и/или низкое ЦПД у пациентов с острым церебральным повреждением при большой продолжительности эпизодов может лучше переноситься поврежденным мозгом, чем у пациентов с нарушенным PRx [38].*

Помимо положительных моментов, PRx и связанные с ним методики имеют ряд недостатков, которые следует учитывать для правильной интерпретации этого индекса:

- *PRx не может предоставить физиологическую информацию, если в трендах АД и ВЧД нет обнаруживаемых когерентных медленных волн. К счастью, такая ситуация встречается крайне редко.*
- *PRx – это параметр искажаемый «шумом». Без сильных гемодинамических возбуждений (таких как случайная артериальная гипотензия или гипертония и т. д.), его следует усреднять по времени (минимум 30 минут усреднения необходимо!).*
- *Надежность PRx может быть улучшена за счет сложности расчетов и интерпретации, но только незначительно. Хорошим примером является недавно предложенный «wavelet PRx» [42].*
- *Надежные вычисления «оптимального ЦПД» требуют достаточно большого диапазона изменения ЦПД, который не может быть зафиксирован с использованием относительно коротких (4-часовых) периодов данных. К счастью, недавно были предложены методы, использующие переменные периоды записи данных, которые могут помочь преодолеть эту проблему [37].*
- *Было продемонстрировано, что «оптимальное ЦПД» и «оптимальное ВЧД» потенциально могут быть рассчитаны даже из двух некоррелированных шумовых рядов. Тем не менее, вероятность таких ложных срабатываний мала и незначительна при использовании реальных измерений АД и ВЧД, где физиологическая информация последовательно превалирует над «коэффициентом шума».*

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. **Czosnyka M, Smielewski P, Kirkpatrick P, Laing RJ, Menon D, Pickard JD.** Continuous assessment of the cerebral vasomotor reactivity in head injury. *Neurosurgery*. 1997 Jul;41(1):11-7; discussion 17-9. DOI: 10.1097/00006123-199707000-00005 PMID: 9218290
2. **Czosnyka M, Smielewski P, Kirkpatrick P, Menon DK, Pickard JD.** Monitoring of cerebral autoregulation in head-injured patients. *Stroke*. 1996 Oct;27(10):1829-34. DOI: 10.1161/01.str.27.10.1829 PMID: 8841340
3. **Aaslid R, Lindegaard KF, Sorteberg W, Nornes H.** Cerebral autoregulation dynamics in humans. *Stroke* 20:45-52, 1989.
4. **Bouma GJ, Muizelaar JP, Choi SC, Newlon PG, Young HF.** Cerebral circulation and metabolism after severe traumatic brain injury: The elusive role of ischaemia. *J Neurosurg* 75:685-693, 1991.
5. **Cold GE, Jensen FT.** Cerebral autoregulation in unconscious patients with brain injury. *Acta Anaesthesiol Scand* 22:270-280, 1978.
6. **Corbus F, Jones PA, Miller JD, Piper IR, Tocher JL.** Cause distribution and significance of episodes of reduced cerebral perfusion pressure following head injury. *Acta Neurochir (Wien)* 130:117—124, 1994.
7. **Czosnyka M, Smielewski P, Kirkpatrick P, Menon D, Pickard JD.** Monitoring of cerebral autoregulation in head-injured patients. *Stroke* 27:1829-1834, 1996.
8. **Deley ML, Psupathy H, Griffith M, Robertson JT, Leffler CW.** Detection of loss of cerebral vascular tone by correlation of arterial and intracranial pressure signals. *IEEE Trans Biomed Eng* 42:420-424, 1995.
9. **Enevoldsen EM, Jensen FT.** Autoregulation and CO<sub>2</sub> responses of cerebral blood flow in patients with acute severe head injury. *J Neurosurg* 48:689-703, 1978.
10. **Florence G, Seylaz J.** Rapid autoregulation of cerebral blood flow: A laser-Doppler flowmetry study. *J Cereb Blood Flow Metab* 12:674-680, 1992.
11. **Jones SC, Williams JL, Shea M, Easley KA, Wei D.** Cortical cerebral blood flow cycling: Anaesthesia and arterial blood pressure. *Am J Physiol* 268:H569-H575, 1995.
12. **Kirkpatrick PJ, Czosnyka M, Pickard JD.** Multimodal monitoring in neurointensive care. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 60:131-139, 1996.
13. **Kirkpatrick PJ, Smielewski P, Czosnyka P, Menon D, Pickard JD.** Near-infrared spectroscopy use in patients with head injury. *J Neurosurg* 83:963-970, 1995.
14. **Klingelhofer J, Sander D.** Dynamics in cerebral blood flow velocities in sleep. *J Cardiovasc Tech* 9:87, 1991.
15. **Lang EW, Chesnut RM.** Intracranial pressure and cerebral perfusion pressure after severe head injury. *New Horiz* 3:400-409, 1995.
16. **Lundberg N.** Continuous recording and control of ventricular fluid pressure in neurosurgical practice. *Acta Psychiatr Neurol Scand Suppl* 149:1-193, 1960.
17. **Muizelaar JP, Ward JD, Marmarou A, Newlon PG, Wachi A.** Cerebral blood flow and metabolism in severely head-injured children. *Autoreg J Neurosurg* 71:72-76, 1989.
18. **Murray LS, Teasdale GM, Murray GD, Jennett B, Miller JD, Pickard JD, Shaw MDM, Achilles J, Bailey S, Jones P, Kelly D, Lacey J.** Does prediction of outcome alter patient management. *Lancet* 341:1487-1491, 1993.
19. **Newell DW, Aaslid R, Stooss R, Reulen HJ.** The relationship of blood flow velocity fluctuations to intracranial pressure B waves. *J Neurosurg* 76:415-421, 1992.
20. **Overgaard J, Tweed WA.** Cerebral circulation after head injury: Part 1—Cerebral blood flow and its regulation after head injury with emphasis on clinical correlations. *J Neurosurg* 41:531-541, 1974.



- 21. Piper I, Miller JD, Dearden M, Leggate JRS, Robertson I:** System analysis of cerebrovascular pressure transmission: An observational study in head injured patients. *J Neurosurg* 73:871-880, 1990.
- 22. Portnoy H.D., Chopp M, Branch C, Shannon M:** Cerebrospinal fluid pulse waveform as an indicator of cerebral autoregulation. *J Neurosurg* 56:666-678, 1982.
- 23. Rosner MJ, Becker DP:** Origins and evaluation of plateau waves: Experimental observations and theoretical model. *J Neurosurg* 60:312-324, 1984.
- 24. Rosner MJ, Rosner SD, Johnson AH:** Cerebral perfusion pressure: Management protocol and clinical results. *J Neurosurg* 83:949-962, 1995.
- 25. Steinmaier R, Bauhof C, Hubner U, Bauer RD, Fahlbush R, Laumer R, Bondar I:** Slow rhythmic oscillations of blood pressure, intracranial pressure, microcirculation, and cerebral oxygenation: Dynamic interrelation and time course in humans. *Stroke* 27: 2236-2243, 1996.
- 26. Turner JM, Powell D, Gibson RM, McDowall DG:** Intracranial pressure changes in neurosurgical patients during hypotension induced with sodium nitroprusside or trimetaphan. *Br J Anaesth* 49: 419-425, 1977.
- 27. Yoshihara M, Bando K, Marmarou A:** Cerebrovascular carbon dioxide reactivity assessed by intracranial pressure dynamics in severely head injured patients. *J Neurosurg* 82:386-393, 1995.
- 28. Zabolotny W, Czosnyka M, Smielewski P:** Portable software for intracranial pressure recording and waveform analysis, in Nagai H, Kamiya K, Ishii S (eds): *Intracranial Pressure*. Tokyo, Springer-Verlag, 1994, vol 15, p 439-440.
- 29. Balestreri M, Czosnyka M, Steiner LA, Schmidt E, Smielewski P, Matta B, Pickard JD.** Intracranial hypertension: what additional information can be derived from ICP waveform after head injury? *Acta Neurochir (Wien)*. 2004 Feb;146(2):131-41. Epub 2004 Feb 2. DOI: 10.1007/s00701-003-0187-y PMID: 14963745
- 30. Czosnyka M, Czosnyka Z, Smielewski P.** Pressure reactivity index: journey through the past 20 years. *Acta Neurochir (Wien)*. 2017 Nov;159(11):2063-2065. doi: 10.1007/s00701-017-3310-1. Epub 2017 Aug 28.
- 31. Aries MJ, Czosnyka M, Budohoski KP, Steiner LA, Lavinio A, Kolias AG, Hutchinson PJ, Brady KM, Menon DK, Pickard JD, Smielewski P** (2012) Continuous determination of optimal cerebral perfusion pressure in traumatic brain injury. *Crit Care Med* 40(8): 2456–2463
- 32. Brady K, Joshi B, Zweifel C, Smielewski P, Czosnyka M, Easley RB, Hogue CW Jr** (2010) Real-time continuous monitoring of cerebral blood flow autoregulation using near-infrared spectroscopy in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *Stroke* 41(9): 1951–1956
- 33. Brady KM, Lee JK, Kibler KK, Easley RB, Koehler RC, Shaffner DH** (2008) Continuous measurement of autoregulation by spontaneous fluctuations in cerebral perfusion pressure: comparison of 3 methods. *Stroke* 39(9):2531–2537
- 34. Budohoski KP, Czosnyka M, de Riva N, Smielewski P, Pickard JD, Menon DK, Kirkpatrick PJ, Lavinio A** (2012) The relationship between cerebral blood flow autoregulation and cerebrovascular pressure reactivity after traumatic brain injury. *Neurosurgery* 71(3):652–660
- 35. Czosnyka M, Whitehouse H, Smielewski P, Kirkpatrick P, Guazzo EP, Pickard JD** (1994) Computer supported multimodal bedside monitoring for neuro intensive care. *Int J Clin Monit Comput* 11(4): 223–232
- 36. da Costa CS, Czosnyka M, Smielewski P, Mitra S, Stevenson GN, Austin T** (2015) Monitoring of Cerebrovascular reactivity for determination of optimal blood pressure in preterm infants. *J Pediatr* 167(1):86–91
- 37. Depreitere B, Güiza F, Van den Berghe G, Schuhmann MU, Maier G, Piper I, Meyfroidt G** (2014) Pressure autoregulation monitoring and cerebral perfusion pressure

target recommendation in patients with severe traumatic brain injury based on minute-by-minute monitoring data. *J Neurosurg* 120(6):1451–1457

**38. Güiza F, Meyfroidt G, Piper I, Citerio G, Chambers I, Enblad P, Nillson P, Feyen B, Jorens P, Maas A, Schuhmann MU, Donald R, Moss L, Van den Berghe G, Depreitere B** (2017) Cerebral perfusion pressure insults and associations with outcome in adult traumatic brain injury. *J Neurotrauma* 34(16):2425–2431

**39. Lang EW, Kaspruwicz M, Smielewski P, Santos E, Pickard J, Czosnyka M** (2015) Short pressure reactivity index versus long pressure reactivity index in the management of traumatic brain injury. *J Neurosurg* 122(3):588–594

**40. Lazaridis C, DeSantis SM, Smielewski P, Menon DK, Hutchinson P, Pickard JD, Czosnyka M** (2014) Patient-specific thresholds of intracranial pressure in severe traumatic brain injury. *J Neurosurg* 120(4):893–900

**41. Lee JK, Kibler KK, Benni PB, Easley RB, Czosnyka M, Smielewski P, Koehler RC, Shaffner DH, Brady KM** (2009) Cerebrovascular reactivity measured by near-infrared spectroscopy. *Stroke* 40(5):1820–1826

**42. Liu X, Donnelly J, Czosnyka M, Aries MJH, Brady K, Cardim D, Robba C, Cabeleira M, Kim DJ, Haubrich C, Hutchinson PJ, Smielewski P** (2017) Cerebrovascular pressure reactivity monitoring using wavelet analysis in traumatic brain injury patients: a retrospective study. *PLoS Med* 14(7):e1002348

**43. Sorrentino E, Diedler J, Kaspruwicz M, Budohoski KP, Haubrich C, Smielewski P, Outtrim JG, Manktelow A, Hutchinson PJ, Pickard JD, Menon DK, Czosnyka M** (2012) Critical thresholds for cerebrovascular reactivity after traumatic brain injury. *Neurocrit Care* 16(2):258–266

**44. Steiner LA, Czosnyka M, Piechnik SK, Smielewski P, Chatfield D, Menon DK, Pickard JD** (2002) Continuous monitoring of cerebrovascular pressure reactivity allows determination of optimal cerebral perfusion pressure in patients with traumatic brain injury. *Crit Care Med* 30(4):733–738

**45. Zweifel C, Castellani G, Czosnyka M, Helmy A, Manktelow A, Carrera E, Brady KM, Hutchinson PJ, Menon DK, Pickard JD, Smielewski P** (2010) Noninvasive monitoring of cerebrovascular reactivity with near infrared spectroscopy in head-injured patients. *J Neurotrauma* 27(11):1951–1958

## IV-9 PRx и декомпрессивная краниэктомия при внутричерепной гипертензии

Приводим собственную публикацию 2015 года.

**Принятие решения о декомпрессивной краниэктомии при развитии внутричерепной гипертензии у пострадавших с черепно-мозговой травмой на основании расширенного нейромониторинга с использованием коэффициента ауторегуляции PRx. Клинический пример**

Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. 2015. Т. 79. № 6. С. 92-99. Ошоров А.В., Савин И.А., Попугаев К.А., Гаврилов А.Г., Кравчук А.Д., Потапов А.А.

**Сокращения:** ЧМТ – черепно-мозговая травма; КТ – компьютерная томография; МРТ – магнитно-резонансная томография; ВЧД – внутричерепное давление; ВЧГ – внутричерепная гипертензия; ЦПД – церебральное перфузионное давление; САК – субарахноидальное кровоизлияние; АДср – среднее артериальное давление; ШКГ – шкала комы Глазго; ИВЛ – искусственная вентиляция легких; SIMV – synchronized intermediate mandatory ventilation (режим ИВЛ); RR частота дыханий; Vt – дыхательный объем; PS – поддержка давлением; РЕЕР – положительное давление конца выдоха; FiO<sub>2</sub> – концентрация кислорода в дыхательной смеси; EtCO<sub>2</sub> – напряжение в выдыхаемом воздухе в конце выдоха; PRx – коэффициент ауторегуляции по давлению; SvjO<sub>2</sub> – показатель югулярной оксиметрии.

Внутричерепная гипертензия остается одной из ведущих причин высокой летальности и инвалидизации среди пострадавших с тяжелой черепно-мозговой травмой (ЧМТ) [1–4; 6]. Частота ее среди пострадавших с ЧМТ, находящихся в коме, колеблется от 40 до 60% [6–8]. Нейрохирургические методы занимают особое положение в арсенале методик коррекции внутричерепной гипертензии. К ним относятся: эвакуация интракраниальных гематом, наружное вентрикулярное дренирование, декомпрессивная краниэктомия [1–3; 6]. Своевременная диагностика и быстрая эвакуация патологических интракраниальных масс является основным элементом при лечении пострадавших с ЧМТ, наряду с устранением факторов

вторичного повреждения головного мозга. При травме головного мозга ключевыми способами диагностики нейрохирургических проблем являются методы нейровизуализации головного мозга: КТ, МРТ [3–5]. Показания для нейрохирургического вмешательства определяются на основании оценки волюмометрических критериев и их динамики: объема патологического субстрата и степени компрессии базальных цистерн, величины смещения срединных структур мозга и т. д. [1; 4; 5]. Основным механизмом действия декомпрессии является создание дополнительного пространства для компенсации увеличенного внутричерепного объема [6–8; 11].

Считается, что эффективность декомпрессии зависит от размера декомпрессионного окна [9–11]. Дополнительным критерием в принятии решения о декомпрессивной краниоэктомии служит мониторинг ВЧД. При повышении внутричерепного давления (ВЧД) выше 20 mmHg, которое не удается устранить методами интенсивной терапии (седация, обезболивание, гипервентиляция, гиперосмолярные растворы), принимается решение об усилении консервативной терапии и/или о декомпрессивной краниоэктомии. Параметры ВЧД, такие как средняя величина и длительность повышения выше 20 mmHg, были использованы в двух последних рандомизированных исследованиях с применением декомпрессивной краниоэктомии [12; 13]. В этих исследованиях использовались разные дизайны, критерии включения, а также границы и длительность внутричерепной гипертензии для принятия решения о декомпрессии. По срокам выполнения декомпрессии в данных исследованиях условно разделяли на ранние вторичные, или нейропротективные, и отсроченные вторичные, когда нейрохирургическое вмешательство рассматривали как последнюю ступень коррекции внутричерепной гипертензии (ВЧГ) [14].

В нашем клиническом примере мы использовали патофизиологический подход к решению вопроса о декомпрессии на основании расширенного мониторинга ВЧД и церебрального перфузионного давления (ЦПД) и коэффициента ауторегуляции PRx [15]. Обсуждаемый пациент входил в группу пострадавших с

ЧМТ, у которых выполнялась декомпрессия на фоне декомпенсации ауторегуляции мозговых сосудов и развития внутричерепной гипертензии [15]. Состояние декомпенсации и истощения резервов консервативной терапии мы оценивали на основании динамики коэффициента PRx выше 0,2. Оценка ауторегуляции мозговых сосудов проводилась с помощью корреляционного коэффициента PRx. Расчет PRx производился с помощью программы ICM Plus (Кембридж, Великобритания) и представлял коэффициент корреляции между ВЧД и АДср. Коэффициент PRx рассчитывался автоматически по 40 последовательным усредненным значениям ВЧД и АД, данный расчет повторялся в пределах скользящего окна каждые 5 сек. Значения PRx от -1 до 0,2 расценивались как сохранная или частично сохранная ауторегуляция. Значения PRx от 0,2 до 1 расценивалось как полностью утраченная ауторегуляция.

#### Клинический пример

Первые сутки с момента травмы. Пострадавший мужчина 39 лет получил травму при падении с квадроцикла. Утрата сознания на месте травмы. С места травмы был доставлен в городской стационар. На момент госпитализации состояние оценивалось как сопор, 9 баллов по шкале комы Глазго (ШКГ), отмечались периоды психомоторного возбуждения. Зрачки узкие, по средней линии, фотореакция слабая с двух сторон. Левосторонний гемипарез. На КТ.: очаги ушибов в лобных долях с двух сторон, левой височной доле, конвекситальное субарахноидальное кровоизлияние (САК). Умеренный отек за счет левого полушария, охватывающая цистерна прослеживается. Желудочковая система и субарахноидальные пространства сужены. В связи с нарастанием дыхательной недостаточности, необходимостью проведения седативной терапии была выполнена интубация трахеи, проводилась искусственная вентиляция легких (ИВЛ). АД 130/80 mmHg, ЧСС 108 уд/мин. Больной находился на ИВЛ, получал седативную, противоотечную, антибактериальную терапию.

Вторые сутки. Пострадавший был переведен в НИИ нейрохирургии. Диагноз: тяжелая открытая ЧМТ. Ушиб головного мозга тяжелой степени с формированием множественных очагов ушиба (33 вида) в лобных долях с двух сторон, левой височной доле. Линейный перелом затылочной кости слева с переходом на основание. Травматическое САК. На КТ сохраняется прежняя картина (рис. 1).

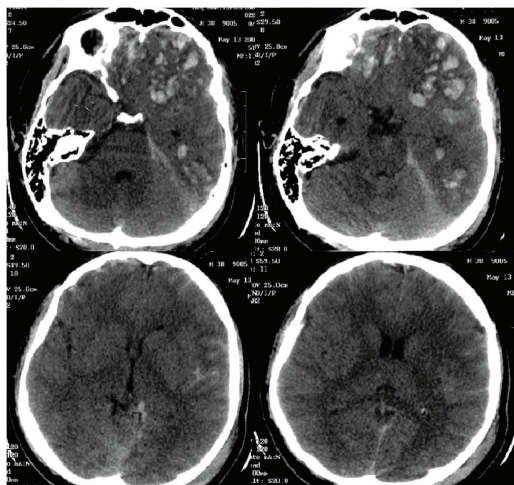


Рис. 1. Данные КТ на 2–3-и сутки после травмы

Неврологически: ШКГ 9 баллов, на настойчивое обращение получено сжимание в кистях рук. Фотореакция живая, корнеальный рефлекс получен, рефлекторный взор вверх получен на струйное раздражение. Нижнюю челюсть удерживает, живой кашлевой рефлекс. Сохраняется выраженное моторное беспокойство, стереотипность в движениях. АД в пределах 120–130/60–70 mmHg, ЧСС 80–90 уд/мин. ИВЛ в режиме SIMV, RR 10, Vt 0,8 L, PS 14 cm H<sub>2</sub>O, PEEP 6 cm H<sub>2</sub>O, FiO<sub>2</sub> 40%. Учитывая данные КТ, острый период тяжелой ЧМТ, необходимость проведения седативной терапии, было принято решение о проведении мониторинга ВЧД. Паренхиматозный датчик показал: ВЧД 25–29 mmHg, амплитуда ВЧД выше 7 mmHg. Больному проводилась ИВЛ в режиме нормовентиляции, коррекция внутричерепной гипертензии и обеспечение ЦПД выше 60 mmHg. Получал фентанил 100 мкг/ч и пропофол 150 мг/ч.

При повышении ВЧД свыше 20 mmHg введение маннитола 1г/кг массы тела, вазопрессорная поддержка с целью контроля ЦПД.

Третьи сутки. При осмотре через 30 мин. после отключения седации и наркотических анальгетиков, была отмечена отрицательная динамика – грубый орально-стволовой синдром в виде симптома Мажанди, узких зрачков, ограничение рефлекторного взора вверх, гиперсаливация. Глотательные движения и кашлевой рефлекс резко угнетены. Низкий мышечный тонус в конечностях. Неврологический осмотр был прекращен из-за эпизода повышения ВЧД до 30–35 mmHg, которое устранено гипервентиляцией, возобновлением седации и анальгезии в прежних дозах, дополнительно проведена инфузия маннитола: 15%, 400 мл. От проведения теста с пробуждением в дальнейшем решено было отказаться. Осмолярность и уровень натрия в плазме были в норме. ИВЛ, SIMV, RR 14, Vt 0,78 L, PS 14 cm H<sub>2</sub>O, PEEP 6 cm H<sub>2</sub>O, FiO<sub>2</sub> 40%. EtCO<sub>2</sub> 30 mmHg В течение суток субфебрильная температура до 37,7 – 38 °С. Проводилась контролируемая нормотермия системой наружного охлаждения ТроруCool до 36,5–37 °С. Гемодинамика поддерживалась вазопрессорами (мезатон 8–10 мг/ч). АД 190 mmHg. По данным нейромониторинга (рис. 2), ВЧД от 18 до 35 mmHg ЦПД от 60 до 95 mmHg, коэффициент ауторегуляции PRx от -0,5 до 0,1.

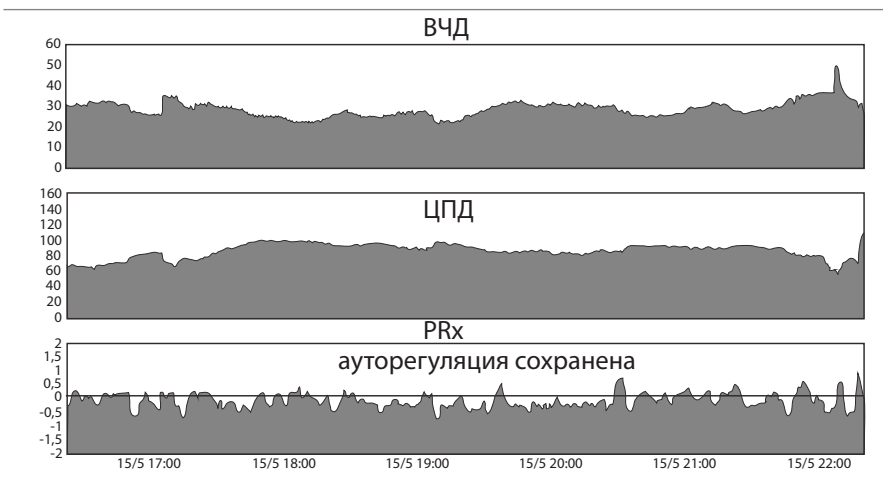


Рис. 2. Данные расширенного нейромониторинга на 3-и сутки после травмы



КТ повторно не выполнялась из-за нестабильной гемодинамики и ВЧГ, которую провоцировали минимальные манипуляции и изменение положения больного. Наложение трахеостомы было отложено до стабилизации состояния больного. Проводилась консервативная терапия под контролем нейромониторинга.

Четвертые сутки. Повторялись эпизоды ВЧГ. В течение их отмечено появление плато-волн ВЧД до 40 mmHg, кратковременное снижение ЦПД ниже 50 mmHg на фоне плато-волн. В динамике отмечена устойчивая тенденция к увеличению коэффициента PRx выше 0,2, что свидетельствовало о срыве ауторегуляции мозгового кровотока (рис. 3).

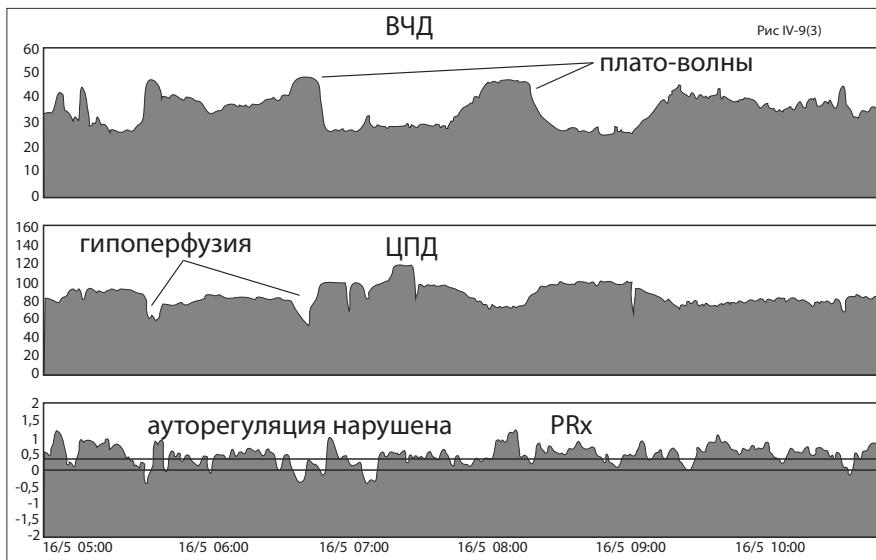


Рис. 3. Данные расширенного нейромониторинга на 4-е сутки после травмы

Произведено углубление седации: пропофол 250 – 300 мг/ч, фентанил в прежней дозе, глубокая гипервентиляция до  $\text{EtCO}_2$  28 mmHg. под контролем югулярной оксиметрии  $\text{Sv}\bar{\text{J}}\text{O}_2$  не ниже 50%. Натрий – от 145 до 149 ммоль/л. Осмолярность – 310 мосмоль/л. В течение суток 15% раствор маннитола был использован четырехкратно, в общем объеме 1600 мл. После совместного обсуждения с нейрохирургами было решено выполнить декомпрессионную трепанацию.



Операция: декомпрессивная краниоэктомия лобно-теменно-височной области с двух сторон. Удаление субдуральной гигромы слева объемом 30 мл. Пластика твердой мозговой оболочки надкостничным лоскутом слева.

5–6-е сутки. В послеоперационном периоде отмечалась стабилизация ВЧД 5–12 mmHg, ЦПД на уровне 60–65 mmHg, PRx > 0,2 (рис. 4).

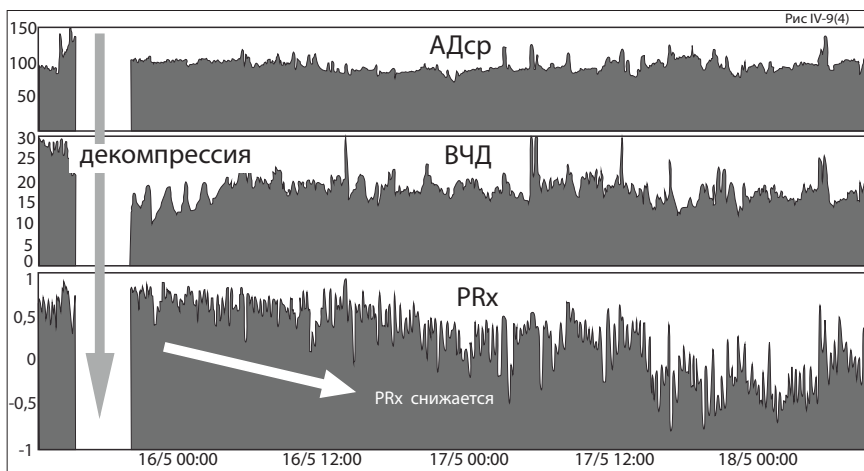


Рис. 4. Данные расширенного нейромониторинга после выполнения декомпрессии

Доза пропофола снижена до 80 мг/ч, введение фентанила прекращено, доза мезатона уменьшена до 5 мг/ч. Контролируемая нормотермия прекращена, температура субфебрильная до 37,8 °С. При осмотре вне седации: ШКГ 6 баллов, приведение со сгибанием в правой руке, без отчетливой локализации, слабое сгибание в правой ноге. При пассивном открывании век глазные яблоки фиксированы в центральном положении, зрачки узкие, фотореакция ослаблена, слабый корнеальный рефлекс с двух сторон, редкие мигательные движения век. Нижняя челюсть отвисает, из ротовой полости обильное слюнотечение, язык несколько выступает за линию резцов, отечный. Нижнечелюстной рефлекс получен. АД 120–145/85–80 mmHg, ЧСС 65–90 уд/мин, ритм синусовый.

ИВЛ, SIMV RR 14, Vt 0,75 L, PS 12 cm H<sub>2</sub>O, PEEP 7 cm H<sub>2</sub>O, FiO<sub>2</sub> 40%. Дыхание в легких симметричное с двух сторон, жесткое, незначительное ослабление в заднебазальных отделах с двух сторон. Отмечается нарастание воспалительных маркеров в крови: лейкоцитоз со сдвигом формулы влево, ЦРП 178 мг/л. Рентгенологически – двусторонняя пневмония. Проводилась антибактериальная терапия с учетом чувствительности флоры. Выполнена транскутанная дилатационная трахеостомия.

7–11-е сутки. Стабилизация гемодинамики, прекращение вазопрессорной поддержки и седативной терапии. Сохранялась субфебрильная температура. АД 120–130/60–70 mmHg, ЧСС 80–90 уд/мин. ВЧД в пределах 5–7 mmHg, ЦПД 60–65 mmHg. Значения PRx варьировали от 0 до –0,1, что свидетельствовало о восстановлении ауторегуляции. Нейромониторинг прекращен на 11-е сутки.

12–20-е сутки. Состоялся регресс инфекционно-воспалительных проявлений, нормализовалась температура, разрешилась двусторонняя пневмония. В неврологическом статусе положительная динамика: ШКГ 10 баллов, легкий правосторонний гемипарез. Выполняет отдельные инструкции: пожимает руки по просьбе, активно жестикулирует. Стабильная гемодинамика, проводилась дыхательная реабилитация, переведен в СРАР 5 cm H<sub>2</sub>O, FiO<sub>2</sub> =25%, PS 10 cm H<sub>2</sub>O.

30-е сутки. Пациент на фоне восстановления сознания был отключен от ИВЛ. Гемодинамика стабильная. Через 22 мес., в связи с появлением раневой ликвореи больному успешно выполнена пластика ТМО в левой лобно-теменно-височной области. Позже в связи с развитием гидроцефалии было выполнено вентрикуло-перитонеальное шунтирование справа. Через 5 мес. пациент был выписан из стационара. В неврологическом статусе сохранялся легкий правосторонний гемипарез, сенсорно-моторная афазия. Восстановилось глотание, был деканюлирован. В дальнейшем пациент проходил курсы реабилитационно-восстановительного лечения до 2 раз в год. Через 12 мес. состояние по шкале исходов Глазго оценивалось как умеренная инвалидизация.

## Обсуждение

Представленным клиническим примером показано, что наряду с традиционным мониторингом параметров ВЧД и ЦПД мониторинг ауторегуляции мозговых сосудов позволяет своевременно принимать решение о выполнении декомпрессивной краниоэктомии. В представленном клиническом наблюдении стойкая регистрация срыва ауторегуляции на 4-е сутки свидетельствовала о дальнейшей невозможности использования медикаментозных манипуляций со средним артериальным давлением и соответственно лишало возможности безопасного обеспечения ЦПД выше 60 mmHg. В соответствии с вышесказанным любые попытки повышения АД<sub>ср</sub> приводили бы к пассивному повышению ВЧД и дальнейшему снижению ЦПД. Можно предположить, что при отсутствии мониторинга ауторегуляции интенсивная терапия протекала бы по варианту дальнейшего наращивания агрессивности, так как были сохранены резервы по использованию гипертонических растворов, кроме того, удавалось снижать ВЧД на углубление седации и проводить безопасное углубление гипервентиляции под контролем югулярной оксиметрии. Однако в создавшейся клинической ситуации осмотические диуретики не могли рассматриваться как средство продленной коррекции ВЧГ, так как прослеживалась тенденция к гипернатриемии, а введение маннитола достигло максимальных суточных доз. При наращивании агрессивности лечения ВЧГ в арсенале реаниматолога оставались методы гипотермии и барбитуровой комы. Барбитураты способны эффективно устранять внутричерепную гипертензию, но количество побочных осложнений, вызванных их использованием, нивелирует их положительный эффект на ВЧД [16; 17]. Одним из грозных осложнений является артериальная гипотензия, которая является мощным повреждающим фактором для травмированного мозга и значительно ухудшает исход при ЧМТ [16; 17]. Можно предполагать, что использование барбитуратов у данного пациента потребовало бы более высоких доз вазопрессоров и агрессивной инфузионной терапии, что само по себе могло привести к различным осложнениям: отеку легких, почечной недостаточности,

сердечно-сосудистой недостаточности и т. д. [18; 19]. Барбитураты на сегодняшний день рассматриваются как последняя ступень агрессивной терапии ВЧГ, и их использование не улучшает исходы при ЧМТ [1; 4; 6; 7; 16; 17].

Метод гипотермии зарекомендовал себя эффективным методом коррекции внутричерепной гипертензии. Однако международные многоцентровые исследования не показали улучшения исходов при использовании гипотермии в сравнении с традиционными методами интенсивной терапии [18]. При этом было отмечено, что количество побочных осложнений, связанных с использованием гипотермии, не уступает их количеству при использовании барбитуратов [19; 20]. Декомпрессивная краниэктомия также не является панацеей, но в нашем клиническом случае продемонстрировала свою эффективность для коррекции ВЧГ и стабилизации ЦПД. Кроме того, после декомпрессии появилась возможность для снижения агрессивности методов интенсивной терапии в виде уменьшения доз седативных препаратов и катехоламинов. Мы смогли отменить наркотические анальгетики, отказаться от гипервентиляции, прекратить введение гиперосмолярных растворов и достигнуть нормализации уровня натрия и восстановления ауторегуляции.

Таким образом, продемонстрирована возможность нового подхода к принятию решения о декомпрессивной краниэктомии у пострадавших с травматическим отеком головного мозга и внутричерепной гипертензией. Суть нового подхода заключается в непрерывной оценке ауторегуляции мозговых сосудов с помощью коэффициента  $PRx$  наряду с такими важными параметрами нейромониторинга, как ВЧД и ЦПД. Мониторинг коэффициента  $PRx$  позволяет своевременно распознавать срыв ауторегуляции мозговых сосудов и дает возможность принять решение о выполнении декомпрессивной краниэктомии до момента наращивания агрессивных методов интенсивной терапии (гипотермии и барбитуровой комы).

Конфликт интересов отсутствует.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Доказательная нейротравматология. Под ред. **Потапова А.А., Лихтермана Л.Б.** М.: Антидор. 2003;517.
2. Клиническое руководство по черепно-мозговой травме. Под ред. **Коновалова А.Н., Лихтермана Л.Б., Потапова А.А.** М.: Антидор. 1998.
3. **Потапов А.А., Крылов В.В., Лихтерман Л.Б., Царенко С.В., Гаврилов А.Г., Петриков С.С.** Современные рекомендации по диагностике и лечению тяжелой черепно-мозговой травмы. Вопросы нейрохирургии. 2006;1:3-8.
4. **Потапов А.А., Захарова Н.Е., Пронин И.Н., Корниенко В.Н., Гаврилов А.Г., Кравчук А.Д., Ошоров А.В., Сычев А.А., Зайцев О.С., Фадеева Л.М., Такуш С.В.** Прогностическое значение мониторинга внутричерепного и церебрального перфузионного давления, показателей регионарного кровотока при диффузных и очаговых повреждениях мозга. Вопросы нейрохирургии. 2011;3:3-18.
5. **Zakharova N, Kornienko V, Potapov A, Pronin I.** Neuroimaging of Traumatic Brain Injury. Springer International Publishing. Switzerland 2014. doi: 10.1007/978-3-319-04355-5.
6. **Maas AI, Dearden M, Teasdale GM, Braakman R, Cohadon F, Iannotti F, Karimi A, Lapierre F, Murray G, Ohman J, Persson L, Servadei F, Stocchetti N, Unterberg A.** EBIC-guidelines for management of severe head injury in adults. European Brain Injury Consortium. Acta Neurochir (Wien). 1997;139(4):286-2-94. PubMed PMID:9202767.
7. **Stocchetti N, Zanaboni C, Colombo A, Citerio G, Beretta L, Ghisoni L, Zanier ER, Canavesi K.** Refractory intracranial hypertension and «second-tier» therapies in traumatic brain injury. Intensive Care Med. 2008 Mar;34(3):461-467. Epub 2007 Dec 8. PubMed PMID: 18066523. doi:10.1007/s00134-007-0948-9.
8. **Miller JD, Becker DP, Ward JD, Sullivan HG, Adams WE, Rosner MJ.** Significance of intracranial hypertension in severe head injury. J Neurosurg. 1977 Oct;47(4):503-516. doi:10.3171/jns.1977.47.4.0503.
9. **Bullock MR, Chesnut R, Ghajar J, Gordon D, Hartl R, Newell DW, Servadei F, Walters BC, Wilberger JE.** Surgical Management of Traumatic Brain Injury Author Group. Surgical management of acute epidural hematomas. Neurosurgery. 2006Mar;58(3)Suppl:1-60; discussion Si-iv. Review. doi:10.1097/00006123-200603001-00006.
10. **Menon DK, Matta BF.** Intensive care after acute head injury. In: **Matta B, Menon D, Turner J,** eds. Neuroanesthesia and Neurointensive Care. London: Greenwich Medical Media. 2000;301-317. doi:10.1016/b978-141604653-0.10034-2.
11. **Munch E, Horn P, Schurer L, Piepgas A, Torsten P, Schmidek P.** Management of severe traumatic brain injury by decompressive craniectomy. Neurosurgery. 2000;47:315-323. doi:10.1097/00006123-200008000-00009.
12. **Cooper DJ, Rosenfeld JV, Murray L, Arabi YM, Davies AR, D'Urso P, Kossman T, Ponsford J, Seppelt I, Reilly P, Wolfe R.** DECRA Trial Investigators, Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group (2011) Decompressive craniectomy in diffuse traumatic brain injury. N Engl J Med. 2011;364:1493-1502. doi:10.1056/nejmoa1102077.
13. **Hutchinson PJ, Corteen E, Czosnyka M, Mendelow AD, Menon DK, Mitchell P, Murray G, Pickard JD, Rickels E, Sahuquillo J, Servadei F, Teasdale GM, Timofeev I, Unterberg A, Kirkpatrick PJ.** Decompressive craniectomy in traumatic brain injury: the randomized multicenter RESCUEicp study (www.RESCUEicp.com). Acta Neurochir Suppl. 2006;96:17-20. doi:10.1007/3-211-30714-1\_4.

- 14. Kolias AG, Li LM, Guilfoyle MR, Timofeev I, Corteen EA, Pickard JD, Kirkpatrick PJ, Menon DK, Hutchinson PJ.** Decompressive craniectomy for acute subdural hematomas: time for a randomized trial. *Acta Neurochir (Wien)*. 2013 Jan;155(1):187-188. doi:10.1007/s00701-012-1531-x.
- 15. Ошоров А.В., Савин И.А., Горячев А.С., Попугаев К.А., Потапов А.А., Гаврилов А.Г.** Первый опыт применения мониторинга ауторегуляции мозговых сосудов в остром периоде тяжелой черепно-мозговой травмы. *Анестезиология и реаниматология*. 2008;2:61-64. doi:10.14412/1995-4484-2008-8.
- 16. Cormio M, Gopinath SP, Valadka A, Robertson CS.** Cerebral hemodynamic effects of pentobarbital coma in head-injured patients. *J Neurotrauma*. 1999 Oct;16(10):927-936. doi:10.1089/neu.1999.16.927.
- 17. Roberts I, Sydenham E.** Barbiturates for acute traumatic brain injury. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Dec 12;12:CD000033. doi: 10.1002/14651858.cd000033.pub2.
- 18. Robertson CS, Valadka AB, Hannay HJ, Contant CF, Gopinath SP, Cormio M, Uzura M, Grossman RG.** Prevention of secondary ischemic insults after severe head injury. *Crit Care Med*. 1999 Oct;27(10):2086-2095. doi: 10.1097/00003246-199910000-00002.
- 19. Sydenham E, Roberts I, Alderson P.** Hypothermia for traumatic head injury. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Apr 15;(2):CD001048. doi: 10.1002/14651858.cd001048.pub4. review. pubmed pmid: 19370561.
- 20. Polderman KH.** Mechanisms of action, physiological effects, and complications of hypothermia. *Crit Care Med*. 2009 Jul;37(7 Suppl):186-202. doi:10.1097/ccm.0b013e3181aa5241. review.

## Необходимое пояснение, перед тем как двинемся дальше

В главах IV-5–IV-9 нам не требовалось детально описывать структуру системного ответа на стимул. Мы рассматривали ауторегуляторный ответ сосудов мозга на изменение артериального давления (АД) или «pressure reactivity». Первичным сигналом является изменение давления в сосуде, а вторичным сигналом является изменение концентрации ионов  $\text{Ca}^{2+}$  в цитоплазме миоцитов в ответ на растяжение. Растяжение миоцита приводит к деполяризации клеточной мембраны, в результате открываются потенциал-управляемые кальциевые каналы, увеличивается содержание ионов  $\text{Ca}^{2+}$  в цитоплазме и сокращается актин-миозиновый комплекс. Можно обсуждать этапы этой каскадной реакции, однако, для того чтобы исследовать ответ сосудистой системы мозга на изменение АД, измерять концентрацию  $\text{Ca}^{2+}$  в цитоплазме миоцитов не требуется. Для оценки ауторегуляторного ответа сосудов мозга достаточно бывает сопоставить **сигнал** и **реакцию**. При оценке pressure reactivity сопоставляют изменение артериального давления и изменение внутричерепного давления (ВЧД). ВЧД изменяется вследствие изменения сосудистого тонуса (рефлекс Остроумова-Бейлиса) и, как следствие изменения внутричерепного объема крови.

В главах IV-10–IV-17 мы рассмотрим элементы каскадных реакций ауторегуляции мозгового кровотока. Дадим представление о первичных и вторичных посредниках, оксиде азота (NO), простагландинах, напряжении сдвига, ретроградной гиперполяризации эндотелиальных клеток, кальциевых и калиевых каналах клеточной мембраны и роли циклических нуклеотидов (цАМФ и цГМФ) в ауторегуляции мозгового кровотока.

В следующих главах (после IV-17) мы рассмотрим более сложные и многофакторные схемы управления в контексте  $\text{O}_2$ -регуляции,  $\text{CO}_2$ -регуляции и нейрогенной ауторегуляции мозгового кровотока.

## IV-10 Первичные и вторичные посредники в регуляции мозгового кровотока, (first & second messengers)

Эта глава нужна чтобы дать представление о сложных каскадных, многоступенчатых ауторегуляторных реакциях. При обсуждении нарушений ауторегуляции бывает важно установить на каком уровне произошло повреждение. При лечебных действиях также важно понимать на каком уровне мы вмешиваемся в процесс.

Ауторегуляция – это подстройка системы к изменениям внешней среды для поддержания гомеостаза. Физиологи рассматривают организм человека в целом, и кровоснабжение мозга, как системы способные отвечать на изменения внешней среды и/или собственных потребностей. Когда обсуждается ауторегуляция системы, изучают сигналы, на которые реагирует система и типы ответа. Сигналы, на которые отвечает система делят на первичные, вторичные и т. д. В некоторых случаях рассматривают каскады сигналов.

**Ауторегуляция включает в себя четыре этапа:**

**1) сигнал → 2) восприятие сигнала → 3) передача сигнала →  
→ 4) реакция (ответ)**

*Для дальнейшего повествования необходимо дать определения терминам.*

**Сигнал** – это любое воздействие на систему, вызывающее ответ. Таким воздействием может быть: механическое воздействие, изменение температуры, свет, электрический импульс, изменение осмолярности и/или рН среды, *лиганды, ligands*. Для обозначения этого явления используются термины: «signal», «сигнал», «stimulus», «стимул», «first messenger», «первичный посредник».



*Первичный посредник* – это используемый в отечественной литературе перевод термина *first messenger*.

**Сигнал – материальное воплощение сообщения  
при передаче и хранении информации**

**Лиганды, ligands** – в широком понимании этого термина это любая молекула или ион, способные вступать в комплексное соединение с другой молекулой. Например, гем в составе гемоглобина может быть обозначен как лиганд. В контексте клеточного ответа лиганд – это любой ион или молекула, способные реагировать с рецептором клеточной мембраны.

**Первичными посредниками** (first messengers) называют внеклеточные факторы, гормоны или нейротрансмиттеры, такие как адреналин, ацетилхолин, гормон роста и серотонин. Вместе с тем, первичными посредниками могут быть любые ионы, электролиты, молекулы, в том числе газы, растворенные в крови. Стероидные гормоны обычно свободно проходят сквозь клеточную мембрану. Пептидные гормоны и нейротрансмиттеры являются гидрофильными молекулами, и потому они не могут пересекать фосфолипидный слой клеточной мембраны. Для таких мессенджеров нужны рецепторы на поверхности клетки. First messenger и signal – синонимы.

**Восприятие сигнала** – это второй этап ответа системы (клетки) на воздействие. Если вещество проникает в цитоплазму, оно оказывает влияние на работу органелл или ферментных систем клетки. Если вещество не может напрямую проникнуть в клетку, первичное взаимодействие происходит на поверхности клетки с мембранными рецепторами.

**Мембранные рецепторы** – это белковые молекулы, встроенные в клеточную мембрану. Большинство рецепторов специфичны и взаимодействуют только с определенным типом молекул. Под действием сигнальных факторов (first messengers)

белки-рецепторы переносят молекулы внутрь клетки, открывают или закрывают ионные каналы или включают биохимические реакции ответа на стимул. Другое название мембранных рецепторов – это внеклеточные рецепторы.

Перечислим пять классов мембранных рецепторов:

1. **G protein-coupled receptors (GPCR)** – это «рецепторы, сопряжённые с G-белком». G-белки являются ГТФазами. К G-белкам относят ферменты, преобразующие гуанозинтрифосфат (ГТФ) в гуанозиндифосфат (ГДФ) и участвующие в синтезе циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ). У человека этих рецепторов уже выявлено несколько сотен. Рецепторы, взаимодействующие с циклическим аденозинин-монофосфатом (цАМФ), тоже отнесены к GPCR. Функционирование GPCR обеспечивает работу зрения, обоняния, регуляцию поведения и настроения, работу вегетативной нервной системы и иммунной системы.
2. **Tyrosine-kinases, Ser/Thr- kinases и Histidine-specific protein kinases (RTK)** – это «рецепторы тирозинкиназы», «рецепторы с тирозинкиназной активностью», «рецепторные тирозинкиназы» взаимодействуют с инсулином, факторами роста, цитокинами.
3. **Integrins**, интегрины – это рецепторы, взаимодействующие с внеклеточным матриксом. От них зависит форма клетки, её подвижность, клеточный цикл.
4. **Toll-like receptors (TLRs)** – это «Толл-подобные рецепторы» ответственные за клеточный иммунитет.
5. **Ligand-gated ion channels** – это «лиганд-управляемые ионные каналы», позволяют ионам  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$  и/или  $\text{Cl}^-$  проходить через клеточную мембрану в ответ на связывание лиганда.

**Внутриклеточные рецепторы** – разделяют на ядерные и цитоплазматические рецепторы. Ядерные рецепторы реализуют ответ через генетический аппарат клетки, а цитоплазматические рецепторы используют ферментные системы цитоплазмы наприя-

мую. Для нас важно, что в любом случае в ответ на сигнал клетка отвечает синтезом и/или высвобождением вторичных посредников (second messengers), реализуя ответ на стимул.

**Вторичные посредники** second messengers – это вещества, реализующие ответ на стимул. Есть три типа вторичных посредников:

1. Гидрофобные молекулы: нерастворимы в воде, вступают во взаимодействие с мембранными рецепторами других клеток. Примеры: диацилглицерин и фосфатидилинозитол.
2. Гидрофильные молекулы: могут действовать в водной среде цитоплазмы клетки и/или выходить за пределы клетки и встраиваться в каскады сигналов. Примеры: цАМФ, цГМФ, инозитолтрифосфат, кальций ( $Ca^{2+}$ ) и другие ионы.
3. Газы: оксид азота(II) (NO), оксид углерода (CO), сероводород ( $H_2S$ ), которые могут действовать в цитоплазме клетки и проходить через клеточные мембраны.

**Передача сигнала** – это процесс, при помощи которого клетка превращает один тип сигнала или стимула в другой (*сигнальная трансдукция, трансдукция, сигналинг, signaling, сигнализация, signal transduction*). Сигнальная трансдукция – это энергозатратный процесс. При передаче сигнала (signal transduction), химический или физический сигнал передается через клетку в виде последовательности молекулярных событий, чаще всего фосфорилирования белка, катализируемого протеинкиназами, в результате синтезируются или высвобождаются вторичные посредники (second messengers), что в конечном итоге приводит к клеточному ответу.

**Ответ** клетки на сигнал проявляется синтезом и/или выделением каких-либо веществ, открытием или закрытием мембранных каналов, изменением формы, сокращением и т. д. Ответом может быть любая реакция клетки вплоть до апоптоза.

Когда сигнальные пути взаимодействуют друг с другом, они образуют сети, которые позволяют координировать клеточ-

ные ответы, часто с помощью комбинаторных сигнальных событий [2]. На молекулярном уровне такие ответы включают изменения в транскрипции или трансляции генов, посттрансляционные и конформационные изменения белков, а также изменения их местоположения. Эти молекулярные события являются основными механизмами, контролирующими рост клеток, пролиферацию, метаболизм и многие другие процессы [3]. У многоклеточных организмов пути передачи сигнала эволюционировали, чтобы регулировать клеточную коммуникацию различными способами.

Каждый компонент (или узел) сигнального пути классифицируется в соответствии с той ролью, которую он играет в отношении исходного стимула. Лиганды являются первичными посредниками, а рецепторы являются сигнальными преобразователями, активирующими первичные эффекторы. Такие эффекторы часто связаны со вторичными посредниками, которые включают вторичные эффекторы и так далее. В результате сигнал может быть усилен, так что одна сигнальная молекула может генерировать отклик, охватывающий от сотен до миллионов молекул [4]. Как и в случае с другими сигналами, передача биологических сигналов характеризуется задержкой, шумом, обратной связью сигналов и прямой связью и помехами, которые могут варьироваться от незначительного до патологического [5]. С появлением математических моделей анализ сигнальных путей и сетей стал важным инструментом для понимания клеточных функций и заболеваний, включая механизмы переустановки сигнализации, лежащие в основе реакций на приобретенную лекарственную устойчивость [6].

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

---

1. **Bradshaw, Ralph A.; Dennis, Edward A., eds.** (2010). Handbook of Cell Signaling (2nd ed.). Amsterdam, Netherlands: Academic Press. ISBN 9780123741455.
2. **Papin, Jason A.; Hunter, Tony; Palsson, Bernhard O.;** Subramaniam, Shankar (14 January 2005). «Reconstruction of cellular signalling networks and analysis of their properties». *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 6 (2): 99–111. doi:10.1038/nrm1570. PMID 15654321.
3. **Krauss, Gerhard** (2008). *Biochemistry of Signal Transduction and Regulation*. Wiley-VCH. p. 15. ISBN 978-3527313976.
4. **Reece, Jane;** Campbell, Neil (2002). *Biology*. San Francisco: Benjamin Cummings. ISBN 978-0-8053-6624-2.
5. **Kolch, Walter; Halasz, Melinda; Granovskaya, Marina; Kholodenko, Boris N.** (20 August 2015). «The dynamic control of signal transduction networks in cancer cells». *Nature Reviews Cancer*. 15 (9): 515–527. doi:10.1038/nrc3983. PMID 26289315.
6. **Bago R, Sommer E, Castel P, Crafter C, Bailey FP, Shpiro N, Baselga J, Cross D, Evers PA, Alessi DR** (2016) The hVps34-SGK3 pathway alleviates sustained PI3K/Akt inhibition by stimulating mTORC1 and tumour growth. *EMBO Journal* 35:1902-22

## IV-11 Оксид азота(II)\* (NO) – сигнальная молекула, вторичный посредник (second messenger)

\*Соединения азота с кислородом называют оксидами. В скобках римскими цифрами указывают валентность азота по кислороду. Некоторые оксиды азота имеют широко известные общепринятые названия: 1) оксид азота (I),  $N_2O$  закись азота; 2) оксид азота (II), NO окись азота; 3) оксид азота (III),  $N_2O_3$ ; 4) оксид азота (IV),  $NO_2$ ; 5) оксид азота(V),  $N_2O_5$ . В этой главе мы обсуждаем оксид азота (II), NO, или, *окись азота*.

**Кратко:** NO синтезируется в эндотелии и нейронах, проникает в миоциты сосудов, активирует синтез цГМФ, вызывая расслабление гладкой мускулатуры и дилатацию.

**Подробно:** Более 35 лет назад было установлено, что эндотелий выделяет фактор, расслабляющий гладкую мускулатуру сосудов, вызывая вазодилатацию [1]. Этот фактор, «релаксирующий фактор эндотелия», (endothelium-derived relaxing factor или EDRF), был впоследствии идентифицирован как оксид азота(II) (NO) [2]. С того времени опубликовано много работ, посвященных роли NO связанные с регуляцией кровотока и воспалением [3].

**Оксид азота(II) (NO)** – это газ, растворенный в воде, сигнальная молекула, вторичный посредник (second messenger). NO легко проникает через биологические мембраны, включая гемато-энцефалический барьер (ГЭБ).

**Место синтеза:** NO синтезируется в эндотелии сосудов, периваскулярных нервных окончаниях, нейронах, глиальных клетках и макрофагах с помощью ферментов, относящихся к группе NO-синтаз (NOS). Эндотелиальные NO-синтазы обозначают – eNOS, нейронные – nNOS, а синтазы активируемые воспалением – iNOS.

**Свойства:** NO синтезируется вместе с l-цитруллином посредством NOS из L-аргинина в присутствии  $O_2$ , НАДФ и ко-

факторов. Период полураспада NO всего несколько секунд. Он быстро дезактивируется супероксид-генерирующими агентами, такими как пирогаллол, гидрохинон, оксигемоглобин и др. Способность легко проникать через мембраны, короткий период жизни, высокая окислительная активность делают NO идеальной сигнальной молекулой для внутриклеточного и межклеточного взаимодействия. Как только NO превращается в нитраты или нитриты, взаимодействуя с кислородом и водой, он теряет роль сигнальной молекулы.

**Роль:** NO является важным посредником, участвующим в самых разнообразных биологических процессах. Оксид азота – важный регулятор мозгового кровотока, участвует в O<sub>2</sub>-зависимой, CO<sub>2</sub>-зависимой ауторегуляции мозгового кровотока и нейрогенной регуляции мозгового кровотока. Он играет роль в поддержании цереброваскулярного тонуса в покое и, возможно, в условиях вызванной вазодилатации.

**Механизм действия:** NO активирует фермент гуанилатциклазу внутри миоцитов, что приводит к увеличению концентрации циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ или cGMP), который непосредственно вызывает расширение церебральных сосудов.

**Токсичность:** Существуют условия, при которых супероксид и NO образуются с образованием пероксинитрита, – это свободный радикал. Перепроизводство NO может быть нейротоксичным из-за продукции пероксинитрита и супероксида, которые могут связываться непосредственно с ДНК, изменяя её структуру и вызывая повреждение клеток и усиление апоптоза.

**Сложность изучения:** Поскольку NO представляет собой диффундирующую, короткоживущую, высокореактивную молекулу, прямое изучение его действия сложно, а чаще всего, пока технически невозможно. Поэтому эффекты NO обычно определяются из исследований активности NO-синтазы (NOS) или ингибиторов этого фермента.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

---

- 1. Furchgott RF, Zawadzki JV.** The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980;288:373–6.
- 2. Ignarro LJ, Buga GM, Wood KS, Byrns RE, Chadhuri G.** Endothelium-derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987;84:9265–9.
- 3. Iadecola C.** Bright and dark sides of nitric oxide in ischemic brain injury. *Trends Neurosci* 1997;20:132–9.
- 4. White RP, Deane C, Vallance P, Markus HS.** Nitric oxide synthase inhibition in humans reduces cerebral blood flow but not the hyperemic response to hypercapnia. *Stroke* 29: 467-472, 1998.
- 5. Dimmeler S, Fleming I, Fisslthaler B, Hermann C, Busse R, Zeiher AM.** Activation of nitric oxide synthase in endothelial cells by Akt-dependent phosphorylation. *Nature* 399: 601-605, 1999.
- 6. Mashour GA, Boock RJ.** Effects of shear stress on nitric oxide levels of human cerebral endothelial cells cultured in an artificial capillary system. *Brain Res* 842: 233-238, 1999. voltage-gated calcium channels (120, 356).
- 7. Fathi AR, Yang C, Bakhtian KD, Qi M, Lonser RR, Pluta RM.** Carbon dioxide influence on nitric oxide production in endothelial cells and astrocytes: Cellular mechanisms. *Brain Res* 1386: 50-57, 2011.



## IV-12 Эйкозаноиды – вторичные посредники ауторегуляции мозгового кровотока.

В контексте ауторегуляции мозгового кровотока нас интересуют:

- простаглицин ( $\text{PGI}_2$ ),
- простаглицин  $\text{E}_2$  ( $\text{PGE}_2$ )
- 20-гидрокси-эйкозатетраеновая кислота (20-НЕТЕ).

**Кратко:** Эти вещества синтезируются из арахидоновой кислоты (АК). Являются вторичными посредниками. Простаглицин  $\text{E}_2$  ( $\text{PGE}_2$ ) и простаглицин ( $\text{PGI}_2$ ) – вазодилаторы. 20-гидрокси-эйкозатетраеновая кислота (20-НЕТЕ) – вазоконстриктор.

**Подробно:** К подклассу *простаглицидов* относятся: *простаглицидины*, *тромбоксаны* и *простаглицин*. В свою очередь подкласс *простаглицидов* относится к классу *эйкозаноидов*. Все *эйкозаноиды* образуются в результате окисления арахидоновой кислоты или других полиненасыщенных жирных кислот, длина цепочки атомов углерода которых 20 единиц. Эйкозаноиды являются сигнальными молекулами (вторичными посредниками, *second messengers*).

Простаглицидины вырабатываются во всех нуклеарных клетках (клетки, имеющие ядро). Сегодня изучен ряд простаглицидинов:  $\text{PGG}_2$ ,  $\text{PGH}_2$ ,  $\text{PGE}_2$ ,  $\text{PGD}_2$ ,  $\text{PGF}_2\alpha$ ,  $\text{PGA}_2$ ,  $\text{PGB}_2$ , исследования продолжаются, есть лекарственные формы-аналоги простаглицидинов. Они действуют как аутокринные или паракринные факторы, а их клетки-мишени присутствуют в непосредственной близости от места их секреции. Простаглицидины отличаются от эндокринных гормонов тем, что они вырабатываются не в определенном месте, а во многих местах человеческого тела. Различная биологическая активность разных простаглицидинов обусловлена их структурными различиями. Кроме того, один и тот же простаглицидин может иметь разные и даже противоположные эффекты

в разных тканях. Всё определяется типом рецептора, с которым связывается простагландин. Простагландины вступают в реакцию с рецепторами клеточных мембран группы «G protein–coupled receptors (GPCR)» – это «рецепторы, сопряжённые с G-белком». GPCR являются ГТФазами и участвуют в синтезе цГМФ и цАМФ. Простагландины являются мощными вазодилататорами местного действия и ингибируют агрегацию тромбоцитов. Благодаря своей роли в расширении сосудов простагландины также участвуют в воспалении. Они синтезируются в стенках кровеносных сосудов и выполняют физиологическую функцию предотвращения ненужного образования сгустка, а также регулируют сокращение гладкой мышечной ткани. Простагландины названы буквой (которая указывает тип кольцевой структуры), за которой следует число (которое указывает число двойных связей в углеводородной цепочке).

**Простациклин**, также называется простагландином  $I_2$  или  $PGI_2$ . В качестве лекарственного средства он также известен как эпопростенол. Он ингибирует активацию тромбоцитов, а также является эффективным вазодилататором.

**Простагландин  $E_2$**  ( $PGE_2$ ) широко представлен в каскадных реакциях ауторегуляции мозгового кровотока. Вступая во взаимодействие с G-рецепторами (GPCR) участвует в синтезе циклического аденозин-монофосфата (цАМФ) и циклического гуанозин-монофосфата (цГМФ). В свою очередь цГМФ и цАМФ в миоцитах работают как сигнальные молекулы вазодилатации. Лекарственная форма  $PGE_2$  называется динопростон.

**20-гидрокси-эйкозатетраеновая кислота (20-НЕТЕ)** при участии цАМФ из арахидоновой кислоты синтезируется в миоцитах. 20-НЕТЕ является вазоконстриктором.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

---

- 1. Leffler CW, Balabanova L.** Mechanism of permissive prostacyclin action in cerebrovascular smooth muscle. *Prostaglandins Other Lipid Mediat* 66: 145-153, 2001.
- 2. Messina EJ, Sun D, Koller A, Wolin MS, Kaley G.** Role of endothelium-derived prostaglandins in hypoxia-elicited arteriolar dilation in rat skeletal muscle. *Circ Res* 71: 790-796, 1992.
- 3. Wei E, Ellis E, Kontos H.** Role of prostaglandins in pial arteriolar response to CO<sub>2</sub> and hypoxia. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 238:H226-H230, 1980.
- 4. Welch K, Knowles L, Spira P.** Local effect of prostaglandins on cat pial arteries. *Eur J Pharmacol* 25: 155-158, 1974.
- 5. Whalley ET, Schilling L, Wahl M.** Cerebrovascular effects of prostanoids: In vitro Studies in middle cerebral and basilar artery. *Prostaglandins* 38: 625-634, 1989.
- 6. Miyata N, Roman R.J.** Role of 20-hydroxyeicosatetraenoic acid (20-HETE) in vascular system. *J Smooth Muscle Res.* 2005 Aug;41(4):175-93.

## IV-13 Напряжение сдвига (shear stress) – фактор воздействия на эндотелий

**Кратко:** Кровь, проходя по сосуду, оказывает механическое (деформирующее) воздействие на клетки эндотелия. В ответ на деформацию клетки отвечают активацией эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS), что приводит к (NO)-опосредованной вазодилатации.

**Подробно:** Термин «напряжение сдвига» используется в гидродинамике при описании ламинарного равномерного потока однородной (ньютоновской) жидкости в прямой трубке неизменного диаметра. Ламинарный поток описывается как перемещение слоев жидкости относительно друг друга без перемешивания и пульсаций. При ламинарном движении жидкости в трубке центральные слои жидкости движутся быстрее чем периферические. Разница в скорости движения слоев называется скоростью сдвига и измеряется в тех же единицах, что и поток: объём в единицу времени (например, литры в минуту). Скорость сдвига зависит от средней скорости потока и вязкости жидкости. Для того, чтобы перемещать один слой относительно другого, затрачивается сила, кроме того, учитывается площадь соприкосновения слоев.

Усилие, возникающее между слоями, называется «напряжением сдвига», обозначается буквой «сигма»  $\sigma$  и является отношением силы к площади. Формула  $\sigma = F/A$ . Размерность как и у давления. В физиологии для оценки напряжения сдвига используют «паскаль»,  $Pa = N/m^2$  ( $1 Pa = 7,5006 \cdot 10^{-3} mmHg$ ). Согласно уравнению Ньютона, вязкость движущейся жидкости прямо пропорциональна величине напряжения сдвига и обратно пропорциональна разнице скоростей движения слоёв. Соответственно, *напряжение сдвига* – это произведение *вязкости* на *скорость сдвига*.

## Для оценки воздействия тока крови на эндотелий стенку сосуда рассматривают как наружный, неподвижный слой.

Следует учитывать ряд допущений. 1) кровь не является однородной (ньютоновской) жидкостью; 2) диаметр сосудов меняется на протяжении и зависит от тонуса гладких мышц; 3) только некоторые участки сосудов можно условно считать прямыми; 4) ток крови в артериальной части русла не равномерный, а пульсирующий.

В норме воздействие напряжения сдвига на эндотелий артерий колеблется от 0,5 до 4,0 Па и зависит от геометрии сосуда и интенсивности кровотока.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

---

1. **Dimmeler S, Assmus B, Hermann C, Haendeler J, Zeiher AM.** Fluid shear stress stimulates phosphorylation of Akt in human endothelial cells: Involvement in suppression of apoptosis. *Circ Res* 83: 334-341, 1998.
2. **Carter HH, Atkinson CL, Heinonen IHA, Haynes A, Robey E, Smith KJ, Ainslie PN, Hoiland RL, Green DJ.** Evidence for shear stress-mediated dilation of the internal carotid artery in humans. *Hypertension* 68: 1217-1224, 2016.
3. **Mashour GA, Boock RJ.** Effects of shear stress on nitric oxide levels of human cerebral endothelial cells cultured in an artificial capillary system. *Brain Res* 842: 233-238, 1999.
4. **Green DJ.** Matched increases in cerebral artery shear stress, irrespective of stimulus, induce similar changes in extra-cranial arterial diameter in humans. *J Cereb Blood Flow Metab* 2017. doi: 10.1177/0271678X17739220. [Epub ahead of print]

## IV-14 Ретроградная гиперполяризация эндотелиальных клеток

**Кратко:** В покое разность потенциалов на мембране клетки 70 милливольт. Цитоплазма несет отрицательный заряд. Мембрана клетки поляризована. В ответ на стимул клетка отвечает изменением работы ионных каналов. В результате разность потенциалов меняется. Если разность потенциалов превышает 70 милливольт – это *гиперполяризация*. Любое изменение мембранного потенциала – это сигнал для соседних клеток. Гиперполяризация эндотелиальных клеток мозговых сосудов – важный фактор ауторегуляции мозгового кровотока.

*Ретроградная гиперполяризация* эндотелиальных клеток распространяется от капилляров к артериям, против тока крови. Эндотелиальные клетки способны индуцировать гиперполяризацию гладкомышечных клеток, что приводит к их расслаблению и вазодилатации.

**Подробно:** В главе I-7 мы обсуждали активный транспорт через клеточную мембрану и работу К/Na-АТФ-азы (К/Na-насос). Благодаря работе К/Na-АТФ-азы клетка удаляет из цитоплазмы ионы  $\text{Na}^+$  и закачивает внутрь ионы  $\text{K}^+$ . Поскольку на три удаленных иона  $\text{Na}^+$  в клетку входят только два иона  $\text{K}^+$ , на мембране клетки формируется разность потенциалов и достигает 70 милливольт. В клетке заряд отрицательный, вне клетки – положительный. Это потенциал покоя. Мембрана клетки поляризована. В ответ на воздействие открываются натриевые каналы, ионы  $\text{Na}^+$  входят в клетку – происходит деполяризация (потенциал покоя падает). Клетка разряжается как электрошокер. После этого К/Na-АТФ-азы должны восстановить потенциал покоя (поляризовать мембрану клетки).

*Гиперполяризация* – это разность потенциалов на клеточной мембране более 70 милливольт. Гиперполяризация мембраны приводит клетку в состояние рефрактерности. Гиперполяризация возникает вследствие выхода иона  $\text{K}^+$  из клетки или поступления

в клетку иона  $\text{Cl}^-$ . Приток любых катионов, например,  $\text{Na}^+$  или  $\text{Ca}^{2+}$  ингибирует гиперполяризацию. Если клетка имеет приток  $\text{Na}^+$  или  $\text{Ca}^{2+}$  в состоянии покоя, то остановка вхождения этих катионов приведет к гиперполяризации.

Хорошо изучен феномен гиперполяризации, возникающий при формировании потенциала действия в нейронах.

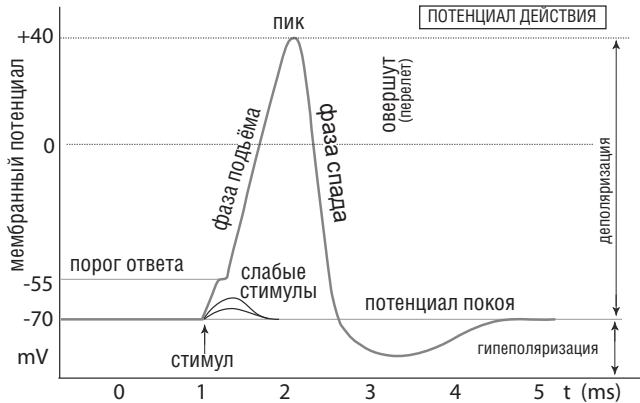


Рис. IV-14 (1)

Основным механизмом гиперполяризации в нейронах является воздействие на *потенциал-управляемые ионные каналы (voltage-gated ion channels)*. Установлено, что нейрон входит в состояние гиперполяризации сразу после генерации потенциала действия. Гиперполяризованный нейрон находится в состоянии рефрактерности примерно 2 миллисекунды, когда нейрон не может генерировать последующие потенциалы действия. К/Na-АТФ-азы перекачивают ионы  $\text{K}^+$  и  $\text{Na}^+$ , восстанавливая мембранный потенциал до 70 милливольт, после чего нейрон снова готов передавать сигнал. Важно иметь в виду, что кроме К/Na-АТФ-аз в формировании потенциала покоя, сигнала и восстановления участвуют много систем активного и пассивного транспорта через клеточную мембрану (каналов), описанных в главе I-7.

Гиперполяризация эндотелиальных клеток имеет иной механизм. В распространении гиперполяризации эндотелиальных клеток важную роль играют межклеточные *щелевые соединения (gap*

*junctions*). Щелевые соединения – это управляемые каналы. Они соединяют цитоплазму двух клеток, что позволяет различным молекулам и ионам напрямую проходить через управляемые каналы из одной клетки в другую [1; 2].

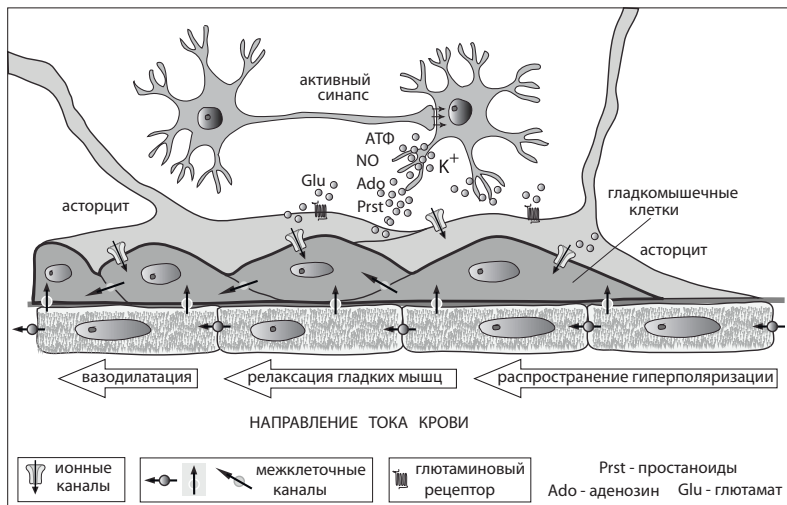


Рис. IV-14 (2)

Каждый канал щелевого соединения состоит из двух коннексонов (или полуканалов), которые соединяются в межклеточном пространстве [1; 2; 3].

Щелевые соединения встречаются практически во всех тканях организма, за исключением взрослых полностью развитых скелетных мышц и подвижных типов клеток, таких как сперматозоиды или эритроциты.

Ретроградная гиперполяризация эндотелиальных клеток начинается в капиллярах и распространяется ретроградно по сосудам, против тока крови, к артериям. Распространение гиперполяризации происходит через щелевые соединения. В сосудах мозга есть щелевые соединения между клетками эндотелия, между гладкомышечными клетками и между клетками эндотелия и гладкомышечными клетками. Эндотелиальные клетки способны индуцировать гиперполяризацию гладкомышечных клеток, что приводит к их расслаблению и вазодилатации. Основным сигналом, приводящим



к гиперполяризации эндотелиальных клеток, служит повышение концентрации внеклеточного калия ( $K^+$ ) вследствие нервной активности. Это самый простой и очевидный механизм: когда вокруг клетки, имеющей отрицательный заряд цитоплазмы, увеличивается количество положительно заряженных частиц (ионов калия  $K^+$ ) ,разность потенциалов на мембране клетки растет. Когда гиперполяризация распространяется на миоциты, развивается блокировка потенциал-управляемых кальциевых каналов. Блокировка входа ионов  $Ca^{2+}$  в миоциты не позволяет сокращаться актин-миозиновому комплексу и развивается вазодилатация [4; 5; 6].

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

---

- Lampe, Paul D.; Lau, Alan F.** (2004). «The effects of connexin phosphorylation on gap junctional communication». *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*. 36 (7): 1171–86. doi:10.1016/S1357-2725(03)00264-4. PMC 2878204. PMID 15109565.
- Lampe, Paul D.; Lau, Alan F.** (2000). «Regulation of gap junctions by phosphorylation of connexins». *Archives of Biochemistry and Biophysics*. 384 (2): 205–15. doi:10.1006/abbi.2000.2131. PMID 11368307.
- Maeda, Shoji; Nakagawa, So; Suga, Michihiro; Yamashita, Eiki; Oshima, Atsunori; Fujiyoshi, Yoshinori; Tsukihara, Tomitake** (2009). «Structure of the connexin 26 gap junction channel at 3.5 Å resolution». *Nature*. 458 (7238): 597–602. Bibcode:2009Natur.458..597M. doi:10.1038/nature07869. PMID 19340074.
- Longden T.A., Dabertrand F., Koide M., Gonzales A.L., Tykocki N.R., Brayden J.E., Hill-Eubanks D., Nelson M.T.** Capillary  $K^+$ -sensing initiates retrograde hyperpolarization to increase local cerebral blood flow. *Nat Neurosci*. 2017 May;20(5):717-726. doi: 10.1038/nn.4533. Epub 2017 Mar 20.
- Hoiland R.L., Fisher J.A., Ainslie P.N.** Regulation of the Cerebral Circulation by Arterial Carbon Dioxide. *Compr Physiol*. 2019 Jun 12;9(3):1101-1154. doi: 10.1002/cphy.c180021.
- Iadecola C.** The Neurovascular Unit Coming of Age: A Journey through Neurovascular Coupling in Health and Disease. *Neuron*. 2017 Sep 27;96(1):17-42. doi: 10.1016/j.neuron.2017.07.030.
- Fleming I, Rueben A, Fisslthaler B, Schrodt S, Sander A, Haendeler J, Falck JR, Morisseau C, Hammock BD, Busse R, Entry CC.** Epoxyeicosatrienoic acids regulate Trp channel-dependent  $Ca^{2+}$  signaling and hyperpolarization in endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 27: 2612-2618, 2007.
- Garland C.J., Dora K.A.** EDH: endothelium-dependent hyperpolarization and microvascular signalling. *Acta Physiol (Oxf)*. 2017 Jan;219(1):152-161. doi: 10.1111/apha.12649. Epub 2016 Feb 1.

## IV-15 Кальциевые каналы клеточной мембраны и ауторегуляция мозгового кровотока

Ион кальция ( $\text{Ca}^{2+}$ ), важная сигнальная молекула – работает в большинстве органов и тканей организма. Ион кальция ( $\text{Ca}^{2+}$ ) участвует в работе возбудимых тканей при формировании сигналов и реакций миоцитов, нейронов, глии, астроцитов, проводящей системы сердца, генераторов ритма сердечных сокращений и дыхания.

Сегодня описано большое количество селективных мембранных кальциевых каналов. В разных тканях и органах есть разные подтипы кальциевых каналов, но все они делятся на две группы. Это *потенциал-управляемые* и *лиганд-управляемые кальциевые каналы*.

Присутствие ионов кальция ( $\text{Ca}^{2+}$ ) в клетке – необходимое условие мышечного сокращения. Открытие кальциевых каналов обеспечивает повышение тонуса гладкой мускулатуры сосудов. Повышается сопротивление, уменьшается кровоток. Закрытие кальциевых каналов приводит к снижению тонуса гладкой мускулатуры сосудов. Снижается сопротивление и увеличивается кровоток.

**Потенциал-управляемые кальциевые каналы** открываются и/или закрываются в ответ на изменение мембранного потенциала. Когда на мембране потенциал покоя – эти каналы закрыты. Деполяризация открывает каналы. Восстановление потенциала покоя приводит к закрытию каналов. Гиперполяризация закрывает эти каналы «более крепко» и для их открытия требуется более сильный сигнал. Эти каналы подразделяют по интенсивности сигнала, необходимой для их открытия. Высокопороговые, среднепороговые и низкопороговые каналы. В миоцитах работают высокопороговые потенциал-управляемые кальциевые каналы.

**Лиганд-управляемые кальциевые каналы** иначе называют рецептор-управляемые кальциевые каналы. Эти каналы открываются под действием специфических молекул-лигандов. Большинство этих каналов внутри клетки на эндоплазматическом ретикулуме и саркоплазматическом ретикулуме. Есть каналы, которые активируются инозитолтрифосфатом, и есть реагирующие на повышение концентрации кальция в цитоплазме (кальций-индуцированное высвобождение кальция в миоцитах).

Фармпрепараты-блокаторы потенциал-управляемых кальциевых каналов L-типа используются для лечения артериальной гипертензии. В гладкомышечных клетках деполяризация опосредована главным образом притоком кальция в клетку. Блокаторы кальциевых каналов L-типа избирательно ингибируют эти потенциалы действия в гладких мышцах, что приводит к расширению кровеносных сосудов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

---

1. **Nelson M, Patlak J, Worley J, Standen N.** Calcium channels, potassium channels, and voltage dependence of arterial smooth muscle tone. *Am J Physiol* 259: C3-C18, 1990.
2. **Klockner U, Isenberg G.** Calcium channel current of vascular smooth muscle cells: Extracellular protons modulate gating and single channel conductance. *J Gen Physiol* 103: 665-678, 1994.
3. **Klockner U, Isenberg G.** Intracellular pH modulates the availability of vascular L-type  $Ca^{2+}$  channels. *J Gen Physiol* 103: 647-663, 1994

## IV-16 Калиевые каналы – часть механизмов ауторегуляции мозгового кровотока

Ион калия ( $K^+$ ) – основной катион цитоплазмы, участвует в формировании мембранных потенциалов (покоя, действия, деполяризации и гиперполяризации). Изменение мембранного потенциала и концентрации ионов калия ( $K^+$ ) в цитоплазме и вне клетки является управляющим сигналом для реакций клеточного ответа. Перемещение ионов калия ( $K^+$ ) сквозь мембрану клетки происходит через управляемые калий-селективные каналы. Калиевые каналы гладких мышц сосудов играют важную роль в регуляции тонуса сосудов головного мозга. В гладких мышцах сосудов открытие калиевых каналов позволяет калию выходить из клетки, что приводит к гиперполяризации миоцита. При развитии гиперполяризации, особые, потенциал-управляемые кальциевые каналы уменьшают приток внеклеточного кальция, снижая внутриклеточную концентрацию кальция и снижая тонус гладких мышц сосудов.

Существует четыре разновидности калиевых каналов:

1. *Кальций-зависимые калиевые каналы (KCa Channels)*. Описано 8 типов этих каналов. Эти каналы открываются в ответ на присутствие ионов кальция внутри клетки. К этой же группе относят каналы структурно или филогенетически связанные с каналами, управляемыми кальцием. В результате в эту группу каналов включены каналы, управляемые ионами  $Na^+$ ,  $H^+$ ,  $Cl^-$ . Кальций-зависимые калиевые каналы подразделяют по скорости пропускания ионов калия ( $K^+$ ): высокая проводимость – от 100 до 300 ионов в секунду, промежуточная проводимость – от 25 до 100 ионов в секунду и малая проводимость от – 2–25 ионов в секунду.

2. *Калиевые каналы внутреннего выпрямления (Inward-rectifier potassium channels, Kir, IRK)* – это управляемые каналы, которые пропускают ионы калия только внутрь клетки. Эти каналы активируются фосфатидилинозитол-4,5-бисфосфатом (phosphatidylinositol

4,5-bisphosphate или  $PIP_2$ ).  $K_{ir}$  каналы закрыты при деполяризации, замедляют реполяризацию мембраны и увеличивают продолжительность потенциала действия. В эндотелиальных клетках  $K_{ir}$  каналы участвуют в регуляции работы синтазы оксида азота (eNOS).

3. *Потенциал-управляемые калиевые каналы* (Voltage-gated potassium channels или VGKCs) – открываются в ответ на изменение трансмембранного потенциала. Участвуют в реполяризации клеточной мембраны после формирования потенциала действия. То есть играют ключевую роль в восстановлении потенциала покоя.

4. *Двупоровые калиевые каналы* (two-pore-domain или tandem pore domain potassium channels) получили свое название из-за биохимической структуры – молекулы белков, формирующих эти каналы, имеют две поры. Эти каналы постоянно открыты для ионов калия. Иначе их называют каналы утечки (leak channels). Эти каналы играют важную роль в поддержании потенциала покоя и формировании деполяризации мембраны в ответ на растяжение клетки.

Описано участие первых трех разновидностей калиевых каналов в реализации церебрального сосудистого ответа при гиперкапнии. Открытие калиевых каналов уменьшает приток внеклеточного кальция в клетку и способствует снижению тонуса гладких мышц сосудов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

---

1. **Rosenblum WI.** ATP-sensitive potassium channels in the cerebral circulation. Stroke 34: 1547-1552, 2003.

2. **Nelson M, Patlak J, Worley J, Standen N.** Calcium channels, potassium channels, and voltage dependence of arterial smooth muscle tone. Am J Physiol 259: C3-C18, 1990.

3. **Faraci FM, Sobey CG.** Role of potassium channels in regulation of cerebral vascular tone. J Cereb blood flow Metab 18: 1047-1063, 1998.

4. **Faraci FM, Breese KR, Heistad DD.** Cerebral vasodilation during hypercapnia: Role of glibenclamide-sensitive potassium channels and nitric oxide. Stroke 25: 1679-1683, 1994.

5. **Kinoshita H, Katusic ZS.** Role of potassium channels in relaxations of isolated canine basilar arteries to acidosis. Stroke 28: 433-437, 1997.

6. **Lindauer U, Vogt J, Schuh-Hofer S, Dreier JP, Dirnagl U.** Cerebrovascular vasodilation to extraluminal acidosis occurs via combined activation of ATP-sensitive and  $Ca^{2+}$ -activated potassium channels. J Cereb Blood Flow Metab 23: 1227-1238, 2003.

## IV-17 Циклические нуклеотиды (цАМФ и цГМФ) в роли вторичных посредников ауторегуляции мозгового кровотока

*Циклический гуанозин-монофосфат (цГМФ) и циклический аденозин-монофосфат (цАМФ)* являются вторичными посредниками (second messengers) в каскадах ауторегуляторных реакций.

**Кратко:** **цГМФ** – сигнальная молекула, включающая релаксацию в миоцитах сосудистой стенки. цГМФ синтезируется в клетках ферментом гуанилатциклазой. Фермент гуанилатциклаза активируется NO.

**Циклический гуанозинмонофосфат (цГМФ) – это основной посредник вазодилаторного действия оксида азота(NO)**

**цАМФ** является активатором протеинкиназ и играет опосредованную роль в вазодилатации. цАМФ синтезируется в клетках ферментом аденилатциклазой. Аденилатциклаза активируется клеточными G-рецепторами (GPCR), когда простаноиды PGI<sub>2</sub> или PGE<sub>2</sub> вступают с ними во взаимодействие.

**Циклический аденозинмонофосфат (цАМФ) – это основной посредник вазодилаторного действия простаноидов (простагландинов) PGI<sub>2</sub> и PGE<sub>2</sub>**

Циклические нуклеотиды цАМФ и цГМФ являются сигнальными молекулами для нескольких типов управляемых ионных каналов клетки.

**Подробно:** *Циклический гуанозинмонофосфат* (Cyclic guanosine monophosphate, cGMP, цГМФ) образуется из гуанозинтрифосфата под действием фермента гуанилатциклазы. цГМФ – вторичный посредник.

1. цГМФ – это основной посредник вазодилаторного действия оксида азота (NO). Оксид азота (NO), растворенный в водной среде, свободно проходит через клеточные мембраны и активирует гуанилатциклазу. В миоцитах сосудов цГМФ вызывает релаксацию миофибрилл и, таким образом, реализуется вазодилаторное действие NO.

2. цГМФ активирует внутриклеточные протеинкиназы в ответ на связывание пептидных гормонов с рецепторами клеточной мембраны. Для пептидных гормонов клеточная мембрана непроницаема.

3. цГМФ совместно с цАМФ управляют проводимостью особых ионных каналов, называемых «cyclic nucleotide-gated ion channels», «CNG-channels», или «каналы, управляемые циклическими нуклеотидами». Это каналы, пропускающие катионы, которые открываются под действием циклических нуклеотидов. Каналы CNG представляют собой неселективные катионные каналы, которые обнаруживаются в мембранах различных типов тканей и клеток и играют важную роль как в сенсорной трансдукции, так и в развитии клеток. Их активация происходит в результате комбинации связывания циклических нуклеотидов (цГМФ и цАМФ) и изменения мембранного потенциала (деполяризации или гиперполяризации).

Разрушение цГМФ происходит под действием многочисленных циклических нуклеотид-фосфодиэстераз (ФДЭ, PDE) путем гидролиза. Есть специфичные ФДЭ для цГМФ, и есть универсальные ФДЭ, разрушающие и цГМФ, и цАМФ. Препараты, ингибирующие ФДЭ-5, такие как силденафил (виагра) и тадалафил используются в лечении эректильной дисфункции и легочной гипертензии.

**Циклический аденозин-монофосфат** (Cyclic adenosine monophosphate, сАМР, цАМФ) образуется из аденозинтрифосфата под действием фермента аденилатциклазы. цАМФ – вторичный посредник (цАМФ). Простаноиды (простагландины)  $PGI_2$  и  $PGE_2$  – являются сильными активаторами аденилатциклазы. Они вступают в реакцию с клеточными G-рецепторами (GPCR) на внешней стороне клеточной мембраны.

1. цАМФ открывает специфические калиевые каналы, управляемые циклическими нуклеотидами ( $K^+$ -CNG- channels). В результате ионы калия ( $K^+$ ) выходят из клетки, развивается гиперполяризация и потенциал-управляемые кальциевые каналы закрываются. Уменьшение концентрации ионов кальция ( $Ca^{2+}$ ) снижает сократимость актин-миозинового комплекса.

2. цАМФ опосредованно, через действие протеинкиназ, снижает чувствительность актин-миозинового комплекса к ионам кальция ( $Ca^{2+}$ ).

В конечном счете эти свойства цАМФ приводят к вазодилатации.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

---

1. **Adelstein R, Conti M.A, Adelstein S, Conti M.A, Hathaway D.R.** Phosphorylation of smoothmuscle myosin light chain kinase by the catalytic subunit of adenosine 3': 5'-monophosphate-dependent protein kinase. *J Biol Chem* 253: 8347-8350, 1978.

2. **Kerrick W.G, Hoar P.E.** Inhibition of smooth muscle tension by cyclic AMP-dependent protein kinase. *Nature* 292: 253-255, 1981.

3. **Kakkar R, Raju RVS, Sharma RK.** Calmodulin-dependent cyclic nucleotide phosphodiesterase (PDE1). *Cell Mol Life Sci* 55: 1164-1186, 1999.

4. **Sharma RK.** Signal transduction: Regulation of cAMP concentration in cardiac muscle by calmodulin-dependent cyclic nucleotide phosphodiesterase. *Mol Cell Biochem* 149: 241-247, 1995.

5. Pelligrino DA, Wang Q. Cyclic nucleotide crosstalk and the regulation of cerebral vasodilation. *Prog Neurobiol* 56: 1-18, 1998.

6. **Degerman E, Belfrage P, Manganiello VC.** Regulation of cGMP-inhibited phosphodiesterase (PDE3). *J Biol Chem* 272: 6823-6827, 1997.

7. **Willette RN, Shiloh AO, Sauermelch CF, Sulpizio A, Michell MP, Cieslinski LB, Torphy TJ, Ohlstein EH.** Identification, characterization, and functional role of phosphodiesterase type IV in cerebral vessels: Effects of selective phosphodiesterase inhibitors. *J Cereb Blood Flow Metab* 17: 210-219, 1997.

8. **Irikura K, Maynard KI, Lee WS, Moskowitz MA.** L-NNA decreases cortical hyperemia and brain cGMP levels following CO<sub>2</sub> inhalation in Sprague-Dawley rats. *Am J Physiol Hear Circ Physiol* 267: H837-H843, 1994.

9. **Parfenova H, Shibata M, Zuckerman S, Mirro R, Leffler CW.** Cyclic nucleotides and cerebrovascular tone in newborn pigs. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 265: H1972-H1982, 1993.



## IV-18 CO<sub>2</sub>-регуляция мозгового кровотока

### Кратко:

1. Система ауторегуляции мозгового кровотока реагирует на концентрацию ионов водорода (H<sup>+</sup>), или pH и в крови, и в ткани.
2. Концентрация ионов водорода (H<sup>+</sup>) и pH зависит от напряжения CO<sub>2</sub> в крови (PCO<sub>2</sub>).
3. PCO<sub>2</sub> зависит от параметров вентиляции и интенсивности метаболизма.
4. Чем ниже pH и выше PCO<sub>2</sub> тем больше просвет артерий (смещение в сторону ацидоза, выше концентрация H<sup>+</sup>, гиперкапния).
5. Чем ниже PCO<sub>2</sub> и выше pH, тем меньше просвет артерий (смещение в сторону алкалоза, гипокапния и снижение концентрации H<sup>+</sup>).
6. Гипервентиляция приводит к снижению PCO<sub>2</sub> и вазоконстрикции, а гиповентиляция приводит к росту PCO<sub>2</sub> и расширению сосудов мозга.

**Гипервентиляция приводит к вазоконстрикции, а гиповентиляция приводит к дилатации сосудов мозга**

7. Представленные выше шесть позиций отражают кратковременный ответ тонуса мозговых сосудов на изменение PCO<sub>2</sub> (от минут до нескольких часов). При стабильно высоком или низком PCO<sub>2</sub> происходят реакции адаптации и компенсации. Длительный ответ на стойкое изменение PCO<sub>2</sub> (более 3–4 часов) может существенно отличаться от быстрого ответа.

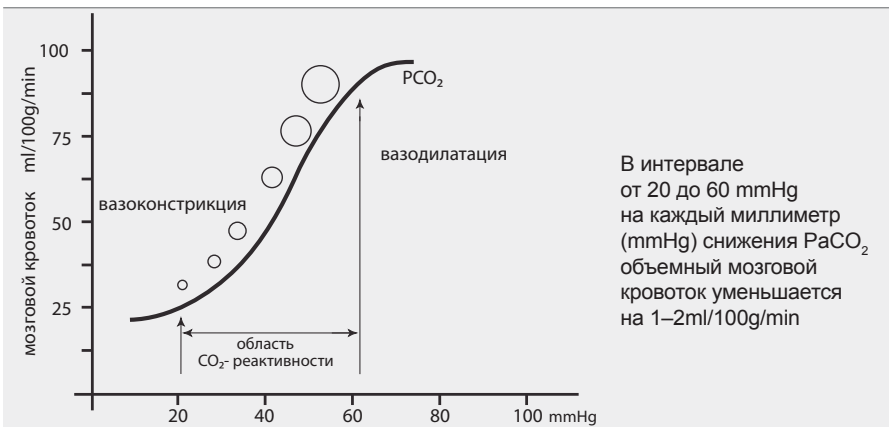


Рис. IV-18 (1)

*Сокращения и термины:*  $CO_2$  – углекислый газ, двуокись углерода;  $PCO_2$  – напряжение растворенного в воде  $CO_2$ , или парциальное давление  $CO_2$ , измеряется в mmHg, соответствует давлению газа над поверхностью воды необходимому для растворения данного количества газа (показатель насыщения или концентрации);  $PaCO_2$  – напряжение  $CO_2$  в артериальной крови;  $H^+$  – ион водорода;  $H_2CO_3$  – угольная кислота;  $PO_2$  – напряжение растворенного в воде  $O_2$ , измеряется в mmHg, соответствует давлению газа над поверхностью воды необходимому для растворения данного количества газа (показатель насыщения или концентрации);  $HCO_3^-$  – ион бикарбоната;  $pH$  – мера кислотности водных растворов,  $pH = -\lg[H^+]$ ; *норма pH крови* 7,35 – 7,45; *ацидоз* –  $pH < 7,35$ ; *алкалоз* –  $pH > 7,45$ ; *нормокапния* –  $PCO_2 = 35-45$  mmHg; *гипокапния* –  $PCO_2 < 35$  mmHg; *гиперкапния* –  $PCO_2 > 45$  mmHg; *ИВЛ* – искусственная вентиляция легких; *гипервентиляция* – это параметры ИВЛ или дыхания, приводящие к гипокапнии; *гиповентиляция* – это параметры ИВЛ или дыхания, приводящие к гиперкапнии; *гипоксемия* – снижение содержания кислорода в крови (причины, от нарушения оксигенации крови в легких до анемии); *гипоксия* – дефицит кислорода в ткани или органе; *ишемия* – критическая гипоксия, приводящая к повреждению или гибели клеток.

**Подробно:** Для облегчения восприятия дальнейшего материала этой главы мы предлагаем Вам схему, где изменения концентрации  $CO_2$  в крови рассматривается как первичный *сигнал*, на который реагирует система  $CO_2$ -регуляции. На первичный сигнал реагируют нейроны, астроциты, клетки эндотелия. Система принимает сигнал на уровне клеточных мембран, рецепторов, ионных каналов и цитоплазматических структур. Происходит выработка вторичных посредников (сигнальных молекул), таких как простагландины или NO. Миоциты сосудов реагируют на сигнальные молекулы (вторичные посредники) сокращением или расслаблением. Очевидно, что изменяя сигнал, мы меняем ответ. Кроме того, в условиях болезни и/или лечебных действий восприятие, преобразование и передача сигнала может искажаться или блокироваться.

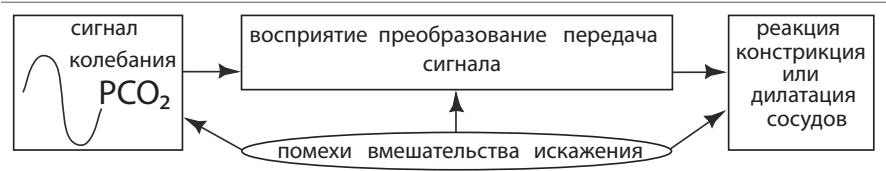


Рис. IV-18 (2)

В предыдущих главах (IV-10–IV-17) мы отдельно описали элементы и механизмы систем ауторегуляции мозгового кровотока, такие как: NO, простагландины, циклические нуклеотиды, разные типы управляемых ионных каналов, феномен гиперполяризации клетки и напряжение сдвига. Это позволит нам обсуждать ауторегуляцию, не отвлекаясь на детали, усвоенные Вами ранее.

**Первичный сигнал** CO<sub>2</sub>-регуляции мозгового кровотока, – это концентрация или напряжение CO<sub>2</sub> в крови (PCO<sub>2</sub>). CO<sub>2</sub> при растворении в воде реагирует с H<sub>2</sub>O, образуется угольная кислота (H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>), которая диссоциирует на ион водорода (H<sup>+</sup>) и ион бикарбоната (HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>). Ион водорода (H<sup>+</sup>) проходит через стенку сосудов и клеточные мембраны благодаря каналам и транспортным системам. Концентрация [H<sup>+</sup>] в артериях, венах и внеклеточной жидкости различна. Концентрация [H<sup>+</sup>] в клетках зависит от интенсивности метаболизма и состояния транспортных систем клеточной мембраны. Увеличение напряжения CO<sub>2</sub> в крови приводит к одновременному увеличению содержания ионов водорода (H<sup>+</sup>) как в просвете сосуда, так и в периваскулярном пространстве, при этом pH смещается в кислую сторону (<7,35). Изменение pH считается основным фактором, определяющим изменение диаметра артериол в ответ на гиперкапнию. Изменение концентрации ионов водорода (H<sup>+</sup>) оказывает прямое влияние на эндотелиальные клетки и миоциты. В регуляции тонуса сосудов участвуют нейроны, глиальные клетки, периваскулярные нервные окончания. Конечным звеном, ответственным за изменение диаметра просвета сосудов при CO<sub>2</sub>-индуцированном ответе, являются миоциты сосудистой стенки.

**Первичный сигнал  $\text{CO}_2$ -регуляции мозгового кровотока – это  $\text{PaCO}_2$**

**Управление первичным сигналом.** Уровень  $\text{CO}_2$  в артериальной крови ( $\text{PaCO}_2$ ) отражает баланс между выработкой и выделением  $\text{CO}_2$ :

$$\text{PaCO}_2 = \text{CO}_2\text{-продукция} - \text{CO}_2\text{-элиминация}.$$

Основная часть  $\text{CO}_2$  удаляется при дыхании и немного в виде иона бикарбоната ( $\text{HCO}_3^-$ ) с мочой. Клеточная выработка  $\text{CO}_2$  у пациента зависит от таких факторов как, поступление нутриентов, активность, температура, особенности метаболизма и патологические процессы (воспаление). Производство  $\text{CO}_2$  остается относительно стабильным и постоянным, за исключением случаев тяжелых гиперметаболических состояний. Уровень  $\text{PaCO}_2$  в крови обратно пропорционален альвеолярной вентиляции, то есть от скорости элиминации  $\text{CO}_2$  через легочные альвеолы. Таким образом, главным способом регуляции  $\text{PaCO}_2$  являются параметры спонтанного дыхания (глубина и частота), а у пациента на ИВЛ – параметры вентиляции.

**Врач может управлять  $\text{PaCO}_2$  у пациента на ИВЛ меняя параметры вентиляции**

**Оценка уровня  $\text{PCO}_2$ .** Для оценки уровня  $\text{PCO}_2$  используют два метода.

1. Выполняется анализ газов крови. Нормокапния находится в интервале  $\text{PaCO}_2 - 35 - 45 \text{ mmHg}$ . Недостатком метода является дискретность и необходимость для каждого анализа брать пробу крови пациента.

2. Капнометрия позволяет оценивать напряжение CO<sub>2</sub> в альвеолярном воздухе в режиме реального времени. Параметр, End tidal CO<sub>2</sub> или EtCO<sub>2</sub>, отражает парциальное давление CO<sub>2</sub> в выдыхаемом воздухе в конце выдоха. В норме у здорового человека значения PaCO<sub>2</sub> и EtCO<sub>2</sub> отличаются незначительно, EtCO<sub>2</sub> меньше PaCO<sub>2</sub> на 1–3 mmHg. В условиях критического состояния, при наличии вентиляционно-перфузионных нарушений (например, пневмония) PaCO<sub>2</sub> и EtCO<sub>2</sub> могут отличаться существенно. Для того, чтобы вносить поправку при мониторинге EtCO<sub>2</sub>, выполняют анализ газов крови и определяют разность между PaCO<sub>2</sub> и EtCO<sub>2</sub>. При относительно стабильном состоянии пациента такая поправка является корректной в течении нескольких часов.

**PaCO<sub>2</sub> и EtCO<sub>2</sub> могут значительно различаться  
при мониторинге EtCO<sub>2</sub> нужно делать поправку  
на разность значений**

**Передача сигнала** Рассмотрим механизмы преобразования первичного сигнала (PCO<sub>2</sub>) в изменение тонуса сосудов. В фундаментальной работе Brian J.E. Jr. (1988) [1] говорится, что участие эндотелиальных клеток в реализации CO<sub>2</sub>-реактивности у взрослых и детей отличается. Доказано, что вазодилатация в ответ на гиперкапнию у взрослых реализуется с участием эндотелиальных механизмов, через активацию синтазы оксида азота (NO- синтаза) рис. IV-18 (3). Используем эту схему как основу.

Изменение PaCO<sub>2</sub> может влиять на тонус сосуда как напрямую, так и через систему вторичных посредников, таких как простагландины, оксид азота, циклические нуклетотиды, а также через изменение пропускной способности различных подтипов калиевых каналов и изменение концентрации кальция (Ca<sup>2+</sup>) внутри миоцитов.





протеинкиназа (протеинкиназа-S-T), тоже активирующая eNOS [10; 11; 12]. Кроме того, активация фосфолипазы-A2 (ФЛ-A<sub>2</sub>) гидролизует арахидоновую кислоту (АК) из мембранных фосфолипидов, из которой при участии циклооксигеназы образуются простагландины PGE<sub>2</sub> и PGI<sub>2</sub> и эпоксиэйкозатриеновые кислоты (ЕЕТ).

В ответ на гиперкапнию в астроцитах также происходит увеличение синтеза простагландинов [13]. В процессе преобразования арахидоновой кислоты (АК) происходит производство эпоксиэйкозатриеновых кислот (ЕЕТ), которые реализуют сосудорасширяющую активность за счет увеличения проводимости калиевых каналов [14; 15].

На поверхности клеток гладких мышц сосудов аденозин [16, 17] реагирует с рецепторами A<sub>2A</sub>, в результате происходит активация аденилатциклазы. Активация рецепторов простагландина EP и IP на поверхности миоцитов [18; 19] тоже способствует активации аденилатциклазы. Аденилатциклаза участвует в синтезе циклического аденозинмонофосфата (цАМФ). цАМФ действует через активацию цАМФ-зависимой протеинкиназы, также называемой протеинкиназой-A (ПК-A), а также за счет увеличения проводимости калиевых каналов (K<sup>+</sup>) [20]. Активация растворимой гуанилатциклазы происходит под воздействием NO [21; 22], поступающего как из эндотелиальных клеток, так и из нейронов [23; 24; 25]. Синтез NO в нейронах происходит под действием нейрональных NO-синтаз (nNOS), а в эндотелии, под действием эндотелиальных NO-синтаз (eNOS). NO проходит в миоциты, активирует гуанилатциклазу. Это приводит к усилению синтеза циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) и последующей активации цГМФ-зависимой протеинкиназы, также называемой протеинкиназой-G (ПК-G) [26; 27]. NO [28] и цГМФ [29; 30; 31] также увеличивают проводимость калиевых каналов (K<sup>+</sup>). Увеличение проводимости калиевых каналов (K<sup>+</sup>) может привести к гиперполяризации мембраны миоцита, блокируя приток кальция (Ca<sup>2+</sup>) через потенциал-зависимые кальциевые каналы, в то время как протеинкиназы (ПК-A и ПК-G) фосфорилируют и деактивируют киназу легкой цепи миозина, что приводит к снижению чувствительности миоцита к кальцию и вазодилатации [32; 33].



Механизмы **вазоконстрикции** в ответ на снижение PCO<sub>2</sub> связаны с повышением концентрации ионов кальция (Ca<sup>2+</sup>) в миоцитах и разрушением циклических нуклеотидов (цГМФ и цАМФ). Наиболее изученный механизм поступления ионов кальция (Ca<sup>2+</sup>) в клетку, это открытие потенциал-управляемых каналов при деполяризации клеточной мембраны (глава IV-15). Циклические нуклеотиды (цГМФ и цАМФ) разрушаются фосфодиэстеразами (ФДЭ). Для цГМФ специфичны ФДЭ-1 и ФДЭ-5 [34], а для цАМФ специфична ФДЭ-3 [35]. Фосфодиэстеразы гидролизуют циклические нуклеотиды и обеспечивают перекрестное взаимодействие циклических нуклеотидов [36]. Вместе с тем циклические нуклеотиды также способны влиять на активность ФДЭ. Установлено что, цГМФ ингибирует активность ФДЭ-3 [37] и ФДЭ-4 [38], вместе с тем, цАМФ и цАМФ-зависимая протеинкиназа также снижают активность ФДЭ [35]. Роль циклических нуклеотидов и ФДЭ в цереброваскулярной регуляции в том, что гиперкапния приводит к увеличению концентрации цАМФ и цГМФ [39; 40], а ингибирование этих циклических нуклеотидов ФДЭ-опосредованным гидролизом увеличивает цереброваскулярное сопротивление [40].

### **CO<sub>2</sub>-реактивность и мозговой кровоток**

В соответствии с законом Ома мозговой кровоток (МК) прямо пропорционален церебральному перфузионному давлению (ЦПД) и обратно пропорционален сопротивлению сосудов (СС).

$$МК = ЦПД : СС$$

CO<sub>2</sub>-реактивность меняет тонус гладкой мускулатуры, просвет сосудов и, тем самым, сосудистое сопротивление. Из приведенной формулы понятно, как МК зависит от сосудистого сопротивления. Сосуды расширяются, когда парциальное давление артериального CO<sub>2</sub> увеличивается (PaCO<sub>2</sub> > 44 mmHg, гиперкапния); сосуды сужаются, если уровень PaCO<sub>2</sub> снижается (PaCO<sub>2</sub> < 35 mmHg, гипокапния) [41-45]. Важно, что эта сосудистая реакция проявляется только в диапазоне PaCO<sub>2</sub> 20–60 mmHg [46].

Диаметр сосудов не изменится, если уровень  $\text{PaCO}_2$  поднимется выше или упадет ниже этого диапазона. Из-за этих ограничений кривая ауторегуляции, отражающая МК в соответствии с изменением  $\text{PaCO}_2$ , напоминает сигмовидную функцию (рис. IV-18 (1) [42; 47]).

Принято считать, что в *среднем* величина глобального мозгового кровотока меняется на 1–2 ml/100g/min при изменении напряжения  $\text{CO}_2$  в крови на 1 mmHg. Но это лишь упрощенное представление о  $\text{CO}_2$ -реактивности, позволяющее нам понять тенденцию: «повышение  $\text{PaCO}_2$  приводит к вазодилатации и увеличению МК, а снижение  $\text{PaCO}_2$  ведет к вазоконстрикции и снижению МК». Установлено, что увеличение МК при нарастании  $\text{PaCO}_2$  больше, чем уменьшение МК при снижении  $\text{PaCO}_2$  на ту же величину. Иными словами, изменение мозгового кровотока при данном увеличении содержания углекислого газа в артериальной крови (то есть чувствительность к  $\text{CO}_2$ ) больше, чем изменение мозгового кровотока, наблюдаемое при таком же уменьшении количества углекислого газа в артериальной крови.

Ответ миоцитов сосуда на гипокапнию и на гиперкапнию отличаются [43]. При повышении  $\text{PaCO}_2$  до 80 mmHg, МК увеличивается на 100–200%, происходит выброс катехоламинов и активация метаболизма. Напротив, при гипокапнии, на каждый миллиметр снижения  $\text{PaCO}_2$  объемный мозговой кровоток уменьшится на 3%. При снижении  $\text{PaCO}_2$  до уровня 20–25 mmHg происходит снижение МК на 40–50% от исходного уровня [43; 46]. Участки головного мозга с высоким уровнем кровоснабжения имеют более высокие значения  $\text{CO}_2$ -реактивности по сравнению с участками относительно низкого мозгового кровотока. Существуют различия в  $\text{CO}_2$ -реактивности между серым и белым веществом головного мозга и между спинным и головным мозгом.

Кроме того, изменение мозгового кровотока в ответ на изменение напряжения  $\text{CO}_2$  в крови ( $\text{PaCO}_2$ ) зависит еще от нескольких факторов: исходной величины мозгового кровотока, значения церебрального перфузионного давления и используемых анестетиков. Мозговой кровоток не однороден и зависит от

скорости метаболизма и активности каждого региона [48]. Цереброваскулярная реактивность на CO<sub>2</sub> также может варьироваться в зависимости от местоположения или обстоятельств [49]. При черепно-мозговой травме, особенно в течение первых нескольких часов, реактивность CO<sub>2</sub> усиливается, особенно в областях, прилегающих к ушибам или субдуральным гематомам [50–53]. Поэтому отклонения от нормального уровня CO<sub>2</sub> угрожают развитием вторичных повреждений мозга [45].

**При нарастании PaCO<sub>2</sub> сосуды расширяются интенсивнее, чем сужаются при снижении PaCO<sub>2</sub> на ту же величину**

### **Факторы, влияющие на цереброваскулярную CO<sub>2</sub>-реактивность**

Цереброваскулярная CO<sub>2</sub>-реактивность может меняться в зависимости от тяжести заболевания и индивидуальных особенностей пациента (возраст, гипертоническая болезнь, атеросклероз и т. д.). Кроме того, CO<sub>2</sub>-реактивность зависит от других первичных регуляторов мозгового кровотока (МК), таких как гипоксия, нейронная активность, артериальное давление и вегетативные реакции. Важное значение имеют такие факторы, как измененный кислотно-щелочной баланс, температура, метаболические нарушения, физическая нагрузка и сон.

### **Гипоксия и CO<sub>2</sub>-реактивность**

Гипоксия сама по себе приводит к дилатации мозговых сосудов. На фоне гипоксии МК увеличивается. В тех случаях, когда одновременно развивается гипоксия мозга и гиперкапния, эти два явления работают как синергисты, вазодилатация усиливается [54; 55]. Такое явление наблюдается при гиповентиляции. В других исследованиях [56; 57] на фоне гипоксии была получена обычная вазодилаторная реакция на повышение PaCO<sub>2</sub>. Важно иметь в виду, что когда формируется вазодилатация на фоне тяжелой

гипоксии, гипервентиляция и снижение  $PaCO_2$  не приводит к вазоконстрикции [55].

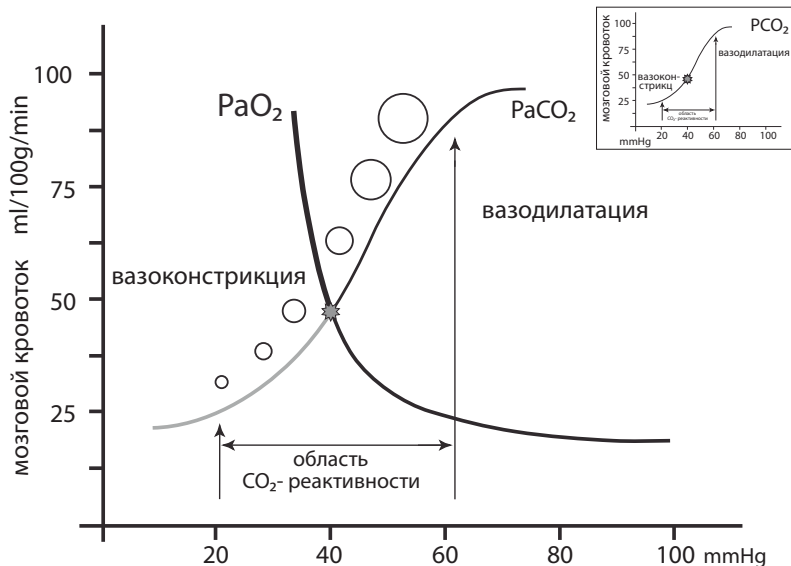


Рис. IV-18 (5)

Гипоксия, отключающая  $CO_2$ -реактивность, отмечается при  $P_aO_2 \approx 40$  ммHg.

**Реакция вазодилатации мозговых сосудов при гипоксии имеет приоритет над  $CO_2$ -реактивностью**

**Артериальное давление и  $CO_2$ -реактивность.** В 1965 году Harper и Glass в эксперименте показали, что постепенное снижение АД до 66% от исходного уровня вследствие кровотока вызывает снижение  $CO_2$ -реактивности мозговых сосудов на гипо- и гиперкапнию [58]. Прогрессирующая гипотензия приводит к постепенному снижению МК во время гиперкапнии. При экстремальной гипотонии не наблюдается повышения МК, связанного с гиперкапнией [59]. Эти исследования показывают, что в случае

тяжелой гипотонии резерв ауторегуляторной вазодилатации исчерпан. Поэтому сосуды головного мозга уже неспособны к дальнейшему расширению в ответ на ацидоз. И наоборот, дилатация, вызванная гипотензией, противодействует сосудосуживающему эффекту гипокапнии.

**На фоне артериальной гипотонии CO<sub>2</sub>-реактивность отключается**

Повышение PaCO<sub>2</sub>, при исходно нормальном давлении, приводит к сопутствующему повышению артериального давления из-за увеличения симпатической активности [60], что дополнительно увеличивает МК.

Когда артериальное давление поддерживается на стабильно высоком уровне то CO<sub>2</sub>-реактивность присутствует [61; 62]. Но когда два фактора действуют однонаправленно, нельзя определить какой из них главный. Пример: вазоконстрикция, при одновременном повышении АД и гипокапнии. При рассмотрении такого явления можно исходить из того, что при вазоконстрикции в ответ на повышение АД, МК не снижается, поскольку растет перфузионное давление. А при гипокапнии (снижении PaCO<sub>2</sub>), на фоне стабильного АД, МК снижается.

**Влияние симпатической активации на CO<sub>2</sub>-реактивность.** В данной области продолжают исследования, однако результаты весьма противоречивы. На текущий момент утверждается, что фармакологическая блокада симпатической активности снижает CO<sub>2</sub>-реактивность как на гипокапнию [63], так и на гиперкапнию [64].

**Сон и CO<sub>2</sub>-реактивность.** Установлено, что МК снижается на ~ 10% - 20% во время фазы «медленного сна» (без быстрых движений глаз NREM) и увеличивается на ~ 20%–35% во время фазы «быстрого сна» с (быстрыми движениями глаз REM) по сравнению с бодрствующим состоянием у здоровых людей [65;

66]. Есть предположения, что  $\text{CO}_2$ -реактивность должна меняться во сне, но достоверных результатов пока не получено.

О том, как меняется  **$\text{CO}_2$ -реактивность при физической нагрузке** убедительных данных мало. Rasmussen et al [67] сообщили о повышенной  $\text{CO}_2$ -реактивности к гипер- и гипокапнии во время упражнений умеренной интенсивности (67% от максимума) по сравнению с отдыхом. Murrell et al сообщили, что при аналогичной умеренной интенсивности упражнений гиперкапническая  $\text{CO}_2$ -реактивность была повышена [68]. Во время более легкой (35% от максимальной) интенсивности упражнений гиперкапническая реактивность не меняется, хотя повышенная гипокапническая реактивность остается очевидной [69].

Существенных **половых различий в  $\text{CO}_2$ -реактивности** пока не выявлено, но выдвигаются предположения и гипотезы о том, что различия должны быть на основании разного гормонального фона, уровня простагландинов и эстрогена [70; 71; 72].

Снижение  **$\text{CO}_2$ -реактивности с возрастом** проявляется наиболее быстрыми темпами в период с пятого по шестое десятилетия, с дальнейшим снижением реактивности [73]. Снижение реактивности с возрастом более выражена у женщин, чем у мужчин [74].

**$\text{CO}_2$ -реактивность при различных заболеваниях.** Выявлено снижение  $\text{CO}_2$ -реактивности при сахарном диабете [75; 76] и гипертонической болезни [77] и деменции [78; 79], а также у лиц с транзиторными ишемическими атаками [80].

### **Изменение ауторегуляции мозгового кровотока по-давлению (pressure-reactivity) на фоне изменения PaCO<sub>2</sub>**

В главах IV-5–IV-9 мы рассматривали миогенную ауторегуляцию мозгового кровотока, иначе называемую ауторегуляцией МК по-давлению (pressure-reactivity) без влияния изменений PaCO<sub>2</sub>, то есть при стабильном и нормальном уровне PaCO<sub>2</sub>. В подробном литобзоре Meng L. et Gelb A.W. [81] рассматривают, как меняется pressure-reactivity при изменении PaCO<sub>2</sub>. Эта публикация, безусловно, представляет большой практический интерес, поскольку современные подходы к лечению предписывают управлять и перфузионным давлением, и PaCO<sub>2</sub> для достижения оптимального МК и ВЧД. Выбор режима вентиляционной поддержки дает возможность управлять уровнем CO<sub>2</sub> в крови пациента, тем самым оказывать влияние на мозговой кровоток и внутричерепной объем крови. Авторы делают допущение, что вначале изменяется PaCO<sub>2</sub> и стабилизируется на определенном уровне, а затем меняется артериальное давление и, соответственно, церебральное перфузионное давление (ЦПД).

Обращаем внимание читателя, что продолжительность изменения PaCO<sub>2</sub> в данной публикации **не превышает 3–4 часа**. Это связано с тем, что длительный ответ на стойкое изменение PaCO<sub>2</sub> существенно отличается от быстрого ответа. Известно, что длительная гипокапния, формирующаяся в условиях высокогорья, приводит к включению механизмов адаптации и акклиматизации, происходит компенсация сдвигов КЩС [82; 83], а мозговой кровоток у жителей высокогорья и альпинистов при хорошей адаптации не страдает. Также и длительные нарушения элиминации CO<sub>2</sub>, которые можно наблюдать у пациентов с ХОБЛ или ожирением крайней степени, компенсируются за счет выведения иона бикарбоната (HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>) почками, а респираторный ацидоз компенсируется метаболическим алкалозом. Такой больной приспосабливается к повышенному уровню PaCO<sub>2</sub>, в противном случае происходит декомпенсация, угрожающая жизни пациента. Авторы [81] начинают рассмотрение взаимного влияния уровня ЦПД и PaCO<sub>2</sub> с классической кривой миогенной ауторегуляции, называемой кривой Лассена.

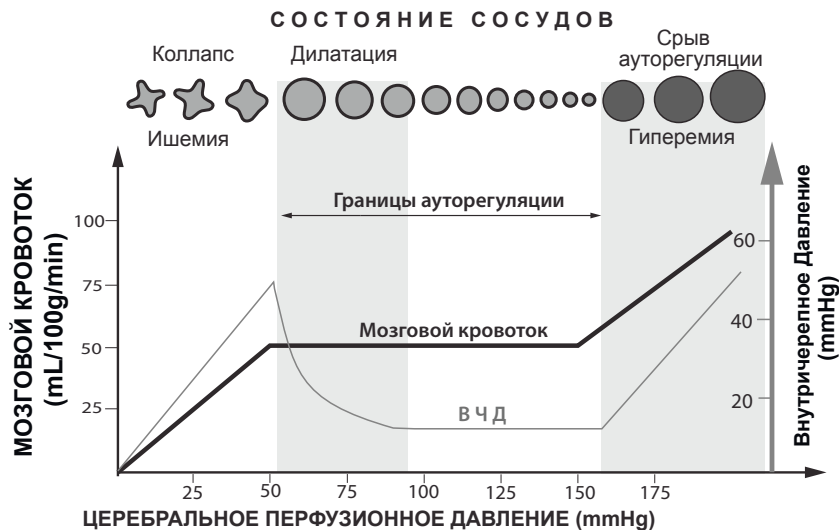


Рис. IV-18 (6)

Рис. IV-18(6). Кривая ауторегуляции (статическая «классическая» кривая Лассена). Этот рисунок мы приводили в главах II-5 и IV-7 и подробно описывали феномен статической ауторегуляции МК по давлению. Важно, что в норме сохраняется эффективная миогенная регуляция МК в интервале ЦПД 50–150 mmHg. Этот интервал на кривой ауторегуляции МК выглядит как плато. На основании анализа научных публикаций, посвященных проблемам ауторегуляции МК и накопленных клинических и экспериментальных данных, авторы [81] дают представление о том, как нарушается миогенная ауторегуляция МК в условиях установившейся гиперкапнии или гипокапнии.

Гиперкапния приводит к вазодилатации, гиперемии мозга, увеличению внутричерепного объема крови и повышению ВЧД. Таким образом, формируются весьма неблагоприятные условия для поврежденного мозга. При этом *плато ауторегуляции МК смещается вверх* и уже не обеспечивает оптимального кровотока и не препятствует развитию гиперемии. Кроме того, плато стабильного кровотока существенно сокращается.



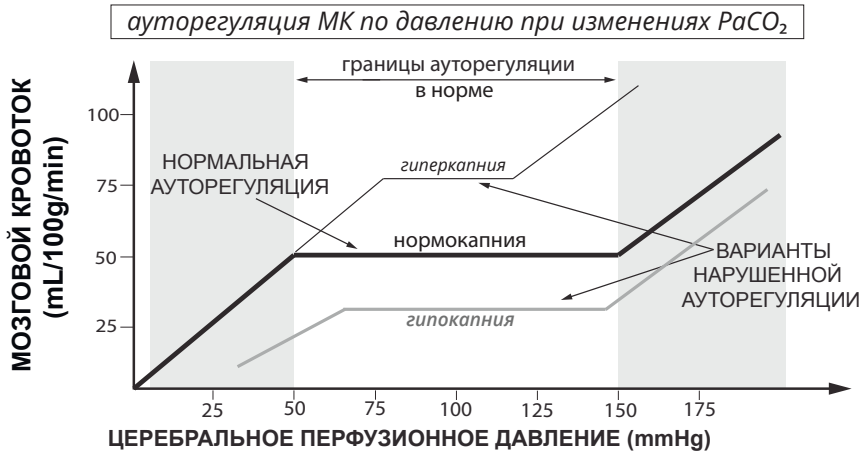


Рис. IV-18 (7)

На практике гипокапнии добиваются, переводя пациента на ИВЛ в условия гипервентиляции. Это делается с целью вызвать вазоконстрикцию мозговых сосудов и, таким образом уменьшить интракраниальный объём крови, чтобы в конечном счете снизить ВЧД. Авторы [81] обращают наше внимание на то, что при гипокапнии МК уменьшается, повышается риск вторичных ишемических повреждений мозга, а *плато ауторегуляции МК смещается вниз*, и не обеспечивает оптимального кровотока и не защищает от ишемии.

В заключении авторы этой статьи рекомендуют нам помнить следующее:

### **О гиперкапнии:**

- Гиперкапния смещает плато кривой ауторегуляции к более высоким значениям мозгового кровотока.
- Гиперкапния приводит к увеличению объемного мозгового кровотока.
- Гиперкапния увеличивает риск гиперперфузии.
- Гиперкапния уменьшает диапазон ауторегуляторного ответа.

*Рекомендуется:*

- Не допускать развития гиперкапнии.
- Если гиперкапния имеет место, не допускать высоких значения АД.
- При гиперкапнии предпочтительнее более низкие значения ЦПД.
- Избегать вазодилатации (ингаляционные анестетики, вазодилататоры, гипертермия и др.)

**О гипокапнии:**

- Гипокапния смещает плато кривой ауторегуляции к более низким значениям мозгового кровотока.
- Гипокапния приводит к снижению объемного мозгового кровотока.
- Гипокапния увеличивает зоны церебральной гипоперфузии и может приводить к развитию церебральной ишемии.

*Рекомендуется:*

- Исключать необоснованную гипокапнию.
- Для профилактики церебральной ишемии на фоне гипокапнии исключить эпизоды артериальной гипотензии.
- На фоне гипокапнии предпочтительнее более высокое ЦПД.
- На фоне гипокапнии ограничить использование лекарств с вазоконстрикторным действием.

Статья [81] обсуждаемая в данном разделе, представлена на сайте журнала «Anesthesiology» в свободном доступе и коллегам, желающим углубленно ознакомиться с первоисточником, туда. (Meng L. et Gelb A.W. Regulation of cerebral autoregulation by carbon dioxide. Anesthesiology. 2015 Jan;122(1):196-205. doi: 10.1097/ALN.0000000000000506.)

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. **Brian J.E. Jr.** Carbon dioxide and the cerebral circulation. *Anesthesiology*. 1998 May;88(5):1365-86. PMID: 9605698 DOI: 10.1097/00000542-199805000-00029
2. **Hoiland R.L., Fisher J.A., Ainslie P.N.** Regulation of the Cerebral Circulation by Arterial Carbon Dioxide. *Compr Physiol*. 2019 Jun 12;9(3):1101-1154. doi: 10.1002/cphy.c180021.
3. **Boedtkjer E.** Acid – base regulation and sensing: Accelerators and brakes in metabolic regulation of cerebrovascular tone. *J Cereb Blood Flow Metab* 38: 588-602, 2017.
4. **Wan J, Ristenpart W.D., Stone HA.** Dynamics of shear-induced ATP release from red blood cells. *Proc Natl Acad Sci* 105: 16432-16437, 2008.
5. **Bergfeld G.R., Forrester T.** Release of ATP from human erythrocytes in response to a brief period of hypoxia and hypercapnia. *Cardiovasc Res* 26: 40-47, 1992.
6. **Ellsworth M.L., Forrester T, Ellis CG, Dietrich H.H.** The erythrocyte as a regulator of vascular tone. *Am J Physiol* 269: H2155-H2161, 1995.
7. **Modin A, Bjerne H, Herulf M, Alving K, Weitzberg E, Lundberg J.O.N.** Nitrite-derived nitric oxide: A possible mediator of “acidic-metabolic” vasodilation. *Acta Physiol Scand* 171: 9-16, 2001.
8. **Zweier J.L., Wang P, Samouilov A, Kuppusamy P.** Enzyme-independent formation of nitric oxide in biological tissues. *Nat Med* 1: 804-809, 1995.
9. **Sprague R.S., Ellsworth M.L., Stephenson A.H., Lonigro A.J.** ATP: The red blood cell link to NO and local control of the pulmonary circulation. *Am J Physiol* 271: H2717-H2722, 1996.
10. **Dimmeler S, Assmus B, Hermann C, Haendeler J, Zeiher A.M.** Fluid shear stress stimulates phosphorylation of Akt in human endothelial cells: Involvement in suppression of apoptosis. *Circ Res* 83: 334-341, 1998.
11. **Dimmeler S, Fleming I, Fisslthaler B, Hermann C, Busse R, Zeiher A.M.** Activation of nitric oxide synthase in endothelial cells by Akt-dependent phosphorylation. *Nature* 399: 601-605, 1999.
12. **Fulton D, Gratton J, McCabe TJ, Fontana J, Fujio Y, Walsh K, Franke TF, Papapetropoulos A, Sessa W.C.** Regulation of endothelium-derived nitric oxide production by the protein kinase Akt. *Nature* 399: 597-601, 1999.
13. **Howarth C, Sutherland B.A, Choi H.B, Martin C, Lind B.L, Khenouf L, LeDuc J.M, Pakan J.M.P, Ko R.W.Y, Ellis-Davies G, Lauritzen M, Sibson N.R, Buchan A.M, MacVicar B.A.** A critical role for Astrocytes in hypercapnic vasodilation in brain. *J Neurosci* 37: 2403-2414, 2017.
14. **Fleming I, Rueben A, Fisslthaler B, Schrodt S, Sander A, Haendeler J, Falck J.R, Morisseau C, Hammock B.D, Busse R, Entry C.C.** Epoxyeicosatrienoic acids regulate Trp channel – dependent Ca<sup>2+</sup> signaling and hyperpolarization in endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 27: 2612-2618, 2007
15. **Gebremedhin D, Ma Y.H, Falck JR, Roman R.J, VanRollins M, Harder D.R.** Mechanism of action of cerebral epoxyeicosatrienoic acids on cerebral arterial smooth muscle. *Am J Physiol* 263: H519-H525, 1992.
16. **Dulla C.G, Dobelis P, Pearson T, Frenguelli B.G, Staley K.J, Masino S.A.** Adenosine and ATP link PCO<sub>2</sub> to cortical excitability via pH. *Neuron* 48: 1011-1023, 2005.
17. **Phillis J.W, O'Regan M.H.** Effects of adenosine receptor antagonists on pial arteriolar dilation during carbon dioxide inhalation. *Eur J Pharmacol* 476: 211-219, 2003.

- 18. Davis R.J, Murdoch C.E, AliM, Purbrick S, Ravid R, Baxter G.S, Tilford N, Sheldrick R.L.G, Clark K.L, Coleman R.A.** EP4 prostanoid receptormediated vasodilatation of human middle cerebral arteries. *Br J Pharmacol* 141: 580-558, 2004.
- 19. Narumiya S, Sugimoto Y, Ushikubi F,** Conclusions VI. Prostanoid receptors: Structures, properties, and functions. 79: 1193-1226, 1999.
- 20. Song Y, Simard M.** Beta-Adrenoceptor stimulation activates large Conductance  $Ca^{2+}$ -activated  $K^+$  channels in smooth muscle cells from basilar artery of guinea pig. *Pflugers Arch* 430: 984-993, 1995.
- 21. Arnold W.P, Mittal CK, Katsuki S, Murad F.** Nitric oxide activates guanylate cyclase and increases guanosine 3':5'-cyclic monophosphate levels in various tissue preparations. *Proc Natl Acad Sci* 74: 3203-3207, 1977.
- 22. Miki N, Kawabe Y, Kuriyama K.** Activation of cerebral guanylate cyclase by nitric oxide. *Biochem Biophys Res Commun* 75: 851-856, 1977.
- 23. Iadecola C, Zhang F.** Permissive and obligatory responses of NO in cerebrovascular responses to hypercapnia and acetylcholine. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 271: R990-R1001, 1996.
- 24. Okamoto H, Hudetz A.G, Roman R.J, Bosnjak Z.J, Kampine J.P.** Neuronal NOS-derived NO plays permissive role in cerebral blood flow response to hypercapnia. *Am J Physiol* 272: H559-H566, 1997.
- 25. Wang Q, Pelligrino D.A., Baughman V.L., Koenig H.M., Albrecht R.F.** The role of neuronal nitric oxide synthase in regulation of cerebral blood flow in normocapnia and hypercapnia in rats. *J Cereb Blood Flow Metab* 15: 774-778, 1995.
- 26. Rapoport R.M, Draznin M.B, Murad F.** Endothelium-dependent relaxation in rat aorta may be mediated through cyclic GMP-dependent protein phosphorylation. *Nature* 306: 174-176, 1983.
- 27. Rapoport R.M, Murad F.** Agonist-induced endothelium-dependent relaxation in rat thoracic aorta may be mediated through cGMP. *Circ Res* 52: 352-357, 1983
- 28. Bolotina V.M, Najibi S, Palacino J.J, Pagano P.J, Cohen R.A.** Nitric oxide directly activates calcium-dependent potassium channels in vascular smooth muscle. *Nature* 368: 850-853, 1994.
- 29. Archer S.L, Huang J.M.C, Hampl V, Nelson D.P, Shultz P.J, Weir E.K.** Nitric oxide and cGMP cause vasorelaxation by activation of a charybdotoxin-sensitive- $K^+$ -channel by cGMP-dependent protein kinase. *Proc Natl Acad Sci* 91: 7583-7587, 1994.
- 30. Chai Y, Zhang D.M, Lin Y.F.** Activation of cGMP-dependent protein kinase stimulates cardiac ATP-sensitive potassium channels via a ROS/calmodulin/CaMKII signaling cascade. *PLoS One* 6: e18191, 2011.
- 31. Han J, Kim N, Kim E, Ho W-K.K, Earm Y.E.** Modulation of ATP sensitive potassium channels by cGMP-dependent protein kinase in rabbit ventricular myocytes. *J Biol Chem* 276: 22140-22147, 2001.
- 32. Adelstein R, Conti M.A, Adelstein S, Conti M.A, Hathaway D.R.** Phosphorylation of smooth muscle myosin light chain kinase by the catalytic subunit of adenosine 3':5'-monophosphate-dependent protein kinase. *J Biol Chem* 253: 8347-8350, 1978.
- 33. Kerrick W.G, Hoar P.E.** Inhibition of smooth muscle tension by cyclic AMP-dependent protein kinase. *Nature* 292: 253-255, 1981.
- 34. Kakkar R, Raju RVS, Sharma RK.** Calmodulin-dependent cyclic nucleotide phosphodiesterase (PDE1). *Cell Mol Life Sci* 55: 1164-1186, 1999.
- 35. Sharma RK.** Signal transduction: Regulation of cAMP concentration in cardiac muscle by calmodulin-dependent cyclic nucleotide phosphodiesterase. *Mol Cell Biochem* 149: 241-247, 1995.
- 36. Pelligrino DA, Wang Q.** Cyclic nucleotide

crosstalk and the regulation of cerebral vasodilation. *Prog Neurobiol* 56: 1-18, 1998.

**37. Degerman E, Belfrage P, Manganiello VC.** Regulation of cGMP-inhibited phosphodiesterase (PDE3). *J Biol Chem* 272: 6823-6827, 1997.

**38. Willette RN, Shiloh AO, Sauermelech CF, Sulpizio A, Michell MP, Cieslinski LB, Torphy TJ, Ohlstein EH.** Identification, characterization, and functional role of phosphodiesterase type IV in cerebral vessels: Effects of selective phosphodiesterase inhibitors. *J Cereb Blood Flow Metab* 17: 210-219, 1997.

**39. Irikura K, Maynard KI, Lee WS, Moskowitz MA.** L-NNA decreases cortical hyperemia and brain cGMP levels following CO<sub>2</sub> inhalation in Sprague-Dawley rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 267: H837-H843, 1994.

**40. Parfenova H, Shibata M, Zuckerman S, Mirro R, Leffler CW.** Cyclic nucleotides and cerebrovascular tone in newborn pigs. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 265: H1972-H1982, 1993.

**41. Raichle ME, Plum F.** Hyperventilation and cerebral blood flow. *Stroke* (1972) 3:566-75. doi:10.1161/01.STR.3.5.566

**42. Heffner JE, Sahn SA.** Controlled hyperventilation in patients with intracranial hypertension. Application and management. *Arch Intern Med* (1983) 143:765-9. doi:10.1001/archinte.1983.00350040155022

**43. Brian JE.** Carbon dioxide and the cerebral circulation. *Anesthesiology* (1998) 88:365-86. doi:10.1097/00000542-199805000-00029

**44. Stochetti N, Maas AI, Chieragato A, van der Plas AA.** Hyperventilation in head injury. *Chest* (2005) 127:1812-27. doi:10.1378/chest.127.5.1812

**45. Curley G, Kavanagh BP, Laffey JG.** Hypocapnia and the injured brain: more harm than benefit. *Crit Care Med* (2010) 38:1348-59. doi:10.1097/CCM.0b013e3181d8cf2b

**46. Cold GE.** Cerebral blood flow in acute head injury. The regulation of cerebral blood flow and metabolism during the acute phase of head injury, and its significance for therapy. *Acta Neurochir Suppl (Wien)* (1990) 49:1-64.

**47. Harper AM, Glass HI.** Effect of alterations in the arterial carbon dioxide tension on the blood flow through the cerebral cortex at normal and low arterial blood pressures. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* (1965) 28:449-52. doi:10.1136/jnnp.28.5.449

**48. Ingvar DH, Cronqvist S, Ekberg R, Risberg J, Hoedt-Rasmussen K.** Normal values of regional cerebral blood flow in man, including flow and weight estimated of gray and white matter. *Acta Neurol Scand Suppl* (1965) 14:72.

**49. Ito H, Yokoyama I, Lida H, Kinoshita T, Hatazawa J, Shimosegawa E, et al.** Regional differences in cerebral vascular response to PaCO<sub>2</sub> changes in humans measured by positron emission tomography. *J Cereb Blood Flow Metab* (2000) 20:1264-70. doi:10.1097/00004647-200008000-00011

**50. Bouma GJ, Muizelaar JP.** Cerebral blood flow, cerebral blood volume, and cerebrovascular reactivity after severe head injury. *J Neurotrauma* (1992) 9(Suppl 1):S333-48.

**51. Bouma GJ, Muizelaar JP, Stringer WA, Choi SC, Fatouros P, Young HF.** Ultra-early evaluation of regional cerebral blood flow in severely head-injured patients using xenon-enhanced computerized tomography. *J Neurosurg* (1992) 77:360-8. doi:10.3171/jns.1992.77.3.0360

**52. McLaughlin MR, Marion DW.** Cerebral blood flow and vasoresponsivity within and around cerebral contusions. *J Neurosurg* (1996) 85:871-6. doi:10.3171/jns.1996.85.5.0871

**53. Marion DW, Firlik A, McLaughlin MR.** Hyperventilation therapy for severe traumatic brain injury. *New Horiz* (1995) 3:439-47.

**54. Ainslie PN, Poulin MJ.** Ventilatory, cerebrovascular, and cardiovascular

interactions in acute hypoxia: Regulation by carbon dioxide. *J Appl Physiol* 97: 149-159, 2004.

**55. Mardimae A, Balaban DY, Machina MA, Battisti-Charbonney A, Han JS, Katznelson R, Minkovich LL, Fedorko L, Murphy PM, Wasowicz M, Naughton F, Meineri M, Fisher JA, Duffin J.** The interaction of carbon dioxide and hypoxia in the control of cerebral blood flow. *Pflugers Arch* 464: 345-351, 2012.

**56. Ainslie PN, Burgess KR.** Cardiorespiratory and cerebrovascular responses to hyperoxic and hypoxic rebreathing: Effects of acclimatization to high altitude. *Respir Physiol Neurobiol* 161: 201-209, 2008.

**57. Poulin MJ, Liang PJ, Robbins PA.** Dynamics of the cerebral blood flow response to step changes in end-tidal PCO<sub>2</sub> and PO<sub>2</sub> in humans. *J Appl Physiol* (1985) 81: 1084-1095, 1996.

**58. Harper AM, Glass HI.** Effect of alterations in the arterial carbon dioxide tension on the blood flow through the cerebral cortex at normal and low arterial blood pressures. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 28: 449-452,

**59. Iwabuchi T, Kutsuzawa T, Ikeda K, Nakamura T.** Effects of blood gases on the pressure-flow relationships in canine cerebral circulation. *Stroke* 4: 65-72, 1973.

**60. Ainslie PN, Ashmead JC, Ide K, Morgan BJ, Poulin MJ.** Differential responses to CO<sub>2</sub> and sympathetic stimulation in the cerebral and femoral circulations in humans. *J Physiol* 566: 613-624, 2005.

**61. Regan RE, Fisher JA, Duffin J.** Factors affecting the determination of cerebrovascular reactivity. *Brain Behav* 4: 775-788, 2014.

**62. Willie CK, Macleod DB, Shaw AD, Smith KJ, Tzeng YC, Eves ND, Ikeda K, Graham J, Lewis NC, Day TA, Ainslie PN.** Regional brain blood flow during acute changes in arterial blood gases. *J Physiol* 59014: 3261-3275, 2012.

**63. Peebles KC, Ball OG, MacRae BA, Horsman HM, Tzeng YC.** Sympathetic regulation of the human cerebrovascular response to carbon dioxide. *J Appl Physiol* 113: 700-706, 2012.

**64. Przybyłowski T, Bangash M-F, Reichmuth K, Morgan BJ, Skatrud JB, Dempsey JA.** Mechanisms of the cerebrovascular response to apnoea in humans. *J Physiol* 548: 323-332, 2003.

**65. Madsen PL, Holm S, Vorstrup S, Friberg L, Lassen NA, Wildschjodtz G.** Human regional cerebral blood flow during rapid-eye-movement sleep. *J Cereb Blood Flow Metab* 11: 502-507, 1991.

**66. Madsen PL, Schmidt JF, Wildschjodtz G, Friberg L, Holm S, Vorstrup S, Lassen NA.** Cerebral O<sub>2</sub> metabolism and cerebral blood flow in humans during deep and rapid-eye-movement sleep. *J Appl Physiol* 70: 2597-2601, 1991.

**67. Rasmussen P, Stie AH, Nielsen AB, Nybo AL.** Enhanced cerebral CO<sub>2</sub> reactivity during strenuous exercise in man. *Eur J Appl Physiol* 96: 299-304, 2006.

**68. Murrell CJ, Cotter JD, Thomas KN, Lucas SJE, Williams MJA, Ainslie PN.** Cerebral blood flow and cerebrovascular reactivity at rest and during sub-maximal exercise: Effect of age and 12-week exercise training. *Age (Omaha)* 35: 905-920, 2013.

**69. Ogoh S, Hayashi N, Inagaki M, Ainslie PN, Miyamoto T.** Interaction between the ventilatory and cerebrovascular responses to hypo- and hypercapnia at rest and during exercise. *J Physiol* 586: 4327-4338, 2008.

**70. Florian M, Lu Y, Angle M, Magder S.** Estrogen induced changes in Akt-dependent activation of endothelial nitric oxide synthase and vasodilation. *Steroids* 69: 637-645, 2004.

**71. Hisamoto K, Ohmichi M, Kurachi H, Hayakawa J, Kanda Y, Nishio Y, Adachi K, Tasaka K, Miyoshi E, Fujiwara N, Taniguchi N, Murata Y.** Estrogen induces the Akt-dependent activation of endothelial nitric-oxide synthase in vascular endothelial cells. *J Biol Chem* 276: 3459-3467, 2001.

- 72. Ospina JA, Duckles SP, Krause DN.** 17 $\beta$ -Estradiol decreases vascular tone in cerebral arteries by shifting COX-dependent vasoconstriction to vasodilation. *Am J Physiol Hear Circ Physiol* 285: H241-H250, 2003.
- 73. Bakker SLM, de Leeuw FE, den Heijer T, Koudstaal PJ, Hofman A, Breteler MMB.** Cerebral haemodynamics in the elderly: The Rotterdam Study. *Neuroepidemiology* 23: 178-184, 2004
- 74. Kastrup A, Dichgans J, Niemeier M, Schabet M.** Changes of cerebrovascular CO<sub>2</sub> reactivity during normal aging. *Stroke* 29: 1311-1314, 1998.75. Last D, Alsop DC, Abduljalil AM, Marquis RP, De Bazelaire C, Hu K, Cavallerano J, Novak V. Global and regional effects of type 2 diabetes on brain tissue volumes and cerebral vasoreactivity. *Diabetes Care* 30: 1193-1199, 2007.
- 76. Novak V, Last D, Alsop D, Abduljalil A, Hu K, Lepicovsky L, Cavallerano J, Lipsitz LA.** Cerebral blood flow velocity and periventricular white matter hyperintensities in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 29: 1529-1534, 2006.
- 77. Kuwabara Y, Ichrra Y, Sasaki M, Yoshida T, Fukumura T.** Cerebral blood flow and vascular response to hypercapnia in hypertensive patients with leukoaraiosis. *Ann Nucl Med* 10: 293-298, 1996.
- 78. Wolters FJ, Zonneveld HI, Hofman A, van der Lugt A, Koudstaal PJ, VernooijMW, IkramMA.** Cerebral perfusion and the risk of dementia: A population-based study. *Circulation* 136: 719-728, 2017.
- 79. Vicenzini E, Chiara M, Marta R, Francesco A.** Cerebrovascular reactivity in degenerative and vascular dementia: A transcranial Doppler study. *Eur Neurol* 58: 84-89, 2007.
- 80. Allan PD, Faulkner J, Donnell TO, Lanford J, Wong L, Saleem S, Woolley B, Lambrick D, Stoner L, Tzeng Y.** Hemodynamic variability and cerebrovascular control after transient cerebral ischemia. *Physiol Rep* 3: e12602, 2015.
- 81. Meng L. et Gelb A.W.** Regulation of cerebral autoregulation by carbon dioxide. *Anesthesiology*. 2015 Jan;122(1):196-205. doi: 10.1097/ALN.0000000000000506.
- 82. Ainslie PN, Subudhi AW.** Cerebral blood flow at high altitude. *High Alt Med Biol* 15: 133-140, 2014.
- 83. Hoiland RL, Howe CA, Coombs GB, Ainslie PN.** Ventilatory and cerebrovascular regulation and integration at high-altitude. *Clin Auton Res* 28: 423-435, 2018.

## IV-19 Гипервентиляция как лечебная опция при внутричерепной гипертензии

**Кратко:** При проведении ИВЛ в режиме гипервентиляции напряжение  $\text{CO}_2$  ( $\text{PCO}_2$ ) в крови снижается и развивается вазоконстрикция. В результате уменьшается интракраниальный внутрисудистый объём крови, что приводит к снижению внутричерепного давления (ВЧД). Важно учитывать, что при этом уменьшается мозговой кровоток и возникает риск вторичных ишемических повреждений мозга. Эффективное снижение ВЧД на фоне гипервентиляции продолжается в среднем не более 3–4 часов.

- **Гипервентиляция позволяет эффективно снижать ВЧД**
- **Снижение ВЧД на фоне гипервентиляции продолжается в среднем не более 3–4 часов**
- **На фоне снижения ВЧД при гипервентиляции, снижается и мозговой кровоток.**

*Сокращения:* ИОК – интракраниальный (внутрисудистый) объём крови;  $\text{CO}_2$  – углекислый газ;  $\text{PCO}_2$  – напряжение углекислого газа;  $\text{PvO}_2$  – напряжение кислорода в венозной крови; ВЧД – внутричерепное давление; ВЧГ – внутричерепная гипертензия; ГВ – гипервентиляция;  $\text{PaO}_2$  – напряжение кислорода в артериальной крови;  $\text{Pti}(\text{br})\text{O}_2$  – напряжение кислорода в ткани мозга;  $\text{SvjO}_2$  – сатурация гемоглобина  $\text{O}_2$  в луковиче яремной вены;  $\text{ETCO}_2$  – напряжение  $\text{CO}_2$  в конце выдоха в выдыхаемом воздухе;  $\text{AVDO}_2$  – артерио-венозная разница по  $\text{O}_2$ ;  $\text{CMRO}_2$  – скорость метаболизма мозга по кислороду; ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография; ОЕФ – экстракция кислорода (при ПЭТ-исследовании); тЧМТ – тяжёлая черепно-мозговая травма.

**Подробно:** В практической работе термины «гипервентиляция» и «гипокапния» часто используются как синонимы. Это связано с тем, что гипервентиляцию проводят для достижения гипокапнии (снижения парциального напряжения  $\text{CO}_2$  ( $\text{PCO}_2$ ) в крови). Поскольку основной механизм элиминации  $\text{CO}_2$  из организма –



это газообмен в легких, увеличение объёма минутной вентиляции приводит к более интенсивному удалению углекислого газа и снижению  $PCO_2$  в крови.

Гипервентиляция (ГВ) приравнивается гипокапнии и, по мнению N. Stocchetti et al (2004), гипервентиляцией можно считать «индукцию и/или поддержание уровня  $PaCO_2$  в крови ниже нормального уровня» [2].

Выделяют три уровня гипервентиляции на основании выраженности гипокапнии ( $PaCO_2$ ).

- Поверхностная (легкая) – 30–34 mmHg
- Средняя – 26–29 mmHg
- Глубокая – менее 25 mmHg.

Условно можно разделить гипервентиляцию по продолжительности на краткосрочную и длительную. К первому варианту следует отнести гипервентиляцию продолжительностью от нескольких минут до 1–3 часов, так как по данным ранних исследований на здоровых добровольцах известно, что через 3–4 часа  $CO_2$  реактивность мозговых сосудов утрачивается. Соответственно, длительной можно с оговоркой называть гипервентиляцию свыше 4 часов.

Всегда следует вносить поправку на температуру крови и высоту над уровнем моря. Нормальные значения  $PaCO_2$  в артериальной крови при нормальной температуре тела и при атмосферном давлении 760 mmHg, соответствуют 35–45 mmHg [3; 4].

Атмосферное давление отражается на значении  $PaCO_2$  в крови, чем ниже давление, тем ниже напряжение  $PaCO_2$ . Например, в горных районах Перу, где люди живут на высоте 3,350 м над уровнем моря, при атмосферном давлении 530 mmHg,  $PaCO_2$  составляет лишь 30.6 mmHg.

Если температура тела снижается, растворимость  $CO_2$  увеличивается и, следовательно,  $PaCO_2$  уменьшается [3; 5]. Уровень  $PaCO_2$  уменьшается на 4,5% для каждого градуса снижения температуры. Противоположное происходит при повышении температуры [5] (Таблица).

Температура (°C)	pH	PaCO <sub>2</sub> (mmHg)
40	7.36	46.2
39	7.37	44.1
38	7.39	42
37	7.40	40
36	7.41	38.1
35	7.43	36.3
34	7.44	34.6
33	7.46	33
32	7.47	31.4
31	7.49	29.9
30	7.5	28.5

### **Длительность гипокапнии и ответ систем ауторегуляции**

Реакция церебральных артериол на CO<sub>2</sub> зависит от периваскулярных изменений pH [6]. Когда ГВ вызывает респираторный алкалоз, включаются буферные механизмы, направленные на нормализацию изменений, во внеклеточном пространстве и в ликворе [2; 7]. В течение этого времени происходит быстрый отток из клеток ионов водорода (H<sup>+</sup>), которые связываются с бикарбонатом (HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>) и образуют угольную кислоту (H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>), которая диссоциирует на воду (H<sub>2</sub>O) и CO<sub>2</sub> [2; 7]. В то же время внеклеточный бикарбонат заменяется хлоридом из внутриклеточного пространства [2; 7]. Более медленный, но более эффективный механизм – это удаление бикарбоната почками, одновременно со стимуляцией секреции H<sup>+</sup> [2; 7]. Эти реакции начинаются через несколько минут после возникновения респираторного алкалоза и сохраняются в течение нескольких часов или даже дней, позволяя нормализовать pH через 6 ч после начала гипокапнии [2; 7]. Клинические исследования показали быстрое снижение МК на 40%, когда уровни PaCO<sub>2</sub> составляют 20 mmHg, но после 4 часов ГВ, МК начинает нормализоваться [8]. Уровни CO<sub>2</sub> после ГВ-терапии также требуют времени для нормализации; если PaCO<sub>2</sub> быстро возвращается к исходным значениям, периваскулярный pH (нормализуемый буферными системами) будет уменьшаться,

вызывая местный ацидоз, вазодилатацию и увеличение МК и ВЧД [7; 9] «эффект отдачи».

**Влияние длительной гипервентиляции на внеклеточный pH мозга, парциальное давление углекислого газа ( $PCO_2$ ) и концентрацию бикарбоната.** Рисунок IV-19 (1) сделан на основе публикации Brian J.E. Jr. [10]. Эти значения являются составными из доступных в литературе [8; 10; 12].

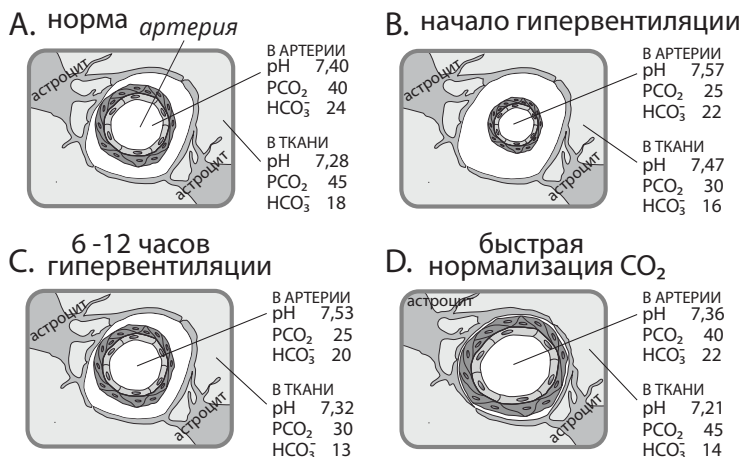


Рис. IV-19 (1)

(A) В нормальных условиях  $PCO_2$  в головном мозге немного выше, а pH и бикарбонат немного ниже артериальных значений.

(B) Когда начинается острая гипервентиляция, респираторный алкалоз приводит к сужению сосудов головного мозга, уменьшению мозгового кровотока (МК), интракраниального (внутрисосудистого) объема крови (ИОК) и внутричерепного давления (ВЧД).

(C) Через 6–12 ч после продолжительной гипокпапии внеклеточный уровень pH в головном мозге восстанавливается почти до исходного уровня из-за снижения уровня бикарбоната. В этот момент тонус сосудов головного мозга восстановился до исходного уровня, что восстанавливает МК и ИОК до исходного уровня. ВЧД может не увеличиться, если во время гипервентиляции произошли другие компенсационные изменения.

(D) Если гипервентиляция резко прекращена, отмечается внеклеточный ацидоз мозга, вызванный как повышением парциального давления углекислого газа, так и снижением бикарбоната, что приводит к расширению сосудов головного мозга и увеличению МК, ИОК и ВЧД.

## Гипервентиляция и мозговой кровоток

CO<sub>2</sub>-реактивность – это способность церебральных артерий и артериол расширяться или сокращаться в ответ на изменения парциального давления артериального CO<sub>2</sub>. Расширение происходит, когда парциальное давление артериального CO<sub>2</sub> увеличивается (PaCO<sub>2</sub> > 44 mmHg, гиперкапния). Если уровень PaCO<sub>2</sub> снижается (PaCO<sub>2</sub> < 35 mmHg, гипокапния), сосуды сужаются [2; 7; 10; 12; 13]. Однако эта сосудистая реакция проявляется только в диапазоне PaCO<sub>2</sub> 20–60 mmHg [14]. Диаметр сосудов не изменится, если уровень PaCO<sub>2</sub> выйдет за границы этого диапазона. График CO<sub>2</sub>-реактивности представлен (рис. IV-19 (2)) [13; 15].

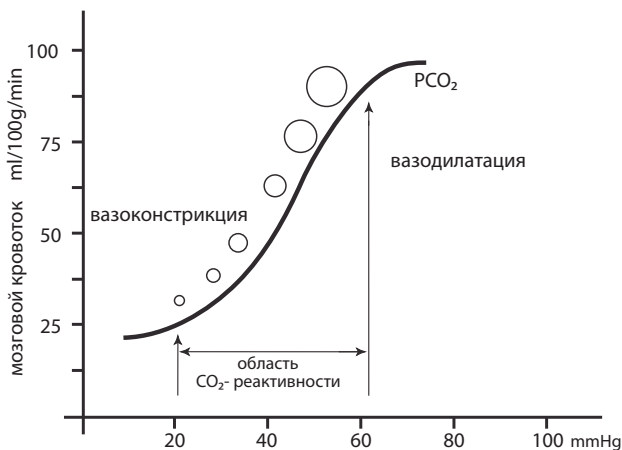


Рис. IV-19 (1)

Изменения диаметра сосуда, вызванные гипокапнией, по сравнению с изменениями, вызванными гиперкапнией, не пропорциональны [10]. Если PaCO<sub>2</sub> увеличивается до 80 mmHg, расширение сосудов увеличит МК на 100–200%, вызывая выброс катехоламинов и повышение метаболической активности. При нарастании гипокапнии, на каждый миллиметр снижения PaCO<sub>2</sub>, МК уменьшается на 3%. Таким образом, при снижении PaCO<sub>2</sub> до 20–25 mmHg наблюдается уменьшение МК на 40–50% по отношению к норме [10; 14]. Эндотелий сосудов реагирует на изменения pH, происходящие в периваскулярном пространстве, высвобождая медиаторы, которые регулируют тонус гладкой

мускулатуры сосудов [6, 10]. Эти вазоактивные факторы включают оксид азота, простагландины, циклические нуклеотиды, калий и кальций [10]. Церебральный кровоток меняется в зависимости от скорости метаболизма и активности каждого участка мозга [16].  $\text{CO}_2$ -реактивность также различается в зависимости от местоположения и повреждений мозга [17]. При тЧМТ, особенно в течение первых нескольких часов,  $\text{CO}_2$ -реактивность усиливается, особенно в областях, прилегающих к ушибам или субдуральным гематомам [18–21]. По этим причинам гипервентиляция и гипокапния опасны, так как могут приводить к формированию вторичных ишемических повреждений мозга [7].

### **Интракраниальный (внутрисосудистый) объём крови**

У взрослых людей в норме интракраниальный объём крови (ИОК) составляет 3–4 мл на 100 г мозговой ткани [10]. Изменения диаметра мозговых сосудов могут менять общий ИОК, однако 70% общего объема крови в мозге находится в венозной системе [22; 23]. Вены и капилляры не реагируют на колебания  $\text{PaCO}_2$ , поэтому изменения ИОК при гиперкапнии или гипокапнии связаны только с изменениями объема артериальной крови [22; 23]. Гипервентиляция снижает ИОК приблизительно на 0,049 мл/100 г на каждый mmHg снижения  $\text{PCO}_2$  [10]. Поскольку только 30% общего ИОК находится в артериях и только пиальные сосуды реагируют на изменения в  $\text{PaCO}_2$ , то снижение МК на 30%, вызванное гипокапнией, приведет к снижению ИОК только на 7% [24]. Таким образом, выраженное снижение  $\text{PCO}_2$  прежде всего приводит к значительному снижению МК, и в меньшей степени влияет на соответствующие ИОК и ВЧД [24]. При артериальной гипотонии снижение ИОК в ответ на гипокапнию менее выражено, чем при нормальном АД [10].

### **Гипервентиляция и внутричерепное давление**

Гиперкапния вызывает вазодилатацию, что приводит к увеличению интракраниального объёма крови (ИОК) и увеличению ВЧД. Гипервентиляция приводит к гипокапнии, вызывает вазоконстрикцию артерий и артериол головного мозга, таким образом уменьшает ВЧД [2; 4; 7]. При этом меняется амплитуда и форма пульсовой волны ВЧД, снижается компонент  $P_2$  (приливная

волна) [25]. Важно, что в соответствии с доктриной Монро-Келли, изменения в ИОК будут приводить к значимым изменениям ВЧД только после того, как резервы компенсаторных пространств уже исчерпаны [2; 4; 7]. То есть, когда ликворные пространства и сжимаемые венозные коллекторы уже компримированы за счёт отека мозга и/или дополнительного патологического объёма (гематомы). В том случае, если резервы компенсаторных пространств сохранены и ВЧД нормальное, гипервентиляция никак не отразится на ВЧД и абсолютно не показана.

### **Гипокапния и метаболизм мозга**

Гипокапния повышает метаболическую активность мозга. Увеличивается выделение возбуждающих аминокислот (N-метил-d-аспартат и глутамат), повышается возбудимость нейронов, потребление глюкозы и скорость метаболизма  $O_2$  ( $CMRO_2$ ) [4; 7]. Гипокапния усиливает и пролонгирует судорожную активность [4; 7].

### **Церебральная оксигенация и гипервентиляция.**

Гипоксия – это дефицит кислорода в ткани или органе [26; 27]. Гипоксия мозга может быть локальной или глобальной, но оба варианта выявляются с помощью прикроватного церебрального мониторинга, который измеряет либо тканевое напряжение  $O_2$  ( $Pti(br)O_2$ ), либо сатурацию  $O_2$  в луковице яремной вены ( $SvjO_2$ ) [79]. Существует четыре механизма, по которым гипокапния может вызывать или способствовать тканевой гипоксии [26; 27] :

- Вазоконстрикция, вызванная гипокапнией, вызывает снижение МК, что приводит к «ишемической гипоксии» [2; 4; 7; 10; 13].
- Снижение концентрации углекислого газа может нарушить газообмен в легких, вызывая «гипоксемическую гипоксию» [2; 7].
- Кривая диссоциации гемоглобина смещается влево на фоне гипокапнии, увеличивается сродство гемоглобина к  $O_2$  и затрудняется высвобождение  $O_2$  [2; 7] «гипоксия с высоким сродством».
- Повышенная возбудимость нейронов, вызванная гипокапнией, увеличивают метаболические потребности, что приводит к гипоксии [4; 7].

Уровень  $PaCO_2$  коррелирует с показателями глобальной ( $SvjO_2$ ) и региональной ( $Pti(br)O_2$ ) оксигенации. ГВ снижает ВЧД,

но одновременно происходит снижение значений  $Sv_jO_2$  [28–30]. При анализе влияния уровней  $ETCO_2$  на МК и  $Pti(br)O_2$  была обнаружена прямая корреляция между этими переменными, особенно в диапазоне  $ETCO_2$  от 20 до 60 mmHg [31]. Чем интенсивнее ГВ и ниже  $ETCO_2$ , тем выше вероятность выявления гипоксии мозга с помощью мониторинга  $Pti(br)O_2$  [32]. Гипокапния является одним из факторов вторичного ишемического повреждения мозга [33]. Влияние ГВ на оксигенацию мозга увеличивается с течением времени, наибольшее влияние, примерно через 5 дней после травмы [34; 35]. Нарушение оксигенации связано с неблагоприятными исходами [35; 37]. При тЧМТ гипервентиляция, приводящая к снижению  $Pti(br)O_2$  является независимым предиктором смертности и неблагоприятных исходов [35–38].

### **Системные эффекты гипокапнии**

Гипокапния влияет на все системы органов [2; 4; 7]. При проведении гипервентиляции нужно учитывать состояние респираторной системы пациента [2; 7; 39; 40]. Пациенты с ЧМТ могут иметь разные повреждения легких и нуждаться в протективной ИВЛ с уменьшением дыхательного объема и высоким положительным давлением в конце выдоха (ПДКВ) [2; 7; 39; 40]. Гипервентиляция достигается за счёт увеличения частоты дыханий и/или дыхательного объема. Увеличение дыхательного объема противоречит концепции «протективной ИВЛ» [2; 7; 39–41].

Гипокапния уменьшает перфузию почек, желудочно-кишечного тракта, кожи и тканей скелетных мышц, а также вызывает увеличение адгезии и агрегации тромбоцитов [2; 4; 7]. Низкие уровни  $PaCO_2$  вызывают бронхоконстрикцию, ослабляют гипоксическую легочную вазоконстрикцию, ингибируют выработку сурфактанта и увеличивают проницаемость альвеоло-капиллярной мембраны и верхних дыхательных путей [4; 7]. При гипокапнии могут возникать нарушения газообмена и повыситься восприимчивость к инфекциям. Могут формироваться ателектазы, снижение комплайенса легких, нарушения защитных механизмов легких, нарушения вентиляционно-перфузионных отношений и увеличение легочного шунта [4; 7]. Респираторный алкалоз

усложняет оксигенацию тканей, сдвигая кривую диссоциации гемоглобина влево [2; 7].

Вазоконстрикция, вызванная гипокапнией, увеличивает риск возникновения спазма коронарных артерий. Увеличивается риск развития ишемии миокарда. Гипервентиляция плохо переносится пациентами с сердечными заболеваниями [2; 4; 7]. Гипокапния способствует реперфузионному повреждению и развитию аритмий, в частности мерцательной аритмии [7].

### Гипокапния и нейротоксичность

Низкие уровни  $\text{PaCO}_2$  вызывают нейротоксические эффекты, вызывая выброс цитотоксических возбуждающих аминокислот, повышая уровень дофамина в базальных ганглиях и способствуя включению холина в фосфолипиды клеточных мембран [42–44].

### Гипервентиляция в свете клинического опыта и доказательной медицины

Непосредственная близость к областям ушибов увеличивает вероятность возникновения ишемии в этих регионах (рис IV-19 (3) Менон из [83]) [20; 22; 62].

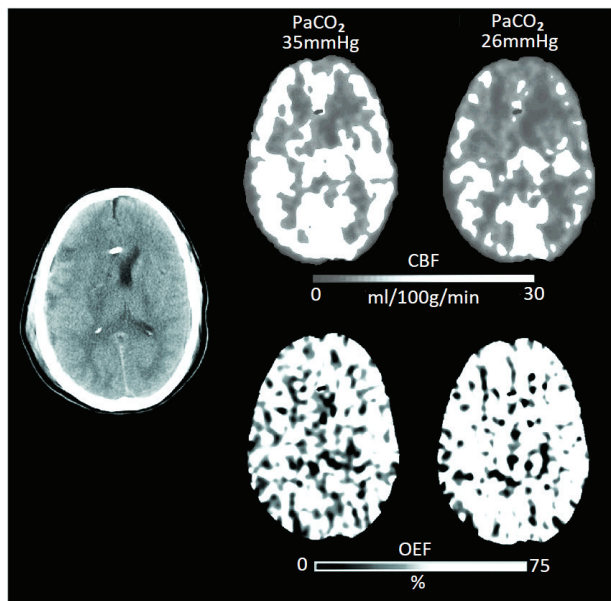


Рис. IV-19 (3)



Оценка эффективности гипервентиляции с помощью позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ). КТ-снимок (слева) демонстрирует тонкую субдуральную гематому справа с ушибом головного мозга, отеком полушария со сдавлением правого бокового желудочка и смещением средней линии влево. Изображения мозгового кровотока (СВФ) в оттенках серого ПЭТ были получены при относительной нормокапнии (левая панель) и гипокапнии (правая панель). Воксели с СВФ <15 мл/100 г/мин (темно-серый и черный цвет). Исходно внутричерепное давление (ВЧД) составляло 21 mmHg. На фоне гипервентиляции напряжение углекислого газа (PaCO<sub>2</sub>) снизилось до 26 mmHg, а ВЧД до 17 mmHg. Но у данного пациента это привело к значительному увеличению зон гипоперфузии мозга. Изображения фракции экстракции кислорода (ОЕФ) показывают, что эффект снижения перфузии приводит к значительному увеличению ОЕФ до уровней, соответствующих церебральной ишемии [83] (из Core Topics in Neuroanaesthesia and Neurointensive Care, eds. Basil F. Matta, David K. Menon and Martin Smith. Published by Cambridge University Press. ©Cambridge University Press 2011.)

Гипервентиляция (ГВ) широко применялась как метод снижения ВЧД при ЧМТ [45–50]. Oertel et al утверждает, что ГВ рассматривалась как мощное и более эффективное средство для снижения ВЧД по сравнению с увеличением среднего артериального давления или медикаментозным снижением метаболизма мозга пропифолом [51]. Механизм, с помощью которого ГВ снижает ВЧД, заключается в сужении сосудов и уменьшении МК [2; 7; 10; 12; 13]. Когда уменьшается МК, повышается риск ишемии [2; 7; 47; 52]. Сразу после травмы МК уменьшается примерно до 40%, и, возможно, также уменьшается CMRO<sub>2</sub> [53–56]. По меньшей мере через 48 ч этот период сопровождается двумя последовательными фазами «относительной гиперемии» и вазоспазма [57]. Травмированный мозг чрезвычайно чувствителен к ишемическому повреждению [58–61]. Почти в половине всех зарегистрированных случаев тЧМТ механизм миогенной ауторегуляции (ауторегуляция по-давлению) нарушен; следовательно, МК становится «зависимым от артериального давления» [58–61].

При тЧМТ кривая ауторегуляции по-давлению может сместиться вправо, что требует повышения ЦПД для предотвращения ишемии [58–61]. Поскольку мозг нуждается в более высоком ЦПД во время острой фазы тЧМТ, рекомендуется избегать артериальной гипотонии в этом периоде.  $\text{CO}_2$ -реактивность обычно сохраняется и усиливается в начальной фазе травмы, особенно в областях, прилегающих к ушибам или субдуральным гематомам.  $\text{CO}_2$ -реактивность нарушается при крайне тяжелом состоянии пациента и коррелирует с плохими исходами [53; 62–64]. По этим причинам на данном этапе лечения ключевым моментом является поддержание МК в нормальных пределах, обеспечивая адекватное ЦПД и вязкость крови, избегая при этом опасной вазоконстрикции [52; 58–61].

### **Гипервентиляция и ишемия мозга**

Davis наблюдал замедление электроэнцефалограммы при гипервентиляции (ГВ) и объяснял это ишемией [65]. Cold оценивал региональный мозговой кровоток (МК) с использованием метода ксенон-КТ (Xe-CT) до и после ГВ в интервале между первым днем поступления и 3 неделями после тЧМТ [66]. В этом исследовании [66] среднее ВЧД составляло 19 mmHg, а уровни  $\text{PaCO}_2$  снижались с 36 до 26 mmHg. В группе с гипервентиляцией было выявлено в три раза больше олигемических областей (определяемых как МК <20 мл/100г/мин), а зоны с сильным снижением МК (<15 мл/100г/мин) увеличились с 0,1 до 3%. Была установлена корреляция между ГВ, снижением МК и неблагоприятным исходом [66]. Многочисленные клинические исследования, изучающие тЧМТ, подтвердили, что ГВ вызывает значительное снижение МК [67–69]. Но для подтверждения ишемии мозга установленный факт снижения МК считается недостаточным. В ряде публикаций [26; 27; 79] установлена связь снижения МК с подтверждением гипоксии мозга. Метаболические исследования, такие как позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ), надежно подтверждают гипоксию мозга [71]. Группа из Кембриджа провела серию исследований, в которых они проанализировали эффекты ГВ у пациентов с тЧМТ, используя ПЭТ [71–73]. Общим для всех пациентов было приведение к сни-

жению ВЧД до целевых значений [71–73]. В первом исследовании 33 пациента были обследованы в течение первой недели после травмы, а четыре – в течение первых 24 часов после поступления [71]. Пациентам снижали уровни  $\text{PaCO}_2$  с исходного уровня 36 mmHg до 29 mmHg. На фоне ГВ снижалось ВЧД и повышалось ЦПД, однако уменьшался и МК, что увеличивало распространенность зон гипоперфузии. Эти изменения не приводили к развитию глобальной ишемии мозга, поскольку  $\text{SvjO}_2$  и артерио-венозная разница по  $\text{O}_2$  ( $\text{AVDO}_2$ ) оставались в пределах нормы [71]. В следующем исследовании [72], включавшем 13 пациентов в течение того же периода после травмы, было подтверждено, что диффузные нарушения микроциркуляции приводят к гипоксии мозга. Пациентов обследовали с помощью ПЭТ, фракции экстракции  $\text{O}_2$  (OEF),  $\text{Pti}(\text{br})\text{O}_2$  и  $\text{PvO}_2$  [72]. После начала ГВ при достижении  $\text{PaCO}_2$  29 mmHg МК снижался. В зонах гипоперфузии и гипоксии ( $\text{Pti}(\text{br})\text{O}_2 < 10$  mmHg) выявлялось снижение экстракции  $\text{O}_2$  (OEF), что повышало риск ишемического повреждения [72].

Используя модифицированный метод ПЭТ [ $\text{O}_2$  (15)], Coles et al оценивали МК,  $\text{CMRO}_2$ , ИОК и OEF у 30 пациентов с тЧМТ в течение 10 дней после травмы [73]. Гипокапния ( $\text{PaCO}_2 = 29$  mmHg) вызывала уменьшение МК, увеличение зон ишемии и увеличение OEF.  $\text{CMRO}_2$  увеличился, но ответ был неоднородным. У 28% пострадавших в группе с гипервентиляцией отмечено заметное снижение  $\text{CMRO}_2$ .  $\text{CMRO}_2$  коррелировал с результатами нейрофизиологического мониторинга [73].

В другой серии пациентов с тЧМТ с нормальными значениями ВЧД, эффекты ГВ и маннита на показатели МК оценивались с помощью УЗДГ, а образцы крови для оценки метаболизма взяты из луковицы яремной вены [74]. Время проведения исследования не было указано. Авторы сообщили, что по сравнению с группой с 20% маннитом (0,5 г/кг) группа с гипервентиляцией при целевом  $\text{PaCO}_2$ , равном 32 mmHg, имела более низкие МК и  $\text{CMRO}_2$ . Потребление глюкозы ( $\text{CMRGlu}$ ) и продукция лактата ( $\text{CMRL}$ ) также увеличилось в этой группе (ГВ), что было интерпретировано авторами как показатель анаэробного гипергликолиза [74].

Используя Хе-СТ, Stringer проанализировал региональный МК у 12 человек с различной этиологией, четверо из которых были с ЧМТ [75]. ГВ проводили с различными значениями выдыхаемого  $\text{CO}_2$  ( $\text{ETCO}_2$ ), у троих пациентов  $\text{ETCO}_2$  был ниже 20 mmHg. Исследование показало снижение регионального МК. Метаболические параметры не измерялись [75].

Marion et al, используя термодиффузию и микродиализ, проанализировали маркеры регионального МК и тканевой гипоксии во внеклеточной жидкости 20 пациентов с тЧМТ до и после ГВ с целевым  $\text{PaCO}_2$  24,6 mmHg [76]. Значения ВЧД держалось в пределах нормы. Исследовались «практически здоровые участки», прилегающие к ушибам или субдуральным гематомам, в течение двух временных интервалов: через 24–36 ч и через 3–4 дня после травмы [76]. После ГВ наблюдалось повышение глутамата, лактата и отношения лактат/пируват на 10% по сравнению с базальными значениями. МК снизился в той же пропорции. Эти изменения наблюдались в обоих временных интервалах, но они чаще наблюдались на ранней стадии после ЧМТ [76]. Используя ПЭТ, Diringer [78] оценивал динамику МК, ИОК,  $\text{CMRO}_2$ , ОЕФ и  $\text{CvO}_2$  после ГВ с целевым  $\text{PaCO}_2$  30 mmHg. Исследование выполнено в среднем через 11 ч после тЧМТ. Из девяти пациентов только у пяти ВЧД было более 20 mmHg [77]. Наблюдалось снижение ИОК, МК и  $\text{CvO}_2$ . Не было явной ишемии или нарушений метаболизма, поскольку  $\text{CMRO}_2$  оставался неизменным за счет увеличения ОЕФ [77]. Два года спустя та же группа ученых использовала ту же методологию для сравнения эффектов ГВ у пациентов с наличием и отсутствием ВЧГ на 1 и 5 дни после травмы [78]. Результаты, которые они получили, и выводы, к которым они пришли, не отличались от тех, о которых сообщалось в предыдущем исследовании [77; 78].

### **Гипервентиляция и результаты лечения тЧМТ**

Два небольших исследования [35, 66] показали, что смертность и плохие функциональные результаты были связаны с гипервентиляцией (ГВ): при расширении зон с низким МК, соответствующим ишемии [66] и при снижении уровней  $\text{Pti}(\text{br})\text{O}_2$  на

фоне увеличения  $\text{CO}_2$ -реактивности через 5 дней после травмы [35]. Gordon приводит ретроспективный анализ большой серии пациентов с длительной гипервентиляцией [80]. Обследован 251 пациент с тЧМТ, 51 из которых был гипервентилирован ( $\text{PaCO}_2$  между 25 и 30 mmHg). Период ГВ варьировал от 6 до 41 дня (в среднем 10 дней). В группе ГВ была более низкая смертность (9,8% против 32,8%); однако число выживших с тяжелыми неврологическими последствиями заметно увеличилось. Процент благоприятных исходов не различался между группами [80].

Существует только одно проспективное, контролируемое и рандомизированное исследование, в котором оценивались конечные результаты пациентов с тЧМТ, получавших глубокую и длительную ГВ (5 дней) [81]. В этом исследовании оценивались три группы: пациенты, получившие нормовентиляцию ( $\text{PaCO}_2$  35 mmHg), пациенты, получившие ГВ при  $\text{PaCO}_2$  25 mmHg, и пациенты, получившие ГВ и ТНАМ (триметамин). ТНАМ действовал как буфер, предотвращая изменения pH во внеклеточной церебральной жидкости и ликворе, чтобы продлить период, в течение которого ГВ была эффективной. До рандомизации пациенты были разделены на две группы в соответствии с моторным компонентом шкалы комы Глазго (ШКГ):  $\leq 3$  или  $> 3$  балла. Благоприятные результаты лечения через 3 и 6 месяцев после ЧМТ были значительно ниже в группе ГВ, особенно для пациентов, которые имели лучший клинический статус во время госпитализации (ШКГ 4–6). Через год со дня травмы, различия между группами перестали существенно различаться. При оценке МК ( $^{133}\text{Xe}$ ) и AVDO<sub>2</sub> не было выявлено признаков ишемии ни в одной из трех групп [81]. Выводы исследования [81] следует интерпретировать с осторожностью. Во-первых, клинические и томографические характеристики пациентов не были хорошо сбалансированы между группами. Число пациентов в группе также было небольшим, поэтому могли быть статистические ошибки типа  $\alpha$  (ложноположительные результаты). Во-вторых, контрольную группу также гипервентилировали со средним значением  $\text{PaCO}_2$  при 31 mmHg. В-третьих, очевидно, что ГВ использовалась профилактически,

потому что только 14% людей в контрольной и ГВ группах и 5% в ГВ + ТНАМ имели высокие значения ВЧД. Наконец, при анализе результатов через 12 месяцев после травмы наилучшие результаты соответствуют группе ГВ + ТНАМ.

### **Целевой уровень $\text{PaCO}_2$ при лечении тЧМТ**

Кохрановская группа приходит к выводу, что нет достаточного количества доказательств, чтобы четко определить, является ли гипервентиляционная терапия при лечении тЧМТ выгодной или вредной [82]. В неотложных медицинских ситуациях рекомендации Brain Trauma Foundation (BTF) [52] рекомендуют краткий период гипервентиляции (ГВ) (15–30 минут для достижения цели  $\text{PaCO}_2$  30–35 mmHg) для лечения острого неврологического ухудшения, отражающего повышение ВЧД [52]. Тем не менее, у пациентов с ЧМТ целевое  $\text{PaCO}_2$  составляет 35–40 mmHg с пульсоксиметрией ( $\text{SatO}_2$ ) 95% или более и/или  $\text{PaO}_2$  не ниже 80 mmHg [52]. Если пациент невосприимчив ко всем другим видам лечения, включая гипертонический солевой раствор, седативный эффект и миорелаксанты, может потребоваться длительный период ГВ с мониторингом оксигенации мозга для облегчения ВЧД [52].

**Заключение:** Гипервентиляция сохраняет за собой позиции эффективного метода быстрой коррекции повышенного ВЧД. Общее понимание механизмов, лежащих в основе гипервентиляции не изменилось за последние 50 лет. Кроме того, многочисленные работы демонстрируют, что поверхностная гипервентиляция может приводить к эффективному снижению объема кровенаполнения головного мозга и ВЧД за счет значительного снижения объемного мозгового кровотока, который неоднозначно ассоциирован с ишемизацией мозговой ткани. Однако, риск индуцированной церебральной ишемии на фоне гипервентиляции остается высоким. Кроме того, на сегодняшний день не существует доказательной базы о положительном влиянии гипервентиляции на исход при остром церебральном повреждении. В связи с этим целесообразнее придерживаться существующим рекомендациям Brain Trauma Foundation и использовать гипервентиляцию по показаниям.

Рекомендации третьего издания ВТФ (2007 г.) [47] звучали так:

1. **Не рекомендуется использовать длительную профилактическую гипервентиляцию ( $\text{PaCO}_2 < 25 \text{ mmHg}$ )**
2. Гипервентиляция рекомендуется как временная мера для снижения высокого ВЧД.
3. Гипервентиляция должна **исключаться в первые 24–48 часов** с момента черепно-мозговой травмы
4. При использовании гипервентиляции рекомендуется измерять сатурацию в луковиче внутренней яремной вены ( $\text{SvjO}_2$ ), оценивать напряжение кислорода в веществе головного мозга ( $\text{Pti}(\text{br})\text{O}_2$ ) для контроля доставки кислорода.

Однако в четвертой редакции рекомендаций ВТФ (2017 г.) [52] сохранилась только одна рекомендация с уровнем доказательности Oxford IV. Оставшиеся были исключены из-за низкого уровня доказательности.

**Не рекомендуется использовать длительную профилактическую гипервентиляцию ( $\text{PaCO}_2 < 25 \text{ mmHg}$ )**

В связи с этим на практике удобнее следовать правилу «Пяти-НЕ», то есть точно знать, когда не следует использовать гипервентиляцию

1. **НЕ гипервентилировать** профилактически, так как гипервентиляция не предотвращает развитие внутричерепной гипертензии (ВЧГ) и не улучшает исход при ЧМТ
2. **НЕ гипервентилировать** при отсутствии ВЧГ
3. **НЕ гипервентилировать** длительный период времени, так как через 4–6 часов буферные системы нормализуют рН периваскулярного пространство, тем самым устраняют влияние гипокании на церебральные сосуды (пиальные артериолы).
4. **НЕ гипервентилировать** в первые 24 часа с момента травмы, так как в данный период времени мозговой кровоток снижен и, соответственно, возрастает риск индуцированной церебральной ишемии.
5. **НЕ прекращать** гипервентиляцию внезапно, так как существует риск развития ВЧГ.



Вместе с тем удобно выделять «идеальные» показания для использования гипервентиляции:

- Развитие дислокационного синдрома (внезапное неврологическое ухудшение, развитие мидриаза, анизокории на фоне масс-эффекта: гематомы, отека и т. д., в данном случае гипервентиляция используется как «мостиковая» опция, терапия перед нейрохирургическим вмешательством).
- Как одна из модальностей интенсивной терапии высокого ВЧД в сочетании с другими методами, например, с гипертосмолярными растворами (терапия вазогенных волн ВЧД, плато-волн).
- С целью коррекции внутричерепной гипертензии (ВЧГ) на фоне гиперемии (если есть метод верификации гиперемии).
- При развитии рефрактерной ВЧГ, когда гипервентиляция используется как модальность интенсивной терапии второй линии наряду с такими методами как гипотермия, барбитураты, декомпрессивная краниэктомия.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

---

1. **Godoy D.A., Seifi A., Garza D., Lubillo-Montenegro S., Murillo-Cabezas F.** Hyperventilation Therapy for Control of Posttraumatic Intracranial Hypertension. *Front Neurol.* 2017 Jul 17;8:250. doi: 10.3389/fneur.2017.00250. eCollection 2017. PMID: 28769857 PMCID: PMC5511895 Free PMC Article
2. **Stochetti N, Maas AI, Chieragato A, van der Plas AA.** Hyperventilation in head injury. *Chest* (2005) 127:1812–27. doi:10.1378/chest.127.5.1812
3. **West JB, Luks AM.** *Respiratory Physiology: The Essentials.* 10th ed. Philadelphia, USA: Wolters Kluwer (2016).
4. **Laffey JG, Kavanagh BP.** Hypocapnia. *N Engl J Med* (2002) 347:43–53. doi:10.1056/NEJMra012457
5. **Stoelting RK, Hillier SC.** Acid-base balance. In: Stoelting RK, Hillier SC, editors. *Pharmacology and Physiology in Anesthetic Practice.* Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins (2006). p. 794–802.
6. **Kontos HA, Raper AJ, Patterson JL.** Analysis of vasoactivity of local pH, PCO<sub>2</sub> and bicarbonate on pial vessels. *Stroke* (1977) 8:358–60. doi:10.1161/01.STR.8.3.358



- 7. Curley G, Kavanagh BP, Laffey JG.** Hypocapnia and the injured brain: more harm than benefit. *Crit Care Med* (2010) 38:1348–59. doi:10.1097/CCM.0b013e3181d8cf2b
- 8. Raichle ME, Posner JB, Plum F.** Cerebral blood flow during and after hyperventilation. *Arch Neurol* 1970; 23:394–403. PMID: 5471647 DOI: 10.1001/archneur.1970.00480290014002
- 9. Muizelaar JP, van der Poel HG, Li ZC, Kontos HA, Levasseur JE.** Pial arteriolar vessel diameter and CO<sub>2</sub> reactivity during prolonged hyperventilation in the rabbit. *J Neurosurg* (1988) 69:923–7. doi:10.3171/jns.1988.69.6.0923
- 10. Brian J.E. Jr.** Carbon dioxide and the cerebral circulation. *Anesthesiology*. 1998 May;88(5):1365–86. PMID: 9605698 DOI: 10.1097/0000542-199805000-00029
11. Картинка **Albrecht RF, Miletich DJ, Ruttle M:** Cerebral effects of extended hyperventilation in unanesthetized goats. *Stroke* 1987; 18:649–55. PMID: 3109079 DOI: 10.1161/01.str.18.3.649
- 12. Raichle ME, Plum F.** Hyperventilation and cerebral blood flow. *Stroke* (1972) 3:566–75. doi:10.1161/01.STR.3.5.566
- 13. Heffner JE, Sahn SA.** Controlled hyperventilation in patients with intracranial hypertension. Application and management. *Arch Intern Med* (1983) 143:765–9. doi:10.1001/archinte.1983.00350040155022
- 14. Cold GE.** Cerebral blood flow in acute head injury. The regulation of cerebral blood flow and metabolism during the acute phase of head injury, and its significance for therapy. *Acta Neurochir Suppl (Wien)* (1990) 49:1–64.
- 15. Harper AM, Glass HI.** Effect of alterations in the arterial carbon dioxide tension on the blood flow through the cerebral cortex at normal and low arterial blood pressures. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* (1965) 28:449–52. doi:10.1136/jnnp.28.5.449
- 16. Ingvar DH, Cronqvist S, Ekberg R, Risberg J, Hoedt-Rasmussen K.** Normal values of regional cerebral blood flow in man, including flow and weight estimated of gray and white matter. *Acta Neurol Scand Suppl* (1965) 14:72.
- 17. Ito H, Yokoyama I, Lida H, Kinoshita T, Hatazawa J, Shimosegawa E, et al.** Regional differences in cerebral vascular response to PaCO<sub>2</sub> changes in humans measured by positron emission tomography. *J Cereb Blood Flow Metab* (2000) 20:1264–70. doi:10.1097/00004647-200008000-00011
- 18. Bouma GJ, Muizelaar JP.** Cerebral blood flow, cerebral blood volume, and cerebrovascular reactivity after severe head injury. *J Neurotrauma* (1992) 9(Suppl 1):S333–48.
- 19. Bouma GJ, Muizelaar JP, Stringer WA, Choi SC, Fatouros P, Young HF.** Ultra-early evaluation of regional cerebral blood flow in severely head-injured patients using xenon-enhanced computerized tomography. *J Neurosurg* (1992) 77:360–8. doi:10.3171/jns.1992.77.3.0360
- 20. McLaughlin MR, Marion DW.** Cerebral blood flow and vasoresponsivity within and around cerebral contusions. *J Neurosurg* (1996) 85:871–6. doi:10.3171/jns.1996.85.5.0871
- 21. Marion DW, Firlik A, McLaughlin MR.** Hyperventilation therapy for severe traumatic brain injury. *New Horiz* (1995) 3:439–47.
- 22. Ito H, Ibaraki M, Kanno I, Fukuda H, Miura S.** Changes in the arterial fraction of human cerebral blood volume during hypercapnia and hypocapnia measured by positron emission tomography. *J Cereb Blood Flow Metab* (2005) 25:852–7. doi:10.1038/sj.jcbfm.9600076
- 23. Ito H, Kanno I, Iida H, Hatazawa J, Shimosegawa E, Tamura H, et al.** Arterial fraction of cerebral blood volume in humans measured by positron emission tomography.

Ann Nucl Med (2001) 15:111–6. doi:10.1007/BF02988600

**24. Fortune JB, Feustel PJ, deLuna C, Graca L, Hasselbarth J, Kupinski AM.**

Cerebral blood flow and blood volume in response to O<sub>2</sub> and CO<sub>2</sub> changes in normal humans. J Trauma (1995) 39:463–71. doi:10.1097/00005373-199509000-00012

**25. Cardoso ER, Rowan JO, Galbraith S.**

Analysis of the cerebrospinal fluid pulse wave in intracranial pressure. J Neurosurg (1983) 59:817–21. doi:10.3171/jns.1983.59.5.0817

**26. Sigggaard-Andersen O, Ulrich A,**

**Gothgen IH.** Classes of tissue hypoxia. Acta Anaesthesiol Scand Suppl (1995) 107:137–42. doi:10.1111/j.1399-6576.1995.tb04348.x

**27. Zauner A, Daugherty WP, Bullock**

**MR, Warner DS.** Brain oxygenation and energy metabolism: part I-biological function and pathophysiology. Neurosurgery (2002) 51:289–301. doi:10.1097/00006123-200208000-00003

**28. Unterberg AW, Kiening KL, Härtl R, Bardt T, Sarrafzadeh AS, Lanksch WR.**

Multimodal monitoring in patients with head injury: evaluation of the effects of treatment on cerebral oxygenation. J Trauma (1997) 42:S32–7. doi:10.1097/00005373-199705001-00006

**29. Thiagarajan A, Goverdhan PD,**

**Chari P, Somasunderam K.** The effect of hyperventilation and hyperoxia on cerebral venous oxygen saturation in patients with traumatic brain injury. Anesth Analg (1998) 87:850–3. doi:10.1213/0000539-199810000-00019

**30. Rangel-Castilla L, Lara LR, Gopinath**

**S, Swank PR, Valadka A, Robertson C.** Cerebral hemodynamic effects of acute hyperoxia and hyperventilation after severe traumatic brain injury. J Neurotrauma (2010) 27:1853–63. doi:10.1089/neu.2010.1339

**31. Hemphill JC III, Knudson MM, Derugin N, Morabito D, Manley GT.** Carbon dioxide

reactivity and pressure autoregulation of brain tissue oxygen. Neurosurgery (2001) 48:377–83. doi:10.1227/00006123-200102000-00028

**32. Carrera E, Schmidt JM, Fernandez L, Kurtz P, Merkow M, Stuart M, et al.**

Spontaneous hyperventilation and brain tissue hypoxia in patients with severe brain injury. J Neurol Neurosurg Psychiatry (2010) 81:793–7. doi:10.1136/jnnp.2009.174425

**33. Sarrafzadeh AS, Kiening KL, Callsen TA, Unterberg AW.** Metabolic changes

during impending and manifest cerebral hypoxia in traumatic brain injury. Br J Neurosurg (2003) 17:340–6. doi:10.1080/02688690310001601234

**34. Gopinath SP, Valadka AB, Uzura M, Robertson CS.** Comparison of jugular

venous oxygen saturation and brain tissue Po<sub>2</sub> as monitors of cerebral ischemia after head injury. Crit Care Med (1999) 27:2337–45. doi:10.1097/00003246-199911000-00003

**35. Carmona Suazo JA, Maas AI, van den Brink WA, van Santbrink H, Steyerberg**

**EW, Avezaat CJ.** CO<sub>2</sub> reactivity and brain oxygen pressure monitoring in severe head injury. Crit Care Med (2000) 28:3268–74. doi:10.1097/00003246-200009000-00024

**36. Fandino J, Stocker R, Prokop S, Imhof HG.** Correlation between jugular bulb oxygen

saturation and partial pressure of brain tissue oxygen during CO<sub>2</sub> and O<sub>2</sub> reactivity tests in severely head-injured patients. Acta Neurochir (Wien) (1999) 141:825–34. doi:10.1007/s007010050383

**37. Dings J, Meixensberger J, Amschler J, Hamelbeck B, Roosen K.** Brain tissue PO<sub>2</sub>

in relation to cerebral perfusion pressure, TCD findings and TCD-CO<sub>2</sub>-reactivity after severe head injury. Acta Neurochir (Wien) (1996) 138:425–34. doi:10.1007/BF01420305

**38. van den Brink WA, van Santbrink H, Steyerberg EW, Avezaat CJ, Suazo**

**JA, Hogesteeger C, et al.** Brain oxygen tension in severe head injury. Neurosurgery (2000) 46:868–76. doi:10.1227/00006123-200004000-00018

- 39. Marhong J, Fan E.** Carbon dioxide in the critically ill: too much or too little of a good thing. *Respir Care* (2014) 59:1597–605. doi:10.4187/respcare.03405
- 40. Go SL, Singh JM.** Pro/con debate: should PaCO<sub>2</sub> be tightly controlled in all patients with acute brain injuries? *Crit Care* (2013) 17:202. doi:10.1186/cc11389
- 41. Mazzeo AT, Fanelli V, Mascia L.** Brain-lung crosstalk in critical care: how protective mechanical ventilation can affect the brain homeostasis. *Minerva Anesthesiol* (2013) 79:299–309.
- 42. Graham EM, Apostolou M, Mishra OP, Delivoria-Papadopoulos M.** Modification of the N-methyl-d-aspartate (NMDA) receptor in the brain of newborn piglets following hyperventilation induced ischemia. *Neurosci Lett* (1996) 218:29–32. doi:10.1016/0304-3940(96)13114-1
- 43. Pastuszko P, Wilson DF.** Activation of tyrosine hydroxylase in striatum of newborn piglets in response to hypocapnic ischemia and recovery. *Adv Exp Med Biol* (1997) 411: 65–73. doi:10.1007/978-1-4615-5865-1\_8
- 44. Mykita S, Golly F, Dreyfus H, Freysz L, Massarelli R.** Effect of CDP-choline on hypocapnic neurons in culture. *J Neurochem* (1986) 47:223–31. doi:10.1111/j.1471-4159.1986.tb02853.x
- 45. Ghajar J, Hariri R, Narayan R.** Survey of critical care management of comatose, head injured patients in the United States. *Crit Care Med* (1995) 23:560–7. doi:10.1097/00003246-199503000-00023
- 46. Matta B, Menon D.** Severe head injury in the United Kingdom and Ireland: a survey of practice and implications for management. *Crit Care Med* (1996) 24:1743–8. doi:10.1097/00003246-199610000-00023
- 47. Brain Trauma Foundation, American Association of Neurological Surgeons, Congress of Neurological Surgeons.** Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. *J Neurotrauma* (2007) 24(Suppl 1):S1–106. doi:10.1089/neu.2007.9999.9. Neumann JO, Chambers IR
- 48. Bruce DA, Alavi A, Bilaniuk L, Dolinskas C, Obrist W, Uzzell B.** Diffuse cerebral swelling following head injuries in children: the syndrome of malignant brain edema. *J Neurosurg* (1981) 54:170–8. doi:10.3171/jns.1981.54.2.0170
- 49. Becker DP, Gardner S.** Intensive management of head injury. In: Wilkins RH, Rengachary SS, editors. *Neurosurgery* (Vol. 2), New York: McGraw-Hill (1985). p. 1593–9.
- 50. Marshall LF, Marshall S.** Medical management of intracranial pressure. 2nd ed. In: Cooper PR, editor. *Head Injury*. Baltimore: Williams & Wilkins (1987). p. 177–96
- 51. Oertel M, Kelly DF, Lee JH, Mc Arthur DL, Glenn TC, Vespa P, et al.** Efficacy of hyperventilation, blood pressure elevation, and metabolic suppression therapy in controlling intracranial pressure after head injury. *J Neurosurg* (2002) 97:1045–53. doi:10.3171/jns.2002.97.5.1045
- 52. Carney N, Totten AM, O'Reilly C, Ullman JS, Hawryluk GW, Bell MJ, et al.** Guidelines for the management of severe traumatic brain injury, fourth edition. *Neurosurgery* (2017) 80:6–15. doi:10.1227/NEU.0000000000001432
- 53. Obrist WD, Langfitt TW, Jaggi JL, Cruz J, Gennarelli TA.** Cerebral blood flow and metabolism in comatose patients with acute head injury. *J Neurosurg* (1984) 61:241–53. doi:10.3171/jns.1984.61.2.0241
- 54. Bouma GJ, Muizelaar JP, Choi SC, Newlon PG, Young HF.** Cerebral circulation and metabolism after severe traumatic brain injury: the elusive role of ischemia. *J Neurosurg* (1991) 75:685–93. doi:10.3171/jns.1991.75.5.0685
- 55. Jaggi JL, Obrist WD, Gennarelli TA, Langfitt TW.** Relationship of early cerebral blood flow and metabolism to outcome

in acute head injury. *J Neurosurg* (1990) 72:176–82. doi:10.3171/jns.1990.72.2.0176

**56. Marion DW, Darby J, Yonas H.** Acute regional cerebral blood flow changes caused by severe head injuries. *J Neurosurg* (1991) 74:407–14. doi:10.3171/jns.1991.74.3.0407

**57. Martin NA, Patwardhan RV, Alexander MJ, Africk CZ, Lee JH, Shalmon E, et al.** Characterization of cerebral hemodynamic phases following severe head trauma: hypoperfusion, hyperemia, and vasospasm. *J Neurosurg* (1997) 87:9–19. doi:10.3171/jns.1997.87.1.0009

**58. Chesnut RM.** Care of central nervous system injuries. *Surg Clin North Am* (2007) 87:119–56. doi:10.1016/j.suc.2006.09.018

**59. Stochetti N, Maas AI.** Traumatic intracranial hypertension. *N Engl J Med* (2014) 370:2121–30. doi:10.1056/NEJMr1208708

**60. Perez-Barcelona J, Lompart-Pou JA, O’Phelan KH.** Intracranial pressure monitoring and management of intracranial hypertension. *Crit Care Clin* (2014) 30:735–50. doi:10.1016/j.ccc.2014.06.005

**61. Kirkman MA, Smith M.** Intracranial pressure monitoring, cerebral perfusion pressure estimation, and ICP/ CPP-guided therapy: a standard of care or optional extra after brain injury? *Br J Anaesth* (2014) 112(1):35–46. doi:10.1093/bja/aet418

**62. Paolini A, Rodriguez G, Betetto M, Simini G.** Cerebral hemodynamic response to CO<sub>2</sub> after severe head injury: clinical and prognostic implications. *J Trauma* (1998) 44:495–500. doi:10.1097/00005373-199803000-00012

**63. Marion DW, Bouma GJ.** The use of stable xenon-enhanced computed tomography studies of cerebral blood flow to define changes in cerebral carbon dioxide vasoresponsivity caused by a severe head injury. *Neurosurgery* (1991) 29:869–73. doi:10.1097/00006123-199112000-00011

**64. Tenjin H, Yamaki T, Nakagawa Y, Kuboyama T, Ebisu T, Kobori N, et al.** Impairment of CO<sub>2</sub> reactivity in severe head injury patients: an investigation using thermal diffusion method. *Acta Neurochir (Wien)* (1990) 104:121–5. doi:10.1007/BF01842829

**65. Davis H, Wallace WM.** Factors affecting changes produced in electroencephalogram by standardized hyperventilation. *Arch Neurol Psychiatr* (1942) 47:606–25. doi:10.1001/archneurpsyc.1942.02290040096005

**66. Cold GE.** Does acute hyperventilation provoke cerebral oligaemia in comatose patients after acute head injury? *Acta Neurochir (Wien)* (1989) 96:100–6. doi:10.1007/BF01456166

**67. Skippen P, Seear M, Poskitt K, Kestle J, Cochrane D, Annich G, et al.** Effect of hyperventilation on regional cerebral blood flow in head-injured children. *Crit Care Med* (1997) 25:1402–9. doi:10.1097/00003246-199708000-00031

**68. Dahl B, Bergholt B, Cold GE, Astrup J, Mosdal B, Jensen K, et al.** CO<sub>2</sub>(2) and indomethacin vasoreactivity in patients with head injury. *Acta Neurochir (Wien)* (1996) 138:265–73. doi:10.1007/BF01411736

**69. Sioutos PJ, Orozco JA, Carter LP, Weinand ME, Hamilton AJ, Williams FC.** Continuous regional cerebral cortical blood flow monitoring in head-injured patients. *Neurosurgery* (1995) 36:943–9. doi:10.1227/00006123-199505000-00009

**70. Coles JP, Fryer TD, Smielewski P, Rice K, Clark JC, Pickard JD, et al.** Defining ischemic burden after traumatic brain injury using 15O PET imaging of cerebral physiology. *J Cereb Blood Flow Metab* (2004) 24:191–201. doi:10.1097/01.WCB.0000100045.07481.DE

**71. Coles JP, Minhas PS, Fryer TD, Smielewski P, Aigbirihio F, Donovan T, et al.** Effect of hyperventilation on cerebral

blood flow in traumatic head injury: clinical relevance and monitoring correlates.

Crit Care Med (2002) 30:1950–9.

doi:10.1097/00003246-200209000-00002

**72. Menon DK, Coles JP, Gupta AK, Fryer TD, Smielewski P, Chatfield DA, et al.** Diffusion limited oxygen delivery following head injury. Crit Care Med (2004) 32:1384–90. doi:10.1097/01.CCM.0000127777.16609.08

**73. Coles JP, Fryer TD, Coleman MR, Smielewski P, Gupta AK, Minhas PS, et al.** Hyperventilation following head injury: effect on ischemic burden and cerebral oxidative metabolism. Crit Care Med (2007) 35:568–78. doi:10.1097/01.CCM.0000254066.37187.88

**74. Soustiel JF, Mahamid E, Chistyakov A, Shik V, Benenson R, Zaaroor M.**

Comparison of moderate hyperventilation and mannitol for control of intracranial pressure control in patients with severe traumatic brain injury – a study of cerebral blood flow and metabolism. Acta Neurochir (Wien) (2006) 148:845–51. doi:10.1007/s00701-006-0792-7

**75. Stringer WA, Hasso AN, Thompson JR, Hinshaw DB, Jordan KG.** Hyperventilation induced cerebral ischemia in patients with acute brain lesions: demonstration by xenon CT. AJNR Am J Neuroradiol (1993) 14:475–84.

**76. Marion DW, Puccio A, Wisniewski SR, Kochanek P, Dixon CE, Bullian L.** Effect of hyperventilation on extracellular concentrations of glutamate, lactate, pyruvate and local cerebral blood flow in patients with severe traumatic brain injury. Crit Care Med (2002) 30:2619–25. doi:10.1097/00003246-200212000-00001

**77. Diringner MN, Yundt K, Videen TO, Adams RE, Zazulia AR, Deibert E, et al.** No reduction in cerebral metabolism as a result of early moderate hyperventilation

following severe traumatic brain injury. J Neurosurg (2000) 92:7–13. doi:10.3171/jns.2000.92.1.0007

**78. Diringner MN, Videen TO, Yundt K, Zazulia AR, Aiyagari V, Dacey RG, et al.** Regional cerebrovascular and metabolic effects of hyperventilation after severe traumatic brain injury. J Neurosurg (2002) 96:103–8. doi:10.3171/jns.2002.96.1.010

**79. Le Roux P, Menon DK, Citerio G, Vespa P, Bader MK, Brophy GM, et al.** Consensus summary statement of the International Multidisciplinary Consensus Conference on Multimodality Monitoring in Neurocritical Care: a statement for healthcare professionals from the Neurocritical Care Society and the European Society of Intensive Care Medicine. Neurocrit Care (2014) 21(Suppl 2):S1–26. doi:10.1007/s12028-014-0041-5

**80 Gordon E.** Controlled respiration in the management of patients with traumatic brain injuries. Acta Anaesth Scand (1971) 15:193–208. doi:10.1111/j.1399-6576.1971.tb05461.x

**81. Muizelaar JP, Marmarou A, Ward JD, Kontos HA, Choi SC, Becker DP, et al.** Adverse effects of prolonged hyperventilation in patients with severe head injury: a randomized clinical trial. J Neurosurg (1991) 75:731–9. doi:10.3171/jns.1991.75.5.0731

**82. Roberts I, Schierhout G.** Hyperventilation therapy for acute traumatic brain injury. Cochrane Database Syst Rev (1997) 4(4):CD000566. doi:10.1002/14651858.CD000566 Updated 2009

83. Core Topics in Neuroanaesthesia and Neurointensive Care, eds. **Basil F. Matta, David K. Menon and Martin Smith.** Published by Cambridge University Press. © Cambridge University Press 2011.

## IV-20 Нейрогенная регуляция мозгового кровотока (кратко)

Нейрогенное управление тонусом церебральных сосудов и мозговым кровотоком отличается от нейрогенной регуляции кровотока остальных органов.

В критических состояниях организм любой ценой стремится поддерживать мозговой кровоток на достаточном уровне. Это необходимое условие выживания и мозга и организма в целом.

### **Две системы иннервации сосудов мозга**

Сосуды мозга имеют две системы иннервации:

1. периваскулярные нервы вегетативной системы;
2. локальное управление просветом мелких артериол и капилляров (neurovascular unit, NVU).

1. Иннервация мозговых сосудов различна для разных участков мозга. Общим является наличие периваскулярных нервов, относящихся к вегетативной нервной системе и определяющей сосудистый тонус в целом. Симпатическая иннервация поддерживает сосудистый тонус и управляет смещением верхней границы ауторегуляции. Парасимпатическая иннервация в норме не проявляется [1].

2. Для каждого небольшого участка мозга есть механизмы, осуществляющие тонкую регулировку просвета артериол и капилляров в соответствии с метаболическими потребностями и активностью данного участка мозга. В современных публикациях на английском языке используется термин neurovascular unit (NVU). В отечественных публикациях используется термин «нейроваскулярная единица». Мы считаем, что термин «нейроваскулярная единица» неудачный и далее будем использовать аббревиатуру NVU. NVU – это функциональная структура, включающая участок мозга и питающие его капилляры и астроциты, соединяющие капилляры с нейронами. Согласованное взаимодействие капиллярного кровотока с функциональной активностью нейронов называется neurovascular coupling, мы будем использовать тер-

мин «нейрососудистое взаимодействие». Такая сложная иннервация мозговых сосудов обеспечивает высокую точность управления кровотоком [2]. Регуляция локального мозгового кровотока в рамках «необходимого и достаточного» обусловлена неизменным объемом внутричерепного пространства. Увеличение внутрисосудистого объема крови может приводить к повышению ВЧД. (Доктрина Монро-Келли гл. II-1)

**Снижение мозговой активности приводит к уменьшению интракраниального объема крови**

Для врача-интенсивиста важно знать о прямой корреляции между активностью мозга и мозговым кровотоком. Очевидно, что и метаболизм прямо коррелирует с мозговой активностью. Когда необходимо снижать внутричерепное давление, используют два варианта уменьшения метаболических потребностей мозга и, соответственно, активности нейронов. Это седация и введение в состояние медикаментозного сна, и/или управляемая гипотермия. Снижение мозговой активности приводит к уменьшению мозгового кровотока. Соответственно уменьшается объем крови в интракраниальных сосудах. Это приводит к снижению ВЧД.

**Снижение мозговой активности приводит к уменьшению внутричерепного давления**

В двух последующих главах IV-21 и IV-22 мы рассмотрим современные представления о механизмах нейрогенной ауторегуляции мозгового кровотока. В настоящее время проводится большое количество исследований и поток информации нарастает. Вместе с тем, механизмы ауторегуляции мозгового кровотока весьма сильно защищены от фармакологического воздействия. В будущем нас ожидают интересные открытия.



## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

---

1. **Hamel E.** Perivascular nerves and the regulation of cerebrovascular tone. *J Appl Physiol* (1985). 2006 Mar;100(3):1059-64. DOI: 10.1152/jappphysiol.00954.2005 PMID: 16467392
2. **Iadecola C.** The Neurovascular Unit Coming of Age: A Journey through Neurovascular Coupling in Health and Disease. *Neuron*. 2017 Sep 27;96(1):17-42. doi: 10.1016/j.neuron.2017.07.030. PMID: PMC5657612 PMID: 28957666
3. **Ainslie P. N., Brassard P.** Why is the neural control of cerebral autoregulation so controversial? *F1000Prime Rep.* 2014; 6: 14. Published online 2014 Mar 3. doi: 10.12703/P6-14 PMID: PMC3944747 PMID: 24669295



*О сколько нам открытий чудных готовят просвещенья  
дух и опыт, сын ошибок трудных, и гений, парадоксов друг...  
(А.С. Пушкин)*

## **IV-21 Neurovascular unit (NVU) и ауторегуляция мозгового кровообращения**

Neurovascular unit (NVU) – это термин, используемый в современных публикациях на английском языке. Концепция neurovascular unit (NVU) сформулирована на совещании Группы по изучению инсульта в 2001 году Национального института неврологических расстройств и инсульта США\*[1]. В отечественных публикациях используется термин «нейроваскулярная единица», но мы используем аббревиатуру NVU.

NVU – это функциональная структура, включающая небольшой участок мозга и питающие его капилляры. NVU состоит из нейрона, астроцита, и капилляра.

Благодаря функционированию NVU происходит тонкая регулировка просвета артериол и капилляров в соответствии с метаболическими потребностями и активностью данного участка мозга. В норме каждый нейрон взаимодействует с питающими его капиллярами через NVU. Согласованное взаимодействие капиллярного кровотока с функциональной активностью нейронов называется *neurovascular coupling*, или «нейрососудистое взаимодействие». В настоящее время происходит бурное развитие представлений о NVU. Наиболее впечатляющими являются исследования с использованием срезов живой ткани мозга лабораторных животных. Жизнедеятельность клеток сохраняется благодаря помещению среза в раствор, моделирующий естественную среду организма. В растворе

---

\* National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NewYork-USA) (<https://www.ninds.nih.gov/About/NINDS/Strategic-Plans-Evaluations/Strategic-Plans/Stroke-Progress-Review-Group>)

поддерживаются оптимальная температура, рН, напряжение кислорода, углекислого газа, концентрации электролитов и глюкозы. Срез мозга находится под микроскопом, выполняется видеозапись исследования. Выполняется канюлирование клеток. Нейроны стимулируются электрическими разрядами или химическим воздействием. Оценивается ответ в виде изменения просвета капилляра. Выполняется огромное количество гистохимических тестов.

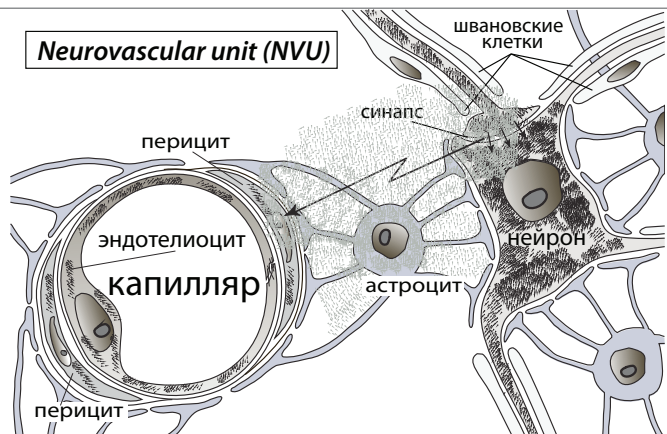


Рис. IV-21 (1)

Революционным открытием в исследовании NVU является то, что прохождение сигнала через синапс приводит к расширению капилляров. Медиаторы, выделяющиеся в синаптическую щель и электрический импульс являются сигналами для изменения просвета капилляра, питающего активный нейрон. Это прямая связь. Ранее доминировало представление, что увеличение локального кровотока происходит вслед за выделением продуктов метаболизма активными нейронами (обратная связь). Современные данные говорят о том, что работают оба механизма управления локальным кровотоком.

**Связи между нейронами и сосудами** значительно варьирует по ходу цереброваскулярной сети. Отходя от Виллизиева круга, пиальные артерии проходят по поверхности головного мозга в субарахноидальном пространстве, образуя множество коллатеральных соединений [2; 3]. Пиальные артерии имеют толстый слой гладкомышечных клеток, отделенный от эндотелия эластичной мембраной [4]. Пиальные сосуды обильно иннервируются из

периферических вегетативных и сенсорных ганглиев. Это верхние шейные, крылонебные и тройничные ганглии [5]. Эти нервы образуют густую сеть, охватывающую сосуды и выделяют широкий спектр нейротрансмиттеров и нейропептидов [6]. Внутримозговые артерии отходят от пиальных и погружаются в вещество мозга, проходя в тоннелях периваскулярного пространства (пространство Вирхова-Робина) [7; 8]. Внутримозговые (пенетрирующие) артерии обладают более тонким слоем гладкомышечных клеток, который в конечном итоге становится однорядным [4; 9]. На этом уровне периваскулярные нервы становятся более редкими, а эластическая мембрана становится менее выраженной [4]. Периваскулярное пространство содержит несколько типов клеток: включая периваскулярные макрофаги (PVM), клетки Мато, пиальные клетки и тучные клетки, а также нервные и коллагеновые волокна [8]. По мере того, как интрапаренхиматозные артерии проникают глубже в мозг, периваскулярное пространство сужается и исчезает [7; 8]. Далее по тексту: рисунки IV-21(2), IV-21(3), IV-21(4), IV-21(5), IV-21(6) взяты из публикации [1].

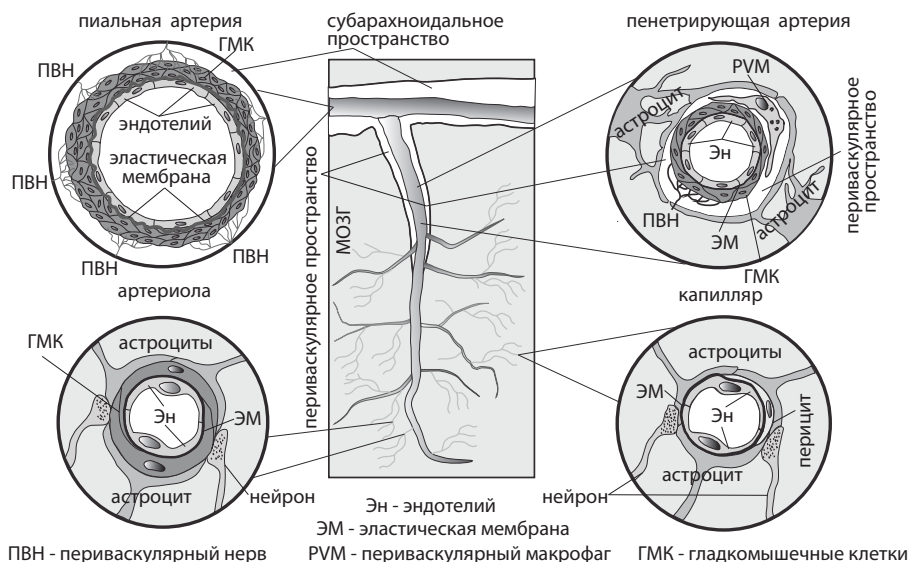


Рис. IV-21 (2)

На этом уровне артериолы имеют однорядный или прерывистый слой гладкомышечных волокон, лишены периваскулярных нервов и охвачены концевыми пластинками астроцитов [4]. Иногда окончания аксонов или дендриты располагаются в непосредственной близости от базальной мембраны сосудов. Обычно контакт с капилляром происходит через астроцит [6; 10]. Сигналы, управляющие тонусом сосудов, исходят из интернейронов или из подкорковых и стволовых ядер, имеющих связи с корой, из холинергических ядер переднего мозга, из *locus coeruleus* и *Raphe magnus* [5; 6; 11]. Эндотелиальные клетки распространяют выпячивания через базальную мембрану в гладкомышечные клетки (миоэндотелиальные контакты). В зоне этих плотных интердигитаций есть каналы, соединяющие цитоплазму гладкомышечных и эндотелиальных клеток – это *gap junctions* (щелевые контакты) [9; 12]. Когда артериолы переходят в капилляры, клетки гладких мышц замещаются перицитами, встроенными в эндотелиальную базальную мембрану. Перициты покрывают приблизительно 30% поверхности сосудов, и иногда имеют интердигитации в эндотелиальные клетки [9; 13; 14]. Как и артериолы, капилляры охвачены концами астроцитарных ножек. Иногда окончания нейронов могут находиться рядом с базальной мембраной капилляра.

### **Нейро-васкулярное взаимодействие (Neurovascular coupling)**

Локальное увеличение мозгового кровотока, связанное с увеличением нейронной активности, обусловлено функционированием NVU. В регионах с более высоким потреблением энергии (например, в коре) локальный кровоток больше, а в регионах с более низким потреблением энергии, таких как белое вещество – меньше [15]. Важно, что увеличение нервной активности приводит к увеличению локального кровотока строго в активированных областях (функциональная гиперемия) [16; 17; 18; 19; 20]. Соответствие между нейронной активностью и изменением локального кровотока является достаточно точным. Поэтому регистрация локального кровотока используется для картирования функции мозга на

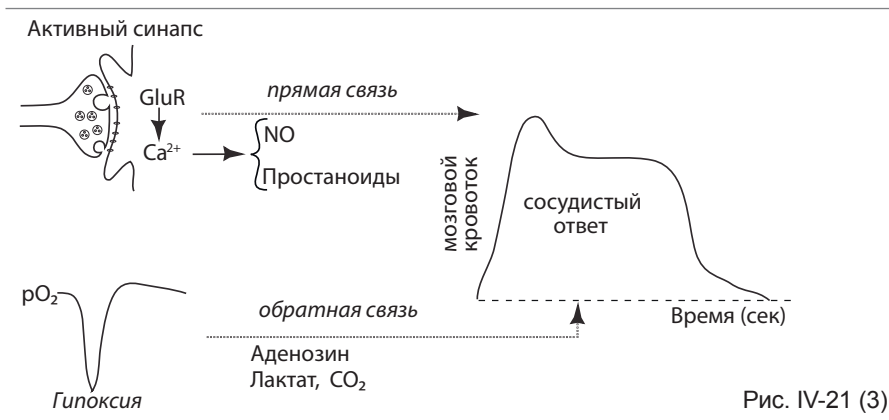
региональном уровне [21] (см. в гл IV-3 функциональная МРТ и BOLD-метод).

На микрососудистом уровне увеличение МК в некоторых регионах превышает зону активации. В слуховой, зрительной и мозжечковой коре сосудистый ответ не точно соответствует активированной области [22; 23; 24]. Причиной несоответствия кровотока и активности нейронов может быть топология сосудов и нейронов в неокортексе [2] и ретроградная вазодилатация [23; 25; 26]. Гемодинамические сигналы являются мощным инструментом функционального картирования мозга при использовании функциональной МРТ.

### **Почему при активации мозга увеличивается мозговой кровоток?**

Зависимость между нейронной активностью и мозговым кровотоком – это следствие отсутствия энергетических резервов в мозге. Для функционирования мозг нуждается в непрерывной доставке кислорода и глюкозы. Обратная связь в регуляции кровотока – механизм, описанный физиологами для большинства органов и тканей. В ответ на выделение продуктов метаболизма локальный кровоток увеличивается. Продукты метаболизма нейронов – это сильнодействующие сосудорасширяющие агенты: аденозин,  $\text{CO}_2$ ,  $\text{H}^+$  и лактат инициируют усиление кровотока [27; 28]. Увеличение кровотока необходимо и для удаления побочных продуктов мозговой деятельности, например, лактата,  $\text{CO}_2$ , пептида амилоида- $\beta$  ( $\text{A}\beta$ ) и тау-белка, а также для регуляции температуры мозга [29; 30]. Прямая связь – это изменение кровотока в ответ на активацию нейронов и прохождение импульса через синапс. Первичное увеличение кровотока возникает до метаболических изменений. Как показывает работа Fox и Raichle, увеличение кровотока превышает потребность тканей в кислороде [31], что приводит к избыточной доставке  $\text{O}_2$ . Установлено, что увеличение кровотока происходит даже в условиях избытка кислорода и глюкозы (рассмотрено в работе Attwell and Iadecola, 2002 [32]). На основании этих данных было высказано предположение, что кровоток регулируется механизмом

прямой связи, управляемым нервно-сосудистыми сигнальными путями, приводящими к высвобождению вазоактивных побочных продуктов синаптической активности, таких как  $K^+$ , оксид азота (NO) и простаноиды [32; 33; 34]. Эти две модели являются взаимодополняющими (Рисунок IV-21(3) [1].



Глутамат, высвобождаемый синаптической активностью, активирует постсинаптические глутаматные рецепторы (GluR), это активирует Ca<sup>2+</sup>-зависимые сигнальные пути, что приводит к высвобождению вазоактивных факторов в артериолах и капиллярах, – это прямая связь (независима от метаболизма). В то же время уменьшение напряжения O<sub>2</sub> в ткани мозга при активации нейронов, приводит к накоплению вазоактивных продуктов метаболизма, которые включают обратную связь.

Микрососудистые исследования, показывающие, что в начале нейронной активности происходит снижение O<sub>2</sub> и/или глюкозы, предшествующее увеличению кровотока, подтверждают наличие обратной связи [27]. Базальные уровни кислорода широко варьируют в разных областях мозга [35]. В зависимости от локальной сосудистой топологии и интенсивности активирующего стимула может развиваться регионарная гипоксия, способствующая вазодилатации местных сосудов. То, что внутрисосудистая гипоксия влияет на кровоток, показано экспериментами Wei et al, 2016 [36]. В начале активации нейронов снижение внутрисосуди-

стого  $O_2$  приводит к повышенной деформируемости эритроцитов, что улучшает микрососудистую реологию и увеличивает капиллярный кровоток. В совокупности эти данные свидетельствуют о том, что механизм прямой связи включает процесс адаптации кровотока к потребностям активных нейронов, а механизмы обратной связи нужны для более точной настройки доставки кровотока в соответствии с метаболическими потребностями ткани. Сосудистый ответ во время устойчивой нейронной активации имеет тенденцию к пиковому значению в начале, а затем корректируется в сторону более низкого уровня [27; 37; 38]. Изменением локального кровотока управляют как метаболические (обратная связь), так и сигнальные (прямая связь) механизмы, в зависимости от времени, интенсивности и продолжительности активации, а также от области мозга и стадии развития мозга. Основная функция нейрососудистых связей (NVU) заключается в поддержании гомеостаза мозга путем доставки энергетических субстратов, при одновременном удалении потенциально токсичных побочных продуктов метаболизма мозга и терморегуляции.

### **Влияние локального кровотока на активность мозга.**

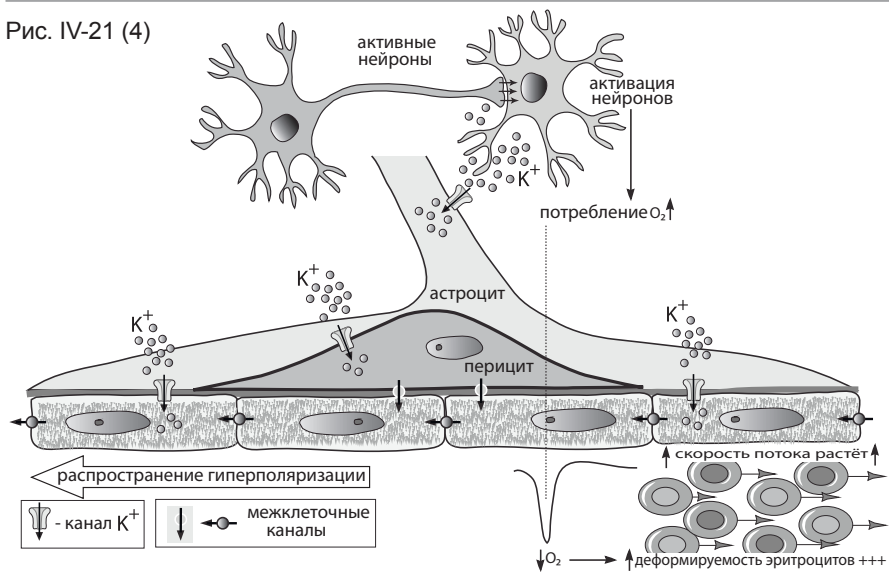
Есть данные, что локальный кровоток влияет на активность нейронов посредством механического, термического или химического воздействия на астроциты (гемонейральная гипотеза или васкулонейронное связывание) [39; 40].

Эта концепция получила подтверждение в исследовании срезов головного мозга, в котором было обнаружено, что увеличение или уменьшение трансмурального давления/потока в артериолах подавляет или усиливает, соответственно, активность пирамидных клеток через каналы механочувствительного переходного рецепторного потенциала ваниллоидного рецептора типа 4 (TRPV4) в астроцитах [39]. Эти данные предполагают механизм ауторегуляции, при котором внутрисосудистое давление и, возможно, тканевое давление влияют на нейронную активность в покое через астроцитарные механосенсоры. Механизмы и последствия этих интригующих наблюдений требуют дальнейшего изучения.

## Локальные и проводимые вазомоторные ответы при нейроваскулярном взаимодействии

Ряд ученых рассматривает два типа ответа сосудов на нейрональные и астроцитарные сигналы [17, 19, 41, 42, 45]. Это локальный вазомоторный ответ капилляров (1) и ответ распространяющийся от капилляров по клеткам эндотелия и гладкомышечным волокнам «вверх по течению» (2). Капилляры снабжены механизмами, непосредственно отвечающими на активность нейронов. Сигнал передается  $\alpha$ -актин-содержащим клеткам в стенках капилляров и гладкомышечным волокнам в артериолах и артериях «выше по течению». Вызванное активацией нейронов увеличение внеклеточного  $K^+$

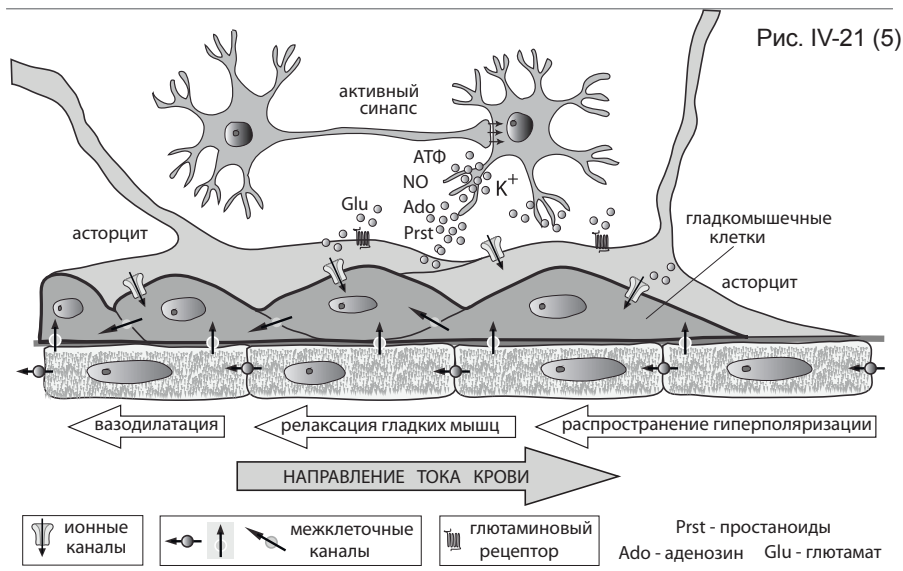
Рис. IV-21 (4)



запускает гиперполяризацию клеток эндотелия капилляров и, возможно, перицитов по межклеточным калиевым каналам [26; 45]. Гиперполяризация распространяется «вверх по течению» через межэндотелиальные щелевые соединения и достигает гладкомышечного слоя в пенетрирующих артериолах, вызывая их релаксацию [26]. В то же время капиллярная гипоксия повышает деформируемость эритроцитов, снижает вязкость крови и увеличивает капиллярный кровоток [43], рис. IV-21(4) [1].



Увеличение капиллярного кровотока приводит к увеличению потока через артериолы. Изменение давления на эндотелий артериол вызывает релаксацию гладкомышечных волокон путем высвобождения вазорелаксирующих факторов [44], рис. IV-21 (5) [1]. (В английской терминологии – flow-mediated vasodilatation) Вследствие падения давления, вызванного ретроградной вазодилатацией, пенетрирующие артериолы реализуют миогенный ответ в виде ещё большей релаксации [12]. Релаксация гладкомышечных волокон, вызванная распространяющейся гиперполяризацией может быть дополнена прямым воздействием на гладкомышечные волокна вазоактивных агентов, высвобождаемых нейронами и глией во время нейронной активности (NO, аденозин, АТФ, простаноиды и т. д.).



Распространенная гиперполяризация эндотелия, возникающая из капилляров, передается в клетки гладких мышц через миоэндотелиальные соединения, что приводит к их расслаблению и вазодилатации. Сигнал продолжает ретроградно передаваться в сосуды вверх по течению через щелевые соединения, связывающие гладкомышечные клетки, а также эндотелиальные клетки. Вазодилатация дополняется вазоактивными факторами,

выделяемыми соседними активированными нейронами и астроцитами, что способствует поддержанию вазодилатации при ее распространении в верхние (приносящие) сосуды. Кроме того, падение внутрисосудистого давления и увеличение скорости потока, вызванные вазодилатацией ниже по течению, могут способствовать гиперполяризации и расслаблению гладких мышц путем активации миогенной реакции/вазодилатации, вызванной усилением потока (flow-mediated vasodilatation). Следовательно, на артериальном уровне вазодилатация имеет два компонента: распространенный ответ от капилляров и местный ответ от активированных нейронов и астроцитов.

Наконец, в пиальных и пенетрирующих артериях, удаленных от места активации, вазодилатация является следствием двух механизмов: 1) проводимой вазодилатации, распространяющейся от артериол, расположенных ниже по течению, и 2) локальной вазодилатации/миогенной реакции на снижение давления рис. IV-21 (6) [1]. Соответственно, артериальная релаксация может быть вызвана не непосредственно нервными сигналами, а внутренними сосудистыми сигналами, распространяющимися ретроградно от капилляров и артериол в активированном участке глубоко в веществе мозга.

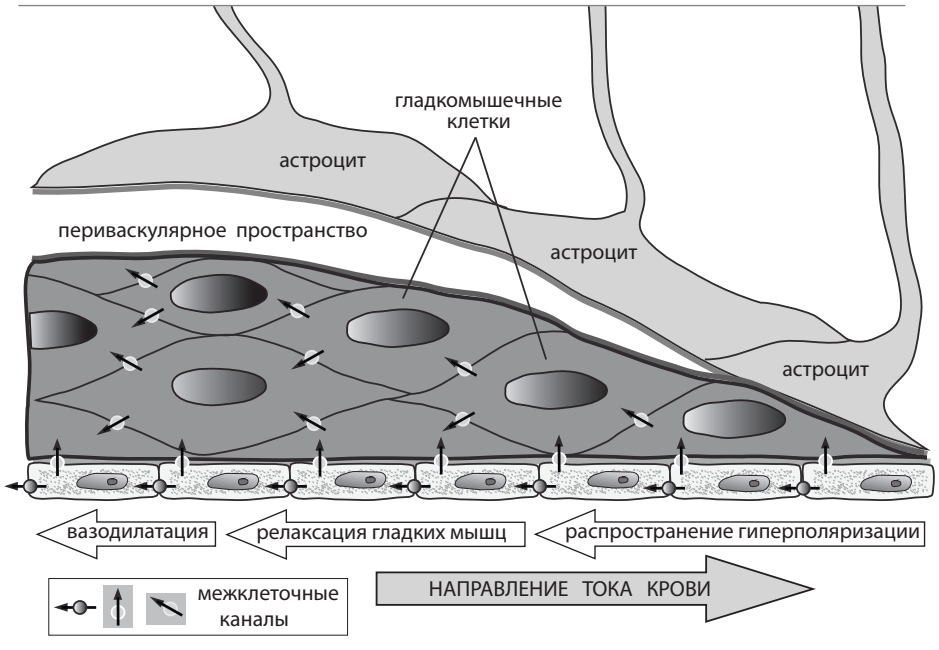


Рис. IV-21 (6)

На этом уровне вазодилатация зависит от распространенной гиперполяризации эндотелия и гладкомышечных клеток и, возможно, от вазодилатации, вызванной миогенным ответом на изменение потока (flow-mediated vasodilatation). Следовательно, на уровне пенетрирующих артерий гемодинамический ответ не связан напрямую с синаптической активностью, а зависит от ретроградного распространения вазодилатации, возникающей из более мелких артериол и капилляров, окружающих активированную область.

## Взаимодействие мозгового кровотока и обмена веществ

В восьмом издании фундаментального руководства по анестезиологии Миллера [46] (Miller's anesthesia 8-th edition 2015) приводится развернутая схема нейроваскулярного взаимодействия (стр. 462). Приводим схему и описание к ней (рисунки IV-21(7)).

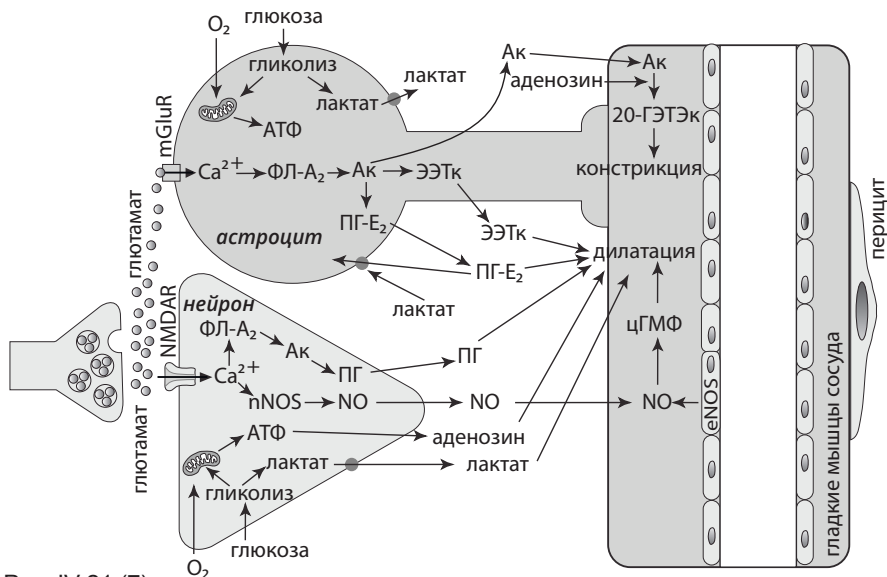


Рис. IV-21 (7)

20-ГЭТЭк – мощный вазоконстриктор; цГМФ – циклический гуанидинмонофосфат; eNOS – эндотелиальная синтаза оксида азота; NMDAR – N-метил d-аспартат глутаматный рецептор; nNOS – нейрональная синтаза оксида азота.

Синаптическая активность приводит к высвобождению глутамата, активации глутамат-эргических рецепторов и поступлению кальция в нейроны. Это приводит к выделению арахидоновой кислоты (Ак), простагландинов (ПГ) и оксида азота (NO). Аденозин и лактат образуются в результате метаболической активности. Все эти факторы приводят к расширению сосудов. Глутамат также активирует рецепторы глутамата (mGluR) в астроцитах, вызывая внутриклеточное поступление кальция, активацию фосфолипазы-A<sub>2</sub> (ФЛ-A<sub>2</sub>), высвобождение арахид-

доновой кислоты (Ак), с последующем метаболизмом до эпокси-эйкозатриеновой кислоты (ЭЭТк) и простагландина- $E_2$  (ПГ- $E_2$ ). Эти два метаболита арахидоновой кислоты (Ак) способствуют расширению сосудов. Но арахидоновая кислота (Ак) также может метаболизироваться до 20-гидрокси-эйкозатетраэновой кислоты (20-ГЭТЭк) в гладких мышцах сосудов.

(Modified from Attwell D, Buchan AM, Charpak S, et al: *Glial and neuronal control of brain blood flow, Nature 468(7321):232-243, 2010.*)[33]

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. **Iadecola C.** The Neurovascular Unit Coming of Age: A Journey through Neurovascular Coupling in Health and Disease. *Neuron*. 2017 Sep 27;96(1):17-42. doi: 10.1016/j.neuron.2017.07.030. Review. PMID: 28957666; PMCID: PMC5657612. [PMC free article]
2. **Blinder P, Tsai PS, Kaufhold JP, Knutsen PM, Suhl H, Kleinfeld D.** The cortical angiome: an interconnected vascular network with noncolumnar patterns of blood flow. *Nat Neurosci*. 2013;16:889–897. doi: 10.1038/nn.3426. [PMC free article]
3. **Cipolla MJ.** The Cerebral Circulation. 2010 doi: 10.4199/C00005ED1V01Y200912ISP002.
4. **Roggendorf W, Cervós-Navarro J** Ultrastructure of arterioles in the cat brain. *Cell Tissue Res*. 1977 Mar 24; 178(4):495-515.
5. **Hamel E.** Perivascular nerves and the regulation of cerebrovascular tone. *J Appl Physiol*. 2006;100:1059–1064. doi: 10.1152/jappphysiol.00954.2005.
6. **Iadecola C., Beitz A.J., Renno W., Xu X., Mayer B., Zhang F.** Nitric oxide synthase-containing neural processes on large cerebral arteries and cerebral microvessels. *Brain Res*. 1993 Mar 19; 606(1):148-55.
7. **Jones EG** On the mode of entry of blood vessels into the cerebral cortex. *J Anat*. 1970 May; 106(Pt 3):507-20.
8. **Zhang ET, Inman CB, Weller RO** Interrelationships of the pia mater and the perivascular (Virchow-Robin) spaces in the human cerebrum. *J Anat*. 1990 Jun; 170():111-23.
9. **Dahl E** The fine structure of intracerebral vessels. *Z Zellforsch Mikrosk Anat*. 1973 Dec 21; 145(4):577-86
10. **Wang H, Hitron IM, Iadecola C, Pickel VM.** Synaptic and vascular associations of neurons containing cyclooxygenase-2 and nitric oxide synthase in rat somatosensory cortex. *Cereb Cortex*. 2005;15:1250–1260. doi: 10.1093/cercor/bhi008.
11. **Cohen Z, Bonvento G, Lacombe P, Hamel E** Serotonin in the regulation of brain microcirculation. *Prog Neurobiol*. 1996 Nov; 50(4):335-62.
12. **Longden TA, Hill-Eubanks DC, Nelson MT.** Ion channel networks in the control of cerebral blood flow. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2016;36:492–512. doi: 10.1177/0271678X15616138. [PMC free article]
13. **Armulik A, Genové G, Betsholtz C.** Pericytes: developmental, physiological, and pathological perspectives, problems, and promises. *Dev Cell*. 2011;21:193–215. doi: 10.1016/j.devcel.2011.07.001.
14. **Damisah EC, Hill RA, Tong L, Murray KN, Grutzendler J.** A fluoro-Nissl dye

identifies pericytes as distinct vascular mural cells during in vivo brain imaging. *Nat Neurosci.* 2017;79:559–12. doi: 10.1038/nn.4564. [PMC free article]

**15. Sokoloff L.** In: Circulation in the central nervous system. Windhorst U, editor. Springer Science & Business Media; Berlin, Heidelberg: 2013. pp. 561–578.

**16. Chaigneau E, Oheim M, Audinat E, Charpak S.** Two-photon imaging of capillary blood flow in olfactory bulb glomeruli. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003;100:13081–13086. doi: 10.1073/pnas.2133652100. [PMC free article]

**17. Cox SB, Woolsey TA, Rovainen CM.** Localized dynamic changes in cortical blood flow with whisker stimulation corresponds to matched vascular and neuronal architecture of rat barrels. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism.* 1993;13:899–913. doi: 10.1038/jcbfm.1993.113.

**18. Freygang and Sokoloff** Quantitative measurement of regional circulation in the central nervous system by the use of radioactive inert gas. *Adv Biol Med Phys.* 1958;(6):263-79.

**19. Iadecola C.** Regulation of the cerebral microcirculation during neural activity: is nitric oxide the missing link? *Trends Neurosci.* 1993 Jun; 16(6):206-14.

**20. LeDoux JE, Thompson ME, Iadecola C, Tucker LW, Reis DJ** Local cerebral blood flow increases during auditory and emotional processing in the conscious rat. *Science.* 1983 Aug 5; 221(4610):576-8.

**21. Raichle ME, Mintun MA.** Brain work and brain imaging. *Annu Rev Neurosci.* 2006;29:449–476. doi: 10.1146/annurev.neuro.29.051605.112819.

**22. Harrison R.V., Harel N., Panesar J., Mount R.J.,** Blood capillary distribution correlates with hemodynamic-based functional imaging in cerebral cortex. *Cereb Cortex.* 2002 Mar; 12(3):225-33.

**23. Iadecola C., Yang G., Ebner T.J., Chen G.** Local and propagated vascular responses

evoked by focal synaptic activity in cerebellar cortex. *J Neurophysiol.* 1997 Aug; 78(2):651-9.

**24. O'Herron P, Chhatbar PY, Levy M, Shen Z, Schramm AE, Lu Z, Kara P.** Neural correlates of single-vessel haemodynamic responses in vivo. *Nature.* 2016;534:378–382. doi: 10.1038/nature17965. [PMC free article]

**25. Chen BR, Kozberg MG, Bouchard MB, Shaik MA, Hillman EMC.** A critical role for the vascular endothelium in functional neurovascular coupling in the brain. *J Am Heart Assoc.* 2014;3 doi: 10.1161/JAHA.114.000787. [PMC free article]

**26. Longden TA, Dabertrand F, Koide M, Gonzales AL, Tykocki NR, Brayden JE, Hill-Eubanks D, Nelson MT.** Capillary K<sup>+</sup>-sensing initiates retrograde hyperpolarization to increase local cerebral blood flow. *Nat Neurosci.* 2017;275:H1489–12. doi: 10.1038/nn.4533.[PMC free article]

**27. Freeman RD, Li B.** Neural-metabolic coupling in the central visual pathway. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences.* 2016;371:20150357. doi: 10.1098/rstb.2015.0357. [PMC free article]

**28. Ko KR, Ngai AC, Winn HR** Role of adenosine in regulation of regional cerebral blood flow in sensory cortex. *Am J Physiol.* 1990 Dec; 259(6 Pt 2):H1703-8.

**29. Tarasoff-Conway JM, Carare RO, Osorio RS, Glodzik L, Butler T, Fieremans E, Axel L, Rusinek H, Nicholson C, Zlokovic BV, Frangione B, Blennow K, Ménard J, Zetterberg H, Wisniewski T, de Leon MJ.** Clearance systems in the brain—implications for Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol.* 2015;11:457–470. doi: 10.1038/nrneurol.2015.119. [PMC free article]

**30. Zhu M, Ackerman JJH, Sukstanskii AL, Yablonskiy DA.** How the body controls brain temperature: the temperature shielding effect of cerebral blood flow. *J Appl Physiol.* 2006;101:1481–1488. doi: 10.1152/jappphysiol.00319.2006. [PMC free article]

- 31. Raichle ME, Mintun MA.** Brain work and brain imaging. *Annu Rev Neurosci.* 2006;29:449–476. doi: 10.1146/annurev.neuro.29.051605.112819.
- 32. Attwell D, Iadecola C** The neural basis of functional brain imaging signals. *Trends Neurosci.* 2002 Dec; 25(12):621-5.
- 33. Attwell D, Buchan AM, Charpak S, Lauritzen M, Macvicar BA, Newman EA.** Glial and neuronal control of brain blood flow. *Nature.* 2010;468:232–243. doi: 10.1038/nature09613. [PMC free article]
- 34. Drake CT, Iadecola C.** The role of neuronal signaling in controlling cerebral blood flow. *Brain Lang.* 2007;102:141–152. doi: 10.1016/j.bandl.2006.08.002.
- 35. Lyons DG, Parpaleix A, Roche M, Charpak S** Mapping oxygen concentration in the awake mouse brain. *Elife.* 2016;5:e12024. doi: 10.7554/eLife.12024. [PMC free article]
- 36. Wei HS, Kang H, Rasheed ID, Zhou S, Lou N, Gershteyn A, McConnell ED, Wang Y, Richardson KE, Palmer AF, Xu C, Wan J, Nedergaard M** Erythrocytes Are Oxygen-Sensing Regulators of the Cerebral Microcirculation. *Neuron.* 2016;91:851–862. doi: 10.1016/j.neuron.2016.07.016. [PMC free article]
- 37. Drew PJ, Shih AY, Kleinfeld D** Fluctuating and sensory-induced vasodynamics in rodent cortex extend arteriole capacity. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2011;108:8473–8478. doi: 10.1073/pnas.1100428108. [PMC free article]
- 38. Ngai AC, Ko KR, Morii S, Winn HR** Effect of sciatic nerve stimulation on pial arterioles in rats. *Am J Physiol.* 1988 Jan; 254(1 Pt 2):H133-9.
- 39. Kim KJ, Ramiro Diaz J, Iddings JA, Filosa JA.** Vasculo-Neuronal Coupling: Retrograde Vascular Communication to Brain Neurons. *J Neurosci.* 2016;36:12624–12639. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1300-16.2016. [PMC free article]
- 40. Moore CI, Cao R.** The hemo-neural hypothesis: on the role of blood flow in information processing. *J Neurophysiol.* 2008;99:2035–2047. doi: 10.1152/jn.01366.2006. [PMC free article]
- 41. Iadecola C.** Neurovascular regulation in the normal brain and in Alzheimer's disease. *Nat Rev Neurosci.* 2004;5:347–360. doi: 10.1038/nrn1387.
- 42. Woolsey TA, Rovainen CM.** Whisker barrels: a model for direct observation of changes in the cerebral microcirculation with neuronal activity. In: Lassen NA, editor. *Brain Work and Mental Activity: Quantitative Studies with Radioactive Tracers : Proceedings of the Alfred Benzon Symposium 31 Held at the Premises of the Royal Danish Academy of Sciences and Letters; Copenhagen. August 12–16, 1990;* John Wiley& Sons, Limited; 1991.
- 43. Wei HS, Kang H, Rasheed ID, Zhou S, Lou N, Gershteyn A, McConnell ED, Wang Y, Richardson KE, Palmer AF, Xu C, Wan J, Nedergaard M.** Erythrocytes Are Oxygen-Sensing Regulators of the Cerebral Microcirculation. *Neuron.* 2016;91:851–862. doi: 10.1016/j.neuron.2016.07.016. [PMC free article]
- 44. Koller A, Toth P.** Contribution of flow-dependent vasomotor mechanisms to the autoregulation of cerebral blood flow. *J Vasc Res.* 2012;49:375–389. doi: 10.1159/000338747. [PMC free article]
- 45. Mishra A, Reynolds JP, Chen Y, Gourine AV, Rusakov DA, Attwell D.** Astrocytes mediate neurovascular signaling to capillary pericytes but not to arterioles. *Nat Neurosci.* 2016;1–12. doi: 10.1038/nn.4428. [PMC free article]
- 46 Miller, Ronald D., Miller's anesthesia Ronald D. Miller ; associate editors, Neal H. Cohen, Lars I. Eriksson, Lee A. Fleisher, Jeanine P. Wiener-Kronish, William L. Young. -- Eighth edition. 2015 by Saunders, an imprint of Elsevier Inc. ISBN 978-0-7020-5283-5 ISBN 978-0-323-28078-5**

## IV-22 Вегетативная нервная система и регуляция мозгового кровотока

Физиологи не сомневаются, что вегетативная иннервация играет важную роль в управлении мозговым кровотоком (МК), но сегодня это недостаточно хорошо изученный аспект ауторегуляции, особенно у людей. Сложность заключается в том, что измерение симпатической активности трудная задача, и иногда просто предполагается, что любая необъяснимая изменчивость экспериментальных данных обусловлена этим эффектом. Поскольку на кровоток влияют одновременно несколько факторов (миогенный ответ, напряжение газов крови, нейронная активация и симпатическая активность), разделить их очень сложно, особенно у людей, когда количество возможных измерений ограничено. В обзоре литературы Ainslie P.N. и Brassard P. [1] указано восемь причин, затрудняющих изучение нейрогенной регуляции МК: 1) избыточность и дублирование сигнальных путей; 2) гетерогенное распределение симпатической иннервации; 3) состояние ГЭБ; 4) видовые отличия экспериментальных животных; 5) продолжительность и интенсивность симпатической стимуляции; 6) асимметрия и влияние перфузионного давления; 7) региональные различия в церебральной ауторегуляции; 8) влияние метаболизма на ауторегуляцию.

В литературном обзоре Tan и Taylor (2014) вегетативная регуляция тонуса сосудов головного мозга разделена на симпатические и холинергические механизмы управления [2]. Авторы показали, что оба механизма участвуют в регуляции МК, но пока доказательная база невелика [2]. В приводимых ниже исследованиях [3; 4; 5; 6] анализируется динамическая ауторегуляция МК, описанная нами в главе IV-5.

Zhang et al (2002) исследовали кросс-спектральную связь между колебанием артериального давления и колебаниями мозгового кровотока до и после ганглионарной вегетативной блокады с помощью триметафана [3]. В этом исследовании на здоровых



испытуемых нижняя часть тела помещалась в герметичную емкость, в которой с заданной частотой создавалось разрежение (oscillatory lower body negative pressure или OLBNP). Таким образом, за счет депонирования крови снижался венозный возврат, менялось АД и оценивался ответ ауторегуляции МК на изменение гемодинамики. После ганглионарной блокады артериальное давление и мозговой кровоток снижались, но соотношение величин между колебаниями давления и потока почти удваивалось. Это указывает на снижение эффективности ауторегуляции МК в ответ на колебания АД. Этот результат подтверждает роль вегетативной иннервации в управлении МК. Ганглионарная блокада отключает как симпатический, так и холинергический нервный контроль, и поэтому наблюдаемый эффект мог быть вызван нарушением одного или обоих.

В исследовании Hamner et al (2010) оценивалось влияние на ауторегуляцию МК альфа-адренергической (симпатической) блокады с фентоламином [4]. Для тестирования ауторегуляции в этом исследовании тоже был использован OLBNP.

Оценка проводилась по изменению скорости линейного кровотока в брахиальной артерии и среднемозговой артерии. Кроме того, проводился мониторинг системной гемодинамики. Как и в [3], авторы отмечали сохранность ауторегуляции МК, и увеличение скорости ответа регуляции МК на изменение системного АД. Когда ауторегуляторный эффект симпатических нервов блокировался, линейная связь между колебаниями давления и потока (то есть когерентность) значительно возрастала и почти удваивалась на более низких частотах, подтверждая роль симпатических механизмов в ауторегуляции.

Та же группа ученых Hamner et al (2012), используя аналогичный протокол исследования динамической ауторегуляции МК (используя метод тестирования OLBNP) для достижения холинергической блокады использовала гликопирролат [5]. Авторы продемонстрировали, что системная холинергическая блокада увеличивает линейную зависимость (т. е. когерентность) между отношением давления к потоку в пределах шкалы времени, когда

цереброваскулярная регуляция наиболее активна (0,03–0,07 Гц) [5]. Таким образом, холинергическая активность дополняет симпатический контроль и играет очевидную роль в ауторегуляции МК.

Hamner и Tan (2014) провели сравнение влияния на динамическую ауторегуляцию МК симпатических, холинергических и миогенных механизмов с использованием различных фармакологических блокад у здоровых добровольцев (используя метод тестирования OLBNP) [6]. Миогенный механизм был определяющим ауторегуляторный ответ в интервале 50–150 mmHg АДср, что соответствует плато на кривой Лассена, тогда как нейрогенный контроль был доминирующим за пределами этой зоны.

Ингибиторы ацетилхолинэстеразы (которые увеличивают высвобождение ацетилхолина из нервных окончаний) используются в лечении болезни Альцгеймера [7; 8] и сосудистой деменции [9]. Пока нет твердых доказательств, что положительный эффект ингибиторов ацетилхолинэстеразы прямо связан с изменениями мозгового кровотока, но такое предположение допустимо. Тот факт, что ганглионарная вегетативная блокада влияет на ауторегуляцию МК, подтверждает роль холинергического контроля [3]. Исследование Seifert et al (2010) об участии холинергического контроля в ауторегуляции МК показало, что мускариновая блокада (с использованием гликопирролата) устраняет увеличение мозгового кровотока в ответ на динамические и статические тесты [10].

Симпатическая и парасимпатическая активность были исследованы при использовании мидазолама, который повышает симпатическую активность и не влияет на эндотелий-зависимое расслабление, и пропופола, который вызывает доминирование парасимпатической иннервации и подавляет эндотелий-зависимое расслабление [11]. Только мидазолам оказывал влияние на ауторегуляцию, несмотря на то, что вне колебаний АД вызывал снижение линейной скорости кровотока.

**Заключение:** Вегетативная иннервация оказывает влияние на тонус мозговых сосудов и регуляцию мозгового кровотока. Это подтверждено экспериментальными и клиническими

данными. На сегодняшний день научных знаний для эффективной коррекции нарушений регуляции МК путем фармакологического воздействия на вегетативную иннервацию сосудов мозга недостаточно. Научный поиск продолжается.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

---

1. **Ainslie PN, Brassard P** (2014) Why is the neural control of cerebral autoregulation so controversial? *F1000Prime Rep* 6:14
2. **Tan CO, Taylor JA** (2014) Integrative physiological and computational approaches to understand autonomic control of cerebral autoregulation. *Exp Physiol* 99(1):3–15
3. **Zhang R, Zuckerman JH, Iwasaki K, Wilson TE, Crandall CG, Levine BD** (2002) Autonomic neural control of dynamic cerebral autoregulation in humans. *Circulation* 106(14):1814–1820
4. **Hamner JW, Tan CO, Lee K, Cohen MA, Taylor JA** (2010) Sympathetic control of the cerebral vasculature in humans. *Stroke* 41(1):102–109
5. **Hamner JW, Tan CO, Tzeng YC, Taylor JA** (2012) Cholinergic control of the cerebral vasculature in humans. *J Physiol* 590(Pt 24):6343–6352
6. **Hamner JW, Tan CO** (2014) Relative contributions of sympathetic, cholinergic, and myogenic mechanisms to cerebral autoregulation. *Stroke* 45(6):1771–1777
7. **Birks J, Harvey RJ**. Donepezil for dementia due to Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Jan 25;(1):CD001190.
8. **Howard R, McShane R, Lindesay J, et al** Donepezil and memantine for moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2012 Mar 8;366(10):893-903. PMID: 22397651 doi: 10.1056/NEJMoa1106668.
9. **Román GC, Salloway S, Black SE, et al** Randomized, placebo-controlled, clinical trial of donepezil in vascular dementia: differential effects by hippocampal size. *Stroke*. 2010 Jun;41(6):1213-21. doi: 10.1161/STROKEAHA.109.570077. Epub 2010 Apr 15. PMID: 2954887 PMID: 20395618
10. **Seifert T, Fisher JP, Young CN, et al** Glycopyrrolate abolishes the exercise-induced increase in cerebral perfusion in humans. *Exp Physiol*. 2010 Oct;95(10):1016-25. PMID: 20660020 doi: 10.1113/expphysiol.2010.054346. Epub 2010 Jul 21.
11. **Ogawa Y, Iwasaki K, Aoki K, Gokan D, Hirose N, Kato J, Ogawa S** (2010) The different effects of midazolam and propofol sedation on dynamic cerebral autoregulation. *Anesth Analg* 111 (5):1279–1284

## IV-23 Почему нейрогенное управление мозговым кровотоком так сложно исследовать?

*Мы включили в свою книгу замечательный обзор научных публикаций Ainslie P.N. и Brassard P. «Почему нейрогенное управление мозговым кровотоком так сложно исследовать?». При этом мы не нарушаем авторского права. Данная статья, по согласованному решению авторов, официально находится в открытом доступе (open access) и имеет лицензию «CC» (Creative Commons). Это значит, что **авторы разрешают свободное копирование, распространение и цитирование** данного интеллектуального продукта при условии указания авторства.*

### Why is the neural control of cerebral autoregulation so controversial?

Philip N. Ainslie and Patrice Brassard

F1000Prime Rep. 2014; 6: 14. Published online 2014 Mar 3. doi: 10.12703/P6-14  
PMCID: PMC3944747 PMID: 24669295

Copyright © 2014 Faculty of 1000 Ltd All F1000Prime Reports articles are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-Non Commercial License, which permits non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

*Сокращения:* АМК – ауторегуляция мозгового кровотока; АДср – среднее артериальное давление; СМА – среднемозговая артерия; МК – мозговой кровоток; РаСО<sub>2</sub> – напряжение СО<sub>2</sub> в артерии; ТКДГ – транскраниальная доплерография; СМRO<sub>2</sub> – скорость потребления мозгом кислорода; L-NMMA – неселективный ингибитор синтазы оксида азота.

## **Почему нейрогенное управление мозговым кровотоком так сложно исследовать?**

### **Abstract (краткое резюме)**

Ауторегуляция мозгового кровотока (АМК) – это комплекс физиологических механизмов, которые поддерживают постоянный мозговой кровоток (МК), когда меняется системное артериальное давление. Механизмы АМК, особенно у людей, плохо изучены, но, несомненно, являются многофакторными и, вероятно, включают в себя множество резервных механизмов, которые могут отличаться у разных видов животных. Влияет ли симпатическая нервная деятельность на МК и/или АМК у людей, остается неясным. После краткого введения в ауторегуляцию мозгового кровотока, этот обзор выдвигает на первый план вероятные причины разных точек зрения о механизмах нейрогенной АМК. В заключении даны, предложения для дальнейших исследований, чтобы улучшить понимание нейрогенной регуляции мозгового кровотока.

### **Вступление**

Способность человеческого мозга к накоплению и хранению энергетических субстратов крайне мала, а скорость метаболизма высока, и это делает критически значимой точную регуляцию мозгового кровотока для поддержания постоянного поступления питательных веществ и  $O_2$  [1; 2]. Хотя мозг составляет около 2% массы тела, он получает до 15–20% общего сердечного выброса. Таким образом, мозг является одним из наиболее перфузируемых органов в организме. Действительно, высокие метаболические потребности мозга, которые покрываются в основном за счет окислительного метаболизма, требуют значительной доли сердечного выброса. При этом суммарный приток крови к мозгу должен быть относительно постоянным, поскольку мозг заключен в ригидный череп, который не может расширяться при поступлении к мозгу большего количества крови. Повышение внутричерепного давления, вызванное вазогенным отеком мозга, приводит к тяжелым неврологическим осложнениям и даже смерти. Транспорт воды и растворенных ве-

ществ из крови в паренхиму головного мозга управляется комплексом физиологических механизмов, обеспечивающих поддержание внутричерепного давления в пределах нормы, а также ионной среды, необходимой для работы нервных клеток. Крупные артерии головного мозга играют более значительную роль в формировании сосудистого сопротивления, чем в других органах, что отличает мозговое кровообращение от периферического. Участие крупных артерий мозга в формировании сосудистого сопротивления, скорее всего, важно для обеспечения относительно постоянного суммарного притока крови к мозгу и защищает микроциркуляцию от скачков артериального давления.

Продукты метаболизма мозга и химические стимулы (т. е. напряжение углекислого газа  $[PaCO_2]$ /рН) являются ключевыми факторами, которые влияют на просвет сосудов головного мозга и, как следствие, на сопротивление мозговых сосудов и кровотоков мозга. Кроме этого в управление просветом сосудов головного мозга и кровоснабжение головного мозга, может быть вовлечена другая группа регуляторных компонентов – это нервные стимулы. Нейронный вклад дебатировался с момента первого описания периваскулярных нервных волокон в стенках сосудов головного мозга [3–5]. В этом кратком обзоре будут рассмотрены не все аспекты уникального мозгового кровообращения. Мы сосредоточимся на вероятных причинах трудностей при изучении нейрогенного участия в ауторегуляции мозгового кровотока. В заключении даны предложения для дальнейших исследований, чтобы улучшить понимание нейронного контроля регуляции мозгового кровотока.

### **Ауторегуляция мозгового кровотока: общее представление**

Ауторегуляция мозгового кровотока относится к механизмам, которые поддерживают постоянный МК при изменениях кровяного давления. Ауторегуляция мозгового кровотока часто подразделяется на статический и динамический компонент. Понятия статическая и динамическая ауторегуляция мозгового кровотока подразумевают не физиологическое различие, а мето-

ды оценки феномена, где статическая ауторегуляция мозгового кровотока обычно описывается как действующая в течение нескольких минут или часов и представляет собой установившуюся зависимость между средним артериальным давлением (АДср) и мозговым кровотоком. Напротив, динамическая АМК обычно относится к соотношению перфузионного давления и кровотока, которое наблюдается во время кратковременных изменений АДср (например, при изменении положения тела), происходящих в течение нескольких секунд. Хотя эти две методики воздействуют на один и тот же объект, сосудистая система мозга, по-видимому, лучше справляется с буферизацией колебаний артериального давления более низких частот ( $< 0,20$  Гц), чем колебаний более высоких частот ( $> 0,20$  Гц). Насколько нам известно, нет данных, указывающих, что краткосрочная (динамическая) и долгосрочная (статическая) ауторегуляция мозгового кровотока имеют в своей основе разные физиологические механизмы (рассмотрено в [6]). Тот факт, что ауторегуляция мозгового кровотока не успевает отвечать на быстрые (высокочастотные) колебания АДср говорит в пользу наличия одного (одних и тех же) физиологического механизма(ов). Тем не менее, мы отмечаем, что в некоторых конкретных условиях, например, при сепсисе [7] и у пациентов с диабетом 2 типа [8] тестирование динамической и статической ауторегуляции мозгового кровотока могут показывать разную степень сохранности ответа. Механизмы статической ауторегуляции мозгового кровотока изучены меньше и требуют дальнейшего изучения, в отличие от динамической ауторегуляции мозгового кровотока (рассмотренной в [6; 9]).

### **Ауторегуляция мозгового кровотока: роль симпатической нервной системы?**

Механизмы ауторегуляции мозгового кровотока не совсем понятны и могут даже отличаться в зависимости от повышения или снижения артериального давления (см. раздел «Асимметрия и влияние перфузионного давления» ниже). Влияет ли симпатическая нервная активность на МК и/или ауторегуляцию мозгового

кровотока у людей, остается спорным [10; 11]. Сосуды мозга богато обеспечиваются периваскулярными адренергическими нервами [12], а клетки гладких мышц в артериолах имеют альфа- и бета-адренергические рецепторы [13]. Исследования на животных, в которых изучалось влияние симпатической стимуляции на МК, показали снижение МК на исходном уровне, а также во время острой гипертензии при стимуляции верхнего шейного ганглия [2, 14]. У собак с использованием изолированного двойного препарата, который устранял реакции барорецепторов и хеморецепторов на изменения артериального давления, было показано, что при денервации сонной артерии ауторегуляция полностью выключается [15]. Напротив, сообщается, что церебральная ауторегуляция сохраняется у симпатически и парасимпатически денервированных животных (кошек), что свидетельствует о том, что симпатическая нервная активность не играет главной роли в ауторегуляции мозгового кровотока [16]. У людей существуют биохимические данные, свидетельствующие о том, что симпатическая стимуляция влияет на МК [17], хотя, по-видимому, оказывает меньшее влияние на МК по сравнению с эффектом, наблюдаемым в других областях периферического кровообращения. Тем не менее, на основе транскраниальных доплеровских (ТКДГ) измерений, результаты, полученные у людей, подтверждают скромное и в некоторой степени частотно-зависимое влияние на динамическую ауторегуляцию мозгового кровотока как симпатической [18–20], так и парасимпатической нервной активности [21; 22]. Преимущества и ограничения, связанные с экспериментальными подходами к оценке церебральной ауторегуляции у людей, были недавно рассмотрены [6].

Установлено, что на животных моделях оксид азота, выделяемый окончаниями нейронов встроенных в стенки артериол, обладает способностью модулировать ауторегуляцию мозгового кровотока. Это говорит о том, что, хотя внешняя иннервация не может быть ключевым фактором в ауторегуляции мозгового кровотока, внутренняя иннервация может быть важной [23]. Тем не менее, картина не так ясна у людей. Пациенты, получающие L-NMMA, неселективный ингибитор синтазы оксида азота, про-



являют ослабление динамической ауторегуляции мозгового кровотока, при тестировании снижением артериального давления, которое индуцируется надуванием и быстрым сдуванием пневматической манжеты наложенной на уровне бедра. Интересно, что та же самая методика оценки установила сохранность динамической ауторегуляции мозгового кровотока у пациентов контрольной группы с введением сопоставимой прессорной дозы норадреналина [24]. L-NMMA не влиял на динамическую ауторегуляцию мозгового кровотока, измеренную путем анализа передаточной функции в низкочастотном диапазоне у здоровых добровольцев [25]. Таким образом, роль оксида азота в исследованиях на людях (по крайней мере, с использованием L-NMMA) продемонстрировала ничем не примечательное влияние на соотношение перфузионного давления и кровотока в головном мозге.

Предполагается, что побочные продукты метаболизма, такие как  $H^+$ ,  $K^+$ ,  $O_2$  и аденозин, также играют роль в ауторегуляции мозгового кровотока [26]. Ответ гладких мышц мозговых сосудов в виде сужения просвета в ответ на повышенное кровяное давление и расширения просвета сосуда в ответ на снижение кровяного давления, также, вероятно, определяет ауторегуляцию мозгового кровотока [27; 28]. Последние данные, полученные на людях, подтверждают скромную и частотно-зависимую роль миогенного механизма в динамической церебральной ауторегуляции [29].

### **Почему нейрогенное управление мозговым кровотоком так сложно исследовать?**

Ясно, что механизмы, лежащие в основе ауторегуляции мозгового кровотока, являются многофакторными и, вероятно, отражают множество избыточных путей (резервных механизмов), которые потенциально различаются у разных видов. Тем не менее, возникает очевидный вопрос: почему наше знание о нейронном управлении мозговым кровотоком и, следовательно, ауторегуляции мозгового кровотока настолько противоречивы? Мы рассмотрим возможные причины ниже.

### **Избыточность систем ауторегуляции**

У интактного животного или человека избыточные (резервные) механизмы управляют поведением сложных систем (например, поддержание гемостаза) [30]. Например, ряд дилататорных факторов, таких как простаноиды, оксид азота и гистамин, могут противодействовать вазопрессорным эффектам норадреналина в мозговом кровообращении [31; 32].

### **Гетерогенное распределение симпатической иннервации**

Плотность симпатической иннервации неоднородна и это наводит на мысль о неодинаковых ответах на симпатическую активность в определенных областях мозга. Кроме того, артериолы имеют как альфа-, так и бета-адренергические рецепторы [13], которые также различаются по плотности в зависимости от размера сосуда.

### **Проницаемость гематоэнцефалического барьера**

Гематоэнцефалический барьер у интактного субъекта защищает мозг от циркулирующих нейротрансмиттеров, особенно катехоламинов [33]. Однако используемая экспериментальная модель и её влияние на проницаемость гематоэнцефалического барьера могут привести к искаженным результатам. Например, использование адренергической блокады осложняется прямыми сердечными (например, бета [22; 34]) и периферическими сосудистыми (например, альфа [19; 35]) эффектами. Кроме того, эти препараты не могут аналогичным образом влиять на сосудистую сеть головного мозга из-за их неспособности преодолевать гематоэнцефалический барьер.

### **Видовые различия не позволяют переносить на людей результаты экспериментов на животных.**

Видовые особенности ответов значительно различаются по цереброваскулярной чувствительности к стимуляции симпатических нервов. Количество симпатических альфа- и бета-адренергических рецепторов в разных областях мозга и у разных видов варьируется (см. обзор [36]). Более того, у некоторых

видов наблюдаются изменения в развитии цереброваскулярной чувствительности к альфа-адренорецептор-опосредованным стимулам [37; 38].

### **Продолжительность и интенсивность симпатической стимуляции**

Продолжительность и характер стимуляции также могут влиять на цереброваскулярный ответ. Например, церебральные сосуды могут утрачивать чувствительность к симпатической стимуляции через 5–7 минут воздействия [39]. Другими словами, во время длительной симпатической активации возникает феномен «вазомоторного побега» («vasomotor escape»), что позволяет предположить, что нейронный контроль мозгового кровообращения может быть более эффективным в динамических, чем в стационарных условиях. Использование нефизиологических частот (1–50 Гц), которые связаны с различными схемами стимуляции, используемыми в исследованиях на животных, затрудняет экстраполяцию этих результатов для людей. Следует отметить, что интенсивность (то есть величина) активации симпатической нервной активности или артериального давления также важна для цереброваскулярного ответа (см. [6; 9]).

### **Асимметрия и влияние перфузионного давления**

Последние данные, полученные как у людей [40–42], так и у животных [43], подтверждают идею гистерезиса в динамическом соотношении перфузионного давления и мозгового кровотока. Другими словами, мозг может эффективно противодействовать острой артериальной гипертензии лучше, чем острой гипотензии. Кроме того, похоже, что эффект симпатической стимуляции зависит от фактического артериального давления. Действительно, симпатическая стимуляция оказывает большее влияние при артериальной гипертензии по сравнению с нормотензивными состояниями [44; 45].

### **Региональные различия в ауторегуляции мозгового кровотока**

Ауторегуляция мозгового кровотока обычно изучалась в средней мозговой артерии (СМА). Делалось допущение, что

представляющие интерес параметры (ауторегуляция мозгового кровотока, цереброваскулярная реактивность к  $\text{CO}_2$  и т. д.) будут идентичны в других мозговых артериях. Некоторые недавние сообщения предполагают, что это не так. Например, динамическая ауторегуляция мозгового кровотока, характеризующаяся скоростью регуляции во время наклона головы, во внутренней сонной артерии такая же как в СМА, но слабее в позвоночной артерии [46]. Задняя мозговая артерия также, по-видимому, обладает менее эффективной динамической ауторегуляцией мозгового кровотока, характеризуемой анализом передаточной функции, по сравнению с СМА [47]. Тем не менее, исследования также сообщают о сходной динамической ауторегуляции мозгового кровотока в СМА и вертебробазиллярном кровообращении в покое на спине [48] и в условиях ортостатического стресса [49]. Кровоток в белом веществе, по-видимому, быстрее восстанавливается по сравнению с серым веществом, в то время как кора головного мозга демонстрирует более быстрое восстановление кровотока по сравнению с мозжечком после сдувания пневматической манжеты на бедре [50]. Новые технологии позволяют более детальную оценку цереброваскулярной функции в ответ на различные стимулы. В будущих исследованиях необходимо рассмотреть региональные различия в регуляции МК во время манипуляций с артериальным давлением.

### **Влияние метаболизма на ауторегуляцию мозгового кровотока**

При описании метаболизма мозга обычно учитывают скорость потребления мозгом кислорода  $[\text{CMRO}_2 \text{ в ммоль} \times 100 \text{ г/мин}] = \text{глобальный МК} \times [\text{ммоль} \times 100 \text{ г/мин}]$  и артерио-венозную разницу по кислороду  $[\text{CaO}_2 - \text{CvO}_2]$ , где  $\text{CaO}_2$  и  $\text{CvO}_2$  представляют собой артериальные и венозное содержание кислорода, соответственно. Метаболизм мозга управляет локальными изменениями церебральной перфузии и, возможно, способствует глобальным изменениям мозгового кровотока во время различных физиологических ситуаций, таких как сон [51], анестезия [52] или физические упражне-

ния [53]. На метаболизм мозга негативно влияют многочисленные патологические состояния [54], а также постинсультное повреждение [55]. Как изменения церебрального метаболизма могут влиять на ауторегуляцию мозгового кровотока у здоровых людей, остается неизвестным. Это соображение особенно важно при сравнении исследований, проводимых во время бодрствования с исследованиями во время сна или анестезии. Кроме того, сообщалось о метаболическом ограничении способности симпатической нервной системы вызывать вазоконстрикцию во время упражнений на скелетных мышцах [56]. Косвенные доказательства такого метаболического ограничения или симпатолитического были зарегистрированы у здоровых людей, получавших фенилэфрин в покое и во время умеренно интенсивных упражнений [57]. Эти данные подтверждают результаты, полученные в эксперименте на животных [58]. Поскольку метаболизм мозга в покое повышен по сравнению с метаболизмом скелетных мышц, можно предположить, что симпатолитический может ослабить влияние симпатической нервной активности на МК во время активного бодрствования.

### **Выводы и будущие направления исследований**

Этот краткий обзор суммирует результаты исследований ауторегуляции мозгового кровотока. Мы намеренно сфокусировались на одном из наиболее противоречивых механизмов ауторегуляции головного мозга: нейрогенном управлении АМК. Опираясь на мнение о том, что роль симпатической нервной активности на МК и/или ауторегуляцию мозгового кровотока в организме человека остается спорной, мы сосредоточили внимание на возможных причинах этого противоречия. Аспекты клинических и экспериментальных исследований, связанные с избыточностью систем управления, гетерогенным распределением, проницаемостью гематоэнцефалического барьера, различиями видов экспериментальных животных, вариациями в продолжительности и интенсивности симпатической стимуляции, асимметрией и влиянием перфузионного давления, региональными различиями в ауторегуляции головного

мозга и метаболическими ограничениями являются вероятными факторами, приводящими к противоречивым результатам и выводам в научной литературе по данной теме. Понимание и оценка этих сложностей необходимы для улучшения понимания физиологической роли симпатической нервной системы в ауторегуляции мозгового кровотока. Мы считаем, что для дальнейшего изучения этой увлекательной и важной области регуляции мозгового кровотока у людей, следующим шагом является проведение оценки глобального и регионального мозгового кровотока в условиях стабильного  $\text{PaCO}_2$ , с использованием как физических, так и фармакологических факторов, приводящих к изменению АДср. Представляется важным не полагаться исключительно на ТКДГ для оценки реакции сосудистой системы мозга, а использовать другие методы визуализации кровотока. Нужны методы оценки не только глобальной симпатической нервной активности, но и исследование локальных реакций, чтобы выяснить их роль в управлении просветом мозговых сосудов. Одним из способов достижения этого является использование агониста альфа-2-адренорецепторов центрального действия (например, клонидина) и количественная оценка вопроса о целом теле по сравнению с церебральной симпатической нервной активностью с использованием методов определения концентрации норадреналина в оттекающей от мозга крови [17].

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в данной публикации.

Электронная версия данной статьи доступна: <http://f1000.com/prime/reports/b/6/14>

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. **Ainslie PN, Shaw AD, Smith KJ, Willie CK, Ikeda K, Graham J, Macleod DB.** Stability of cerebral metabolism and substrate availability in humans during hypoxia and hyperoxia. *Clin Sci.* 2013
2. **Heistad DD, Marcus ML, Gross PM.** Effects of sympathetic nerves on cerebral vessels in dog, cat, and monkey. *Am J Physiol.* 1978;235:H544–52.
3. **Fog M.** Cerebral circulation. the reaction of pial arteries to a fall in blood pressure. *Arch Neurol Psychiat.* 1939;37
4. **Fog M.** Cerebral circulation II. Reaction of pial arteries to increase in blood pressure. *Arch Neuro Psychiat.* 1939;41 doi: 10.1001/archneurpsyc.1939.02270140046003.
5. **Edvinsson L.** Neurogenic mechanisms in the cerebrovascular bed. Autonomic nerves, amine receptors and their effects on cerebral blood flow. *Acta Physiol Scand Suppl.* 1975;427:1–35.
6. **Tan CO, Taylor JA.** Integrative physiological and computational approaches to understand autonomic control of cerebral autoregulation. *Exp Physiol.* 2014;99:3–15. doi: 10.1113/expphysiol.2013.072355. [PMC free article] <http://f1000.com/prime/718134126>
7. **Berg RMG, Plovsing RR, Ronit A, Bailey DM, Holstein-Rathlou N, Møller K.** Disassociation of static and dynamic cerebral autoregulatory performance in healthy volunteers after lipopolysaccharide infusion and in patients with sepsis. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2012;303:R1127–35. doi: 10.1152/ajpregu.00242.2012. <http://f1000.com/prime/718270355>
8. **Kim Y, Immink RV, Stok WJ, Karemaker JM, Secher NH, van Lieshout JJ.** Dynamic cerebral autoregulatory capacity is affected early in Type 2 diabetes. *Clin Sci.* 2008;115:255–62. doi: 10.1042/CS20070458. <http://f1000.com/prime/718270362>
9. **Tzeng Y, Ainslie PN.** Blood pressure regulation IX: cerebral autoregulation under blood pressure challenges. *Eur J Appl Physiol.* 2013
10. **van Lieshout JJ, Secher NH.** Point:Counterpoint: Sympathetic activity does/does not influence cerebral blood flow. Point: Sympathetic activity does influence cerebral blood flow. *J Appl Physiol.* 2008;105:1364–6. doi: 10.1152/jappphysiol.90597.2008. <http://f1000.com/prime/718270363>
11. **Strandgaard S, Sigurdsson ST.** Point:Counterpoint: Sympathetic activity does/does not influence cerebral blood flow. Counterpoint: Sympathetic nerve activity does not influence cerebral blood flow. *J Appl Physiol.* 2008;105:1366–7. doi: 10.1152/jappphysiol.90597.2008a. discussion 1367-8. <http://f1000.com/prime/718270364>
12. **Edvinsson L, Hamel E.** From perivascular nerves in brain vessels. In: Edvinsson L, Krause D, editors. *Cerebral Blood Flow and Metabolism.* 2nd edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002. pp. 30–42.
13. **Edvinsson L.** Sympathetic control of cerebral circulation. *Trends Neurosci.* 1982;5 doi: 10.1016/0166-2236(82)90232-6.
14. **Cassaglia PA, Griffiths RI, Walker AM.** Sympathetic nerve activity in the superior cervical ganglia increases in response to imposed increases in arterial pressure. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2008;294:R1255–61. doi: 10.1152/ajpregu.00332.2007. <http://f1000.com/prime/718270365>
15. **Sagawa K, Guyton AC.** Pressure-flow relationships in isolated canine cerebral circulation. *Am J Physiol.* 1961;200:711–4. [PubMed] [Google Scholar]
16. **Busija DW, Heistad DD.** Factors involved in the physiological regulation of the cerebral circulation. *Rev Physiol Biochem Pharmacol.* 1984;101:161–211. doi: 10.1007/BFb0027696.

**17. Mitchell DA, Lambert G, Secher NH, Raven PB, van Lieshout J, Esler MD.**

Jugular venous overflow of noradrenaline from the brain: a neurochemical indicator of cerebrovascular sympathetic nerve activity in humans. *J Physiol (Lond)* 2009;587:2589–97. doi: 10.1113/jphysiol.2008.167999. [PMC free article] <http://f1000.com/prime/718270366>

**18. Zhang R, Zuckerman JH, Iwasaki K, Wilson TE, Crandall CG, Levine BD.**

Autonomic neural control of dynamic cerebral autoregulation in humans. *Circulation*. 2002;106:1814–20. doi: 10.1161/01.CIR.0000031798.07790.FE.

**19. Hamner JW, Tan CO, Lee K, Cohen MA, Taylor JA.**

Sympathetic control of the cerebral vasculature in humans. *Stroke*. 2010;41:102–9. doi: 10.1161/STROKEAHA.109.557132. [PMC free article]

**20. Ogoh S, Brothers RM, Eubank WL, Raven PB.**

Autonomic neural control of the cerebral vasculature: acute hypotension. *Stroke*. 2008;39:1979–87. doi: 10.1161/STROKEAHA.107.510008.

**21. Hamner JW, Tan CO, Tzeng Y, Taylor JA.**

Cholinergic control of the cerebral vasculature in humans. *J Physiol (Lond)* 2012;590:6343–52. doi: 10.1113/jphysiol.2012.245100. [PMC free article]

**22. Ogoh S, Tzeng Y, Lucas SJE, Galvin SD, Ainslie PN.**

Influence of baroreflex-mediated tachycardia on the regulation of dynamic cerebral perfusion during acute hypotension in humans. *J Physiol (Lond)* 2010;588:365–71. doi: 10.1113/jphysiol.2009.180844. [PMC free article]

**23. Talman WT, Nitschke Dragon D.**

Neuronal nitric oxide mediates cerebral vasodilatation during acute hypertension. *Brain Res*. 2007;1139:126–32. doi: 10.1016/j.brainres.2007.01.008. [PMC free article] <http://f1000.com/prime/718270367>

**24. White RP, Vallance P, Markus HS.**

Effect of inhibition of nitric oxide synthase on dynamic cerebral autoregulation in humans. *Clin Sci*. 2000;99:555–60. doi: 10.1042/CS20000064.

**25. Zhang R, Wilson TE, Witkowski S, Cui J, Crandall GG, Levine BD.**

Inhibition of nitric oxide synthase does not alter dynamic cerebral autoregulation in humans. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2004;286:H863–9. doi: 10.1152/ajpheart.00373.2003.

**26. Paulson OB, Strandgaard S, Edvinsson L.**

Cerebral autoregulation. *Cerebrovasc Brain Metab Rev*. 1990;2:161–92.

**27. Kontos HA, Wei EP, Raper AJ, Rosenblum WI, Navari RM, Patterson JL.**

Role of tissue hypoxia in local regulation of cerebral microcirculation. *Am J Physiol*. 1978;234:H582–91.

**28. Mellander S.**

Functional aspects of myogenic vascular control. *J Hypertens Suppl*. 1989;7:S21–30. discussion S31.

**29. Tan CO, Hamner JW, Taylor JA.**

The role of myogenic mechanisms in human cerebrovascular regulation. *J Physiol (Lond)* 2013;591:5095–105. doi: 10.1113/jphysiol.2013.259747. [PMC free article] <http://f1000.com/prime/718078660>

**30. Joyner MJ.**

Physiology and redundancy. *Physiology (Bethesda)* 2013;28:136–7. doi: 10.1152/physiol.00015.2013.

**31. Busija DW, Leffler CW.**

Eicosanoid synthesis elicited by norepinephrine in piglet parietal cortex. *Brain Res*. 1987;403:243–8. doi: 10.1016/0006-8993(87)90061-8. <http://f1000.com/prime/718270368>

**32. Gross PM, Harper AM, Teasdale GM.**

Interaction of histamine with noradrenergic constrictory mechanisms in cat cerebral arteries and veins. *Can J Physiol Pharmacol*. 1983;61:756–63. doi: 10.1139/y83-117. <http://f1000.com/prime/718270369>

**33. Weiss N, Miller F, Cazaubon S, Couraud P.**

Biologie de la barrière hématoencéphalique. Partie I. *Rev Neurol (Paris)* 2009;165:863–74. doi: 10.1016/j.neurol.2009.03.004.

**34. Ide K, Boushel R, Sørensen HM, Fernandes A, Cai Y, Pott F, Secher NH.**

Middle cerebral artery blood velocity during exercise with beta-1 adrenergic and unilateral stellate ganglion blockade in humans.



Acta Physiol Scand. 2000;170:33–8. doi: 10.1046/j.1365-201x.2000.00757.x.

**35. Peebles KC, Ball OG, MacRae BA, Horsman HM, Tzeng YC.** Sympathetic regulation of the human cerebrovascular response to carbon dioxide. *J Appl Physiol.* 2012;113:700–6. doi: 10.1152/jappphysiol.00614.2012.

**36. Sándor P.** Nervous control of the cerebrovascular system: doubts and facts. *Neurochem Int.* 1999;35:237–59. doi: 10.1016/S0197-0186(99)00067-4. <http://f1000.com/prime/718270370>

**37. Wagerle LC, Kumar SP, Delivoria-Papadopoulos M.** Effect of sympathetic nerve stimulation on cerebral blood flow in newborn piglets. *Pediatr Res.* 1986;20:131–5. doi: 10.1203/00006450-198602000-00007.

**38. Wagerle LC, Kurth CD, Roth RA.** Sympathetic reactivity of cerebral arteries in developing fetal lamb and adult sheep. *Am J Physiol.* 1990;258:H1432–8.

**39. Sercombe R, Lacombe P, Aubineau P, Mamo H, Pinard E, Reynier-Rebuffel AM, Seylaz J.** Is there an active mechanism limiting the influence of the sympathetic system on the cerebral vascular bed? Evidence for vasomotor escape from sympathetic stimulation in the rabbit. *Brain Res.* 1979;164:81–102. doi: 10.1016/0006-8993(79)90008-8. <http://f1000.com/prime/718270371>

**40. Aaslid R, Blaha M, Sviri G, Douville CM, Newell DW.** Asymmetric dynamic cerebral autoregulatory response to cyclic stimuli. *Stroke.* 2007;38:1465–9. doi: 10.1161/STROKEAHA.106.473462. <http://f1000.com/prime/718270372>

**41. Schmidt B, Klingelhöfer J, Perkes I, Czosnyka M.** Cerebral autoregulatory response depends on the direction of change in perfusion pressure. *J Neurotrauma.* 2009;26:651–6. doi: 10.1089/neu.2008.0784. <http://f1000.com/prime/718270379>

**42. Tzeng Y, Willie CK, Atkinson G, Lucas SJE, Wong A, Ainslie PN.**

Cerebrovascular regulation during transient hypotension and hypertension in humans. *Hypertension.* 2010;56:268–73. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.152066.

**43. Cassaglia PA, Griffiths RI, Walker AM.** Sympathetic withdrawal augments cerebral blood flow during acute hypercapnia in sleeping lambs. *Sleep.* 2008;31:1729–34. [PMC free article] <http://f1000.com/prime/718270381>

**44. Bill A, Linder J.** Sympathetic control of cerebral blood flow in acute arterial hypertension. *Acta Physiol Scand.* 1976;96:114–21. doi: 10.1111/j.1748-1716.1976.tb10176.x. <http://f1000.com/prime/718270382>

**45. Edvinsson L, Owman C, Siesjö B.** Physiological role of cerebrovascular sympathetic nerves in the autoregulation of cerebral blood flow. *Brain Res.* 1976;117:519–23. doi: 10.1016/0006-8993(76)90760-5. <http://f1000.com/prime/718270384>

**46. Sato K, Fisher JP, Seifert T, Overgaard M, Secher NH, Ogoh S.** Blood flow in internal carotid and vertebral arteries during orthostatic stress. *Exp Physiol.* 2012;97:1272–80. doi: 10.1113/expphysiol.2012.064774. <http://f1000.com/prime/718270394>

**47. Haubrich C, Wendt A, Diehl RR, Klötzsch C.** Dynamic autoregulation testing in the posterior cerebral artery. *Stroke.* 2004;35:848–52. doi: 10.1161/01.STR.0000120729.99039.B6. <http://f1000.com/prime/718270395>

**48. Park CW, Sturzenegger M, Douville CM, Aaslid R, Newell DW.** Autoregulatory response and CO<sub>2</sub> reactivity of the basilar artery. *Stroke.* 2003;34:34–9. doi: 10.1161/01.STR.0000047122.42591.B3.

**49. Deegan BM, Cooke JP, Lyons D, O'Laughlin G, Serrador JM.** Cerebral autoregulation in the vertebral and middle cerebral arteries during combine head upright tilt and lower body negative pressure in healthy humans. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2010;2010:2505–8.

- 50. Horsfield MA, Jara JL, Saeed NP, Panerai RB, Robinson TG.** Regional differences in dynamic cerebral autoregulation in the healthy brain assessed by magnetic resonance imaging. *PLoS ONE*. 2013;8:e62588. doi: 10.1371/journal.pone.0062588. [PMC free article]
- 51. Madsen PL, Schmidt JF, Wildschjødzt G, Friberg L, Holm S, Vorstrup S, Lassen NA.** Cerebral O<sub>2</sub> metabolism and cerebral blood flow in humans during deep and rapid-eye-movement sleep. *J Appl Physiol*. 1991;70:2597–601. <http://f1000.com/prime/718270397>
- 52. Oshima T, Karasawa F, Satoh T.** Effects of propofol on cerebral blood flow and the metabolic rate of oxygen in humans. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2002;46:831–5. doi: 10.1034/j.1399-6576.2002.460713.x. <http://f1000.com/prime/718270399>
- 53. Dalsgaard MK, Ide K, Cai Y, Quistorff B, Secher NH.** The intent to exercise influences the cerebral O(2)/carbohydrate uptake ratio in humans. *J Physiol (Lond)* 2002;540:681–9. doi: 10.1113/jphysiol.2001.013062. [PMC free article] <http://f1000.com/prime/718270400>
- 54. Mosconi L, Pupi A, Leon MJ de.** Brain glucose hypometabolism and oxidative stress in preclinical Alzheimer's disease. *Ann N Y Acad Sci*. 2008;1147:180–95. doi: 10.1196/annals.1427.007. [PMC free article] <http://f1000.com/prime/718270401>
- 55. Baron JC, D'Antona R, Pantano P, Serdaru M, Samson Y, Bousser MG.** Effects of thalamic stroke on energy metabolism of the cerebral cortex. A positron tomography study in man. *Brain*. 1986;109 (Pt 6):1243–59. doi: 10.1093/brain/109.6.1243.
- 56. Remensnyder JP, Mitchell JH, Sarnoff SJ.** Functional sympatholysis during muscular activity. Observations on influence of carotid sinus on oxygen uptake. *Circ Res*. 1962;11:370–80. doi: 10.1161/01.RES.11.3.370. <http://f1000.com/prime/718270402>
- 57. Brassard P, Seifert T, Wissenberg M, Jensen PM, Hansen CK, Secher NH.** Phenylephrine decreases frontal lobe oxygenation at rest but not during moderately intense exercise. *J Appl Physiol*. 2010;108:1472–8. doi: 10.1152/jappphysiol.01206.2009. <http://f1000.com/prime/3507957>
- 58. Gross PM, Marcus ML, Heistad DD.** Regional distribution of cerebral blood flow during exercise in dogs. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol*. 1980;48:213–7.

*Британские ученые установили... (фольклор).*

## **IV-24 «ICM+» и индексы ауторегуляции мозгового кровообращения**

*Об ICM+ можно подробно узнать на сайте <https://icmplus.neurosurg.cam.ac.uk>, разработчики рассказывают о возможностях, результатах и достижениях, а также об условиях участия в совместных исследованиях.*

Эта история началась в Польше в Варшавском технологическом университете в 1980–1986 годы. Группа ученых: Марек Жозника (Marek Czosnyka), Антони Гржанка (Antoni Grzanka), Питер Шмелевский (Peter Smielewski) и Стефан Печник (Stefan Piechnik) работали над созданием компьютеров для анализа трендов динамики внутричерепного давления (в то время компьютеры IBM не продавались в страны социалистического содружества из-за военного эмбарго). Не было мониторов и жестких дисков, информация была на бумажных лентах с перфорацией и магнитных лентах с аналоговыми сигналами.

1986: доктор Пржемыслав Волк-Лапинский (Przemyslaw Wolk-Laniewski) из Детского центра здоровья, в Варшаве, принимавший участие в этой работе, ввёл термин ICM (Intensive Care Monitor – монитор интенсивной терапии). Под термином Intensive Care Monitor (ICM) понимается универсально-конфигурируемое программное обеспечение (software) для мониторинга, преобразования, математической обработки и сопоставления трендов нескольких сигналов.

1987: Эта группа ученых разработала индекс RAP – коэффициент корреляции между амплитудой пульсовой волны ВЧД и средним уровнем ВЧД. Это показатель компенсаторного резерва внутричерепного пространства: пока по мере роста ВЧД растет амплитуда пульсовой волны ВЧД – резервы компенсации есть. Когда, при дальнейшем повышении ВЧД, амплитуда пульсовой волны ВЧД снижается – резервы компенсации исчерпаны [1] и глава III-4 в этой книге.

1989: Публикуются данные об использовании программы ICM в работе европейских клиник [2].

1991: профессор Дж. Д. Пикард (J.D. Pickard) приглашает всю группу ученых работать в университет Кембриджа. Так Жозника и Шмелевский стали британскими учеными. С 1991 года программное обеспечение ICM начинает внедряться и использоваться для обработки данных в отделении нейро-интенсивной терапии в клинике Адденбрука (Addenbrooke's Hospital).

1994: Публикуются данные об успешном мультимодальном мониторинге 122 пациентов с ЧМТ, преобразовании аналоговых данных в цифровую информацию и математической обработке данных [3] в клинике Адденбрука.

1996: Доктор Питер Шмелевский (Peter Smielewski) уже в Кембридже, усовершенствовал программное обеспечение для анализа данных и архивирования в высоком разрешении. Начался сбор великолепной базы данных [4].

Сегодня программное обеспечение (software) ICM+ используется для прикроватного мониторинга и математической обработки, анализа и архивирования данных пациента отделения интенсивной терапии.

Программа записывает необработанные сигналы и обчисляет временные тренды регистрируемых данных. Выполняется обработка сигналов для расчета различных статистических свойств для каждого сигнала, частотных спектров и производных, а также корреляций/взаимных корреляций между сигналами.

Программное обеспечение позволяет настроить несколько уровней анализа. Окончательные данные отображаются различными способами, включая простые временные тренды, а также гистограммы, основанные на временном окне, перекрестные гистограммы, корреляции и т. д.

На рис IV-24 (1) из [10] представлена схема преобразования исходных синхронных трендов АД и ВЧД в индекс ауторегуляции мозгового кровотока – PRx.

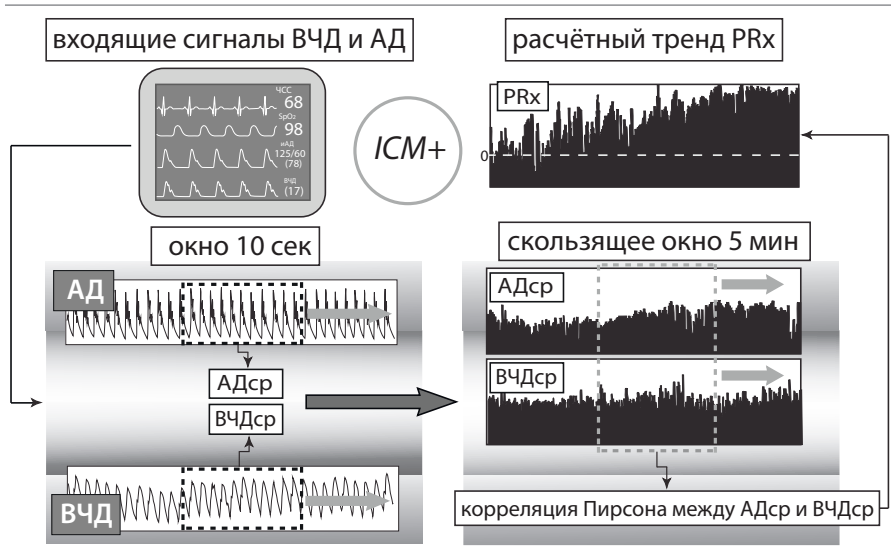


Рис. IV-24 (1)

Система ICM+ действует так: 1) преобразует аналоговые сигналы в цифровые; 2) усредняет данные с шагом в 10 секунд (в данном примере); 3) рассчитывает индекс скользящей корреляции между динамикой АДср и ВЧДср (PRx) с размером скользящего окна в 5 минут; 4) создает тренд динамики PRx, сопоставленный по временной шкале с трендами АДср, ВЧДср и всеми доступными трендами, снятыми в ходе данного мониторинга. Система ICM+ позволяет оператору изменить размеры временных окон в соответствии с задачами исследования.

Все это позволяет сжатой информации, поступающей с прикроватных мониторов, быть представленной медперсоналу и информировать о развитии различных патологических процессов. Система ICM+ предназначена для мультимодального мониторинга интракраниальных процессов. Система ICM+ предоставляет универсальный инструмент для клинических и академических целей. Система ICM+ сохраняет в отдельном файле первичные данные мониторинга каждого пациента [7]. Это позволяет сопоставлять и использовать библиотеку данных для многократных ретроспективных анализов, проверки гипотез и т.д.

Примером повторного использования набранного и архивированного клинического материала могут быть работы [5] и [6]. Первая публикация о PRx была сделана в 1997 году [6] и мы подробно разобрали её в главе IV-8. Для создания этой публикации были использованы результаты мониторинга тех же 82 пациентов, что и в [5]. Для расчета индекса PRx использован скользящий коэффициент линейной корреляции Пирсона. PRx – это индекс корреляции между ВЧД и АДср.

В главе III-4 мы подробно описали индекс компенсаторного резерва RAP, а в главе IV-8 описали PRx (pressure reactivity index), рассчитываемый с помощью программы ICM+. В этой главе мы расскажем о других расчетных индексах ауторегуляции.

Примеры трендов, обработанных в программе ICM+ в этой книге: в главах III-8 и IV-8; рисунки III-8(4), III-8(5), III-8(6), IV-8(3) – IV-8(11).

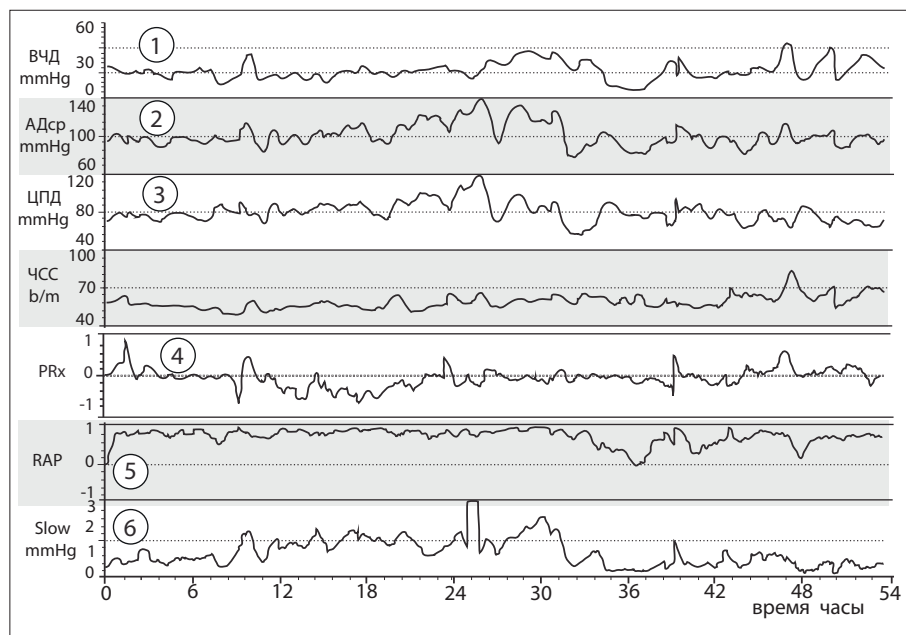


Рис. IV-18 (11)  
пример трендов из главы IV-8

## Индексы на основе внутричерепного давления PRx, PAx, RAC

В эту группу авторы ICM+ относят три индекса: PRx, PAx, RAC. Необходимым условием для расчета этих индексов является инвазивный мониторинг ВЧД.

**PRx** – подробно описан в главе IV-8, он отражает корреляцию между динамикой изменений ВЧД и АДср.

**PAx** – отражает корреляцию между динамикой изменений амплитуды пульсовой волны ВЧД (AMP) и АДср.

**RAC** – отражает корреляцию между динамикой изменений амплитуды пульсовой волны ВЧД (AMP) и ЦПД.

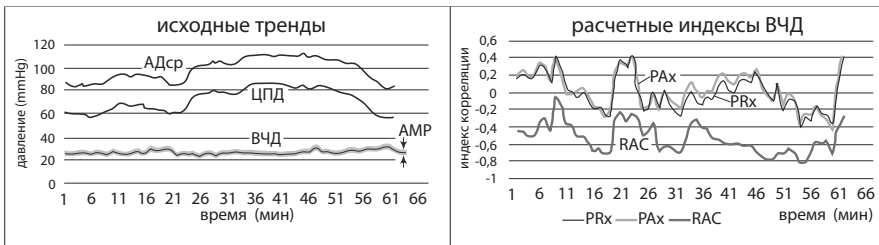


Рис. IV-24 (3)

Рисунок IV-24 (3) пример из работы [11]

Существует вариант индекса корреляции ВЧД и АДср, в котором для усреднения берут более длинные временные интервалы, – это индекс «L-PRx». Интервалы усреднения ВЧД и АДср составляют 20 минут. Полное английское название – «Low frequency sample pressure reactivity index»

Ещё один расчетный индекс, – это индекс «PR-slope». Для расчета этого индекса определяют углы наклона линий трендов ВЧД и АДср (slope). Затем рассчитывается линия регрессии между этими углами. Полное английское название – «Pressure reactivity slope» и «Regression line between slope of the MAP/ICP»

## Индексы ауторегуляции мозгового кровотока на основе оценки ЛСК «Mx», «Sx», «Dx» и «F1x»

Об оценке ЛСК методом ТКДГ в главе IV-3.

В 1996 году в журнале *Stroke* вышла статья Czosnyka M et al [5], в которой у 82 пациентов с ЧМТ выполнялся мониторинг АД, ВЧД и ЛСК в среднемозговой артерии и рассчитывалось ЦПД. С помощью системы ICM+ вычислялась корреляция между средней ЛСК и ЦПД – это индекс **Mx** (mean flow velocity index); и корреляция между систолической ЛСК и ЦПД – это индекс **Sx** (systolic flow velocity index). Индексы рассчитывались как скользящий коэффициент линейной корреляции Пирсона. Рисунок IV-24(4) пример из работы [11].

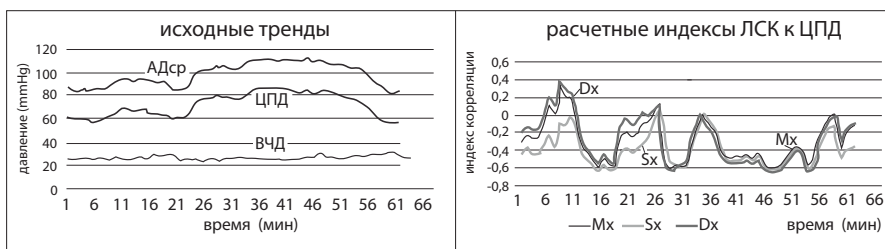


Рис. IV-24 (4)

Авторы пришли к выводу, что отрицательные значения индексов (чем выше ЛСК, тем ниже ЦПД) говорят о сохранной ауторегуляции, а положительные значения индексов (чем выше ЛСК, тем выше ЦПД) говорят о нарушенной ауторегуляции. У пациентов с сохранной ауторегуляцией исходы лучше. Dx (diastolic flow velocity index) рассчитывается как корреляция между диастолической ЛСК и ЦПД. Индексы Mx и Dx отличались незначительно.

В связи с тем, что насущной задачей остается неинвазивная оценка ауторегуляции МК, поиск продолжился. Через некоторое время группа британских ученых под руководством тех же Smielewski P. и Czosnyka M. в том же журнале *Stroke* опубликовала работу [8], в которой Mx (mean flow velocity index) рассчитывался как скользящий коэффициент линейной корреляции Пирсона между средней ЛСК и АДср.



В последующих публикациях, например, в [9], авторы вводят уточнение в название: Мх-СРР – это индекс корреляции ЛСК<sub>ср</sub> по отношению к ЦПД, а Мх-АВР – это индекс корреляции ЛСК<sub>ср</sub> по отношению к АД<sub>ср</sub>.

Сегодня так:

- **Sx-CPP** (systolic flow velocity index) корреляция динамики ЛСК<sub>ср</sub> и ЦПД
- **Mx-CPP** (mean flow velocity index) корреляция динамики ЛСК<sub>ср</sub> и ЦПД
- **Dx-CPP** (diastolic flow velocity index) корреляция динамики ЛСК<sub>ср</sub> и ЦПД
- **Sx-ABP** (systolic flow velocity index) корреляция динамики ЛСК<sub>ср</sub> и АД<sub>ср</sub>
- **Mx-ABP** (mean flow velocity index) корреляция динамики ЛСК<sub>ср</sub> и АД<sub>ср</sub>
- **Dx-ABP** (diastolic flow velocity index) корреляция динамики ЛСК<sub>ср</sub> и АД<sub>ср</sub>

Для **Sx-ABP** в публикациях используются аббревиатуры: «**Sxa**» и «**Sx\_a**»;

для **Mx-ABP** в публикациях используются аббревиатуры: «**Mxa**» и «**Mx\_a**»;

для **Dx-ABP** в публикациях используются аббревиатуры: «**Dxa**» и «**Dx\_a**».

### **Индекс ауторегуляции мозгового кровотока F<sub>ix</sub>**

Данный индекс имеет полное название «Flow-ICP index» общепринятую аббревиатуру «F<sub>ix</sub>». рассчитывался как скользящий коэффициент линейной корреляции Пирсона между средней ЛСК и ВЧД.

**Индексы ауторегуляции МК на основе NIRS** (ближней инфракрасной спектроскопии, БИК-спектроскопии). БИК-спектроскопия описана в главе IV-3.

Принцип работы БИК-спектроскопических оксиметров тот же, что и у обычного пульсоксиметра. Оценивается уровень оксигенации гемоглобина. В своих публикациях Czornyka M et al описывают использование БИК-спектроскопических мониторов (NIRS) «INVOS oximeter (Medtronic/Covidien)» и «NIRO-200 monitor (Hamamatsu)». Прибор NIRO-200NX выдает показатель «Tissue Oxygenation Index (ТОI)», показывающий уровень насыщения кислородом и «Normalised Tissue Haemoglobin Index (nТНI)» показывающий отношение оксигенированного гемоглобина к деоксигенированному. Осуществляется мониторинг медленноволновой динамики показателей оксигенации БИК-спектроскопии и одновременный мониторинг ВЧД, ЦПД и АДср. С помощью ICM+ рассчитывается корреляция между синхронными медленноволновыми колебаниями оксигенации и ЦПД или между колебаниями оксигенации и АДср.

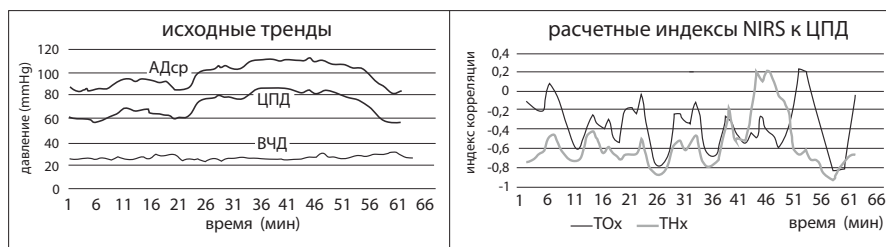


Рис. IV-24 (5)

На рисунке IV-24(5) пример из работы [11], где индексы ауторегуляции МК  $TOx$  и  $THx$  соотнесены с динамикой ЦПД.

Поскольку индексы  $TOx$  и  $THx$  оценивают корреляцию с ЦПД, они отнесены к инвазивным методикам. Описан вариант оценки ауторегуляции МК на основе NIRS, при котором проводят корреляционный анализ, соотнося медленноволновую динамику индексов  $TOI$  и  $THI$  с синхронной динамикой АДср. В этом случае индексы обозначают  $TOx_a$  и  $THx_a$ . Если показатели оксигенации получены с монитора INVOS oximeter (Medtronic/Covidien), то индекс корреляции с оксигенацией мозга обозначают  $COx$  ( $COI$  – это cerebral oxygenation index). Индекс корреляции АДср с объемом гемоглобина ( $HVI$  – это hemoglobin volume index) обозначают  $HVx$  [9; 11].

## Индекс ауторегуляции мозгового кровотока на основе PbtO<sub>2</sub>

При расчете корреляции между оксигенацией ткани мозга (PbtO<sub>2</sub>) и ЦПД используют обозначение **ORx**. Полное английское название индекса «Oxygen reactivity index». В зависимости от размера временного окна корреляции 5мин, 30мин или 60 мин, индекс обозначают **ORx—5**, **ORx—30**, **ORx—60** [9; 11]. Пример корреляционных индексов оксигенации ткани мозга по отношению к ЦПД приведен на рисунке IV-24 (6).

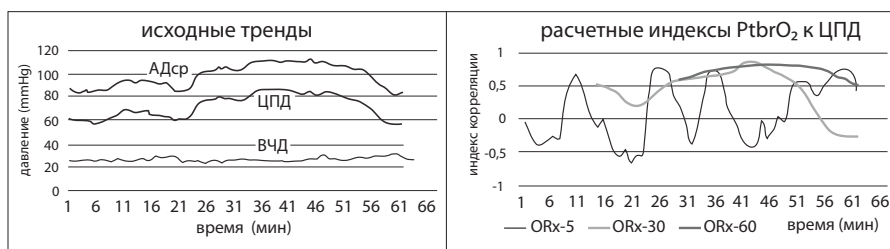


Рис. IV-24 (6)

Рисунок IV-24 (6) пример из работы [11]

Индекс **COR** (CPP oxygen reactivity) – это средняя процентная вариация оксигенации ткани мозга разделённая на среднюю процентную вариацию ЦПД (Mean percentage variation in tissue oxygen pressure divided by the mean percentage variation of CPP)

## Индекс ауторегуляции мозгового кровотока на основе лазерной флоуметрии

Этот индекс обозначается **Lx**, полное английское название «LDF-based autoregulatory index» [12]. В своем исследовании авторы с помощью ICM+ рассчитывают корреляцию между синхронными колебаниями мозгового кровотока по данным лазерной флоуметрии и ЦПД (**Lx**). Корреляция между синхронными колебаниями мозгового кровотока по данным лазерной флоуметрии и АДср обозначалась как «**Lx\_a**». Как и для всех остальных индексов ICM+ расчеты индекса ауторегуляции МК построены на основе скользящей корреляции Пирсона.

Таблица индексов ауторегуляции мозгового кровотока

Название индекс	Параметры для корреляции	Интервал усреднения сигналов сек	Размер временного окна корреляции мин	Частота обновления индекса сек
<b>ИНВАЗИВНЫЕ МЕТОДЫ</b>				
PRx	ВЧД и АДср	10 сек	5 мин	60 сек
PAx	АМР и АДср	10 сек	5 мин	60 сек
RAC	АМР и ЦПД	10 сек	5 мин	60 сек
Mx	ЛСКср и ЦПД	10 сек	5 мин	60 сек
Sx	ЛСКсист и ЦПД	10 сек	5 мин	60 сек
Dx	ЛСКдист и ЦПД	10 сек	5 мин	60 сек
TOx	ТОI и ЦПД	10 сек	5 мин	60 сек
THx	THI и ЦПД	10 сек	5 мин	60 сек
L-PRx	ВЧД и АДср	10 сек	20 мин	60 сек
Lx	LDF и ЦПД	10 сек	5 мин	60 сек
Flx	ЛСКср и ВЧД	10 сек	5 мин	60 сек
ORx—5	PbtO <sub>2</sub> и ЦПД	30 сек	5 мин	60 сек
ORx—30	PbtO <sub>2</sub> и ЦПД	30 сек	30 мин	60 сек
ORx—60	PbtO <sub>2</sub> и ЦПД	30 сек	60 мин	60 сек
<b>НЕИНВАЗИВНЫЕ МЕТОДЫ</b>				
Mx_a	ЛСКср и АДср	10 сек	5 мин	60 сек
Sx_a	ЛСКсист и АДср	10 сек	5 мин	60 сек
Dx_a	ЛСКдист и АДср	10 сек	5 мин	60 сек
TOx_a	ТОI и АДср	10 сек	5 мин	60 сек
THx_a	THI и АДср	10 сек	5 мин	60 сек
COx	COI и АДср	10 сек	5 мин	60 сек
HVx	HVI и АДср	10 сек	5 мин	60 сек
Lx_a	LDF и АДср	10 сек	5 мин	60 сек

АМР – амплитуда пульсовой волны ВЧД, ТОI = total oxygenation index, THI = total hemoglobin index, LDF – laser Doppler flowmetry, COI – cerebral oxygenation index, HVI – hemoglobin volume index, PbtO<sub>2</sub> = brain tissue oxygenation.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. **Czosnyka M, Laniewski P, Batorski L** (1987) Clinical application of system for intracranial pressure monitoring and processing in intensive care. Proc of VIIIth Nordic Meeting on Medical and Biological Engineering, University of Trondheim, Norway]
2. **Czosnyka M, Laniewski E, Darwaj E Duda M, Zaworski W.** Software for Neurosurgery Intensive Care. In: Hoff JT, Betz AL (eds) Intracranial Pressure VII. Springer-Verlag 1989, p. 84-7.]
3. **Czosnyka M, Whitehouse H, Smielewski P, Kirkpatrick P, Guazzo EP, Pickard JD.** Computer supported multimodal bed-side monitoring for neuro intensive care. *Int J Clin Monit Comput.* 1994 Nov;11(4):223-32. DOI: 10.1007/bf01139874 PMID: 7738416]
4. **Kirkpatrick PJ, Czosnyka M, Pickard JD.** Multimodal monitoring in neurointensive care. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1996 Feb;60(2):131-9. PMID: 8708639 PMCID: PMC1073790 DOI: 10.1136/jnnp.60.2.131
5. **Czosnyka M, Smielewski P, Kirkpatrick P, Menon DK, Pickard JD.** Monitoring of cerebral autoregulation in head-injured patients. *Stroke.* 1996 Oct;27(10):1829-34. PMID: 8841340 DOI: 10.1161/01.str.27.10.1829
6. **Czosnyka M, Smielewski P, Kirkpatrick P, Laing RJ, Menon D, Pickard JD.** Continuous assessment of the cerebral vasomotor reactivity in head injury. *Neurosurgery.* 1997 Jul;41(1):11-7. PMID: 9218290 DOI: 10.1097/00006123-199707000-00005
7. **Smielewski P, Czosnyka M., Steiner L., Belestri M., Piechnik S., and Pickard J.D.** ICM+: software for on-line analysis of bedside monitoring data after severe head trauma *Acta Neurochir* (2005) [Suppl] 95: 43–49
8. **Brady K, Joshi B, Zweifel C, Smielewski P, Czosnyka M, Easley RB, Hogue CW Jr.** Real-time continuous monitoring of cerebral blood flow autoregulation using near-infrared spectroscopy in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *Stroke.* 2010 Sep;41(9):1951-6. doi: 10.1161/STROKEAHA.109.575159. Epub 2010 Jul 22. PMID: 20651274; PMCID: PMC5544901.
9. **Rivera-Lara L., Zorrilla-Vaca A., Geocadin R., Ziai W., Healy R., Thompson R., Smielewski P., Czosnyka M., Hogue C.W.** Predictors of Outcome With Cerebral Autoregulation Monitoring: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Crit Care Med.* 2017 Apr;45(4):695-704. PMID: 28291094 doi: 10.1097/CCM.0000000000002251.
10. **Zeiler F. A., Ercole A., Czosnyka M., Smielewski P., Hawryluk G., Hutchinson P. J. A., Menon D. K., Aries M** Continuous cerebrovascular reactivity monitoring in moderate/severe traumatic brain injury: a narrative review of advances in neurocritical care © 2019 British Journal of Anaesthesia. In press Received: 10 October 2019; Accepted: 21 November 2019 <https://doi.org/10.1016/j.bja.2019.11.031>
11. **Zeiler F.A., Donnelly J., Menon D.K., Smielewski P., Zweifel C., Brady K., Czosnyka M.** Continuous Autoregulatory Indices Derived from Multi-modal Monitoring: Each One is Not Like the Other *J Neurotrauma.* 2017 Nov 15;34(22):3070-3080. PMID: 28571485 doi: 10.1089/neu.2017.5129. Epub 2017 Jul 21.
12. **Zeiler FA, Donnelly J, Cardim D, Menon DK, Smielewski P, Czosnyka M.** ICP Versus Laser Doppler Cerebrovascular Reactivity Indices to Assess Brain Autoregulatory Capacity. *Neurocrit Care.* 2018 Apr;28(2):194-202. doi: 10.1007/s12028-017-0472-x. PubMed PMID: 29043544; PubMed Central PMCID: PMC5948245.

# Часть пятая V

Мониторинг и лечение  
внутричерепной гипертензии.  
Мультимодальный мониторинг.  
Обсуждение «BEST-TRIP».  
ВЧД- ориентированная терапия.  
Концепция Лунд. Оптимальное  
ЦПД. SIBICC 2019. Оптимизация  
гемодинамики. Вазоактивные  
препараты. Осмотерапия. ИВЛ.  
Коррекция анемии

*Профан воздвигает башню, посвященный складывает мозаику. («Посмотри в глаза чудовищ» А. Лазарчук, М. Успенский)*

## V-1 Мультимодальный нейромониторинг

**Кратко:** Цель мониторинга – выявление неблагоприятных изменений состояния в режиме реального времени, предотвращение критических состояний пациента и проведение эффективного лечения, прогноз течения и исходов заболевания.

Для использования мониторинга необходимо знание: 1) патофизиологии, 2) ранних признаков неблагоприятного течения болезни, 3) сценариев и этапов течения болезни. Для того чтобы воспользоваться результатами мониторинга врач должен уметь своевременно проводить адекватное лечение.

**Мониторинг нужен чтобы  
своевременно проводить адекватное лечение**

**В тех случаях, когда лечебные мероприятия не проводятся, или  
проводятся с опозданием – мониторинг не дает результатов**

**Подробно:** Ни один параметр мониторинга не отражает патологического процесса в целом. В предыдущих четырех частях мы рассмотрели водно-электролитные и осмотические нарушения, внутричерепную гипертензию и церебральное перфузионное давление (ЦПД), волновые характеристики внутричерепного давления и оценку ауторегуляции мозгового кровотока. Вместе с тем, любой из этих параметров в отрыве от остальных может быть истолкован неверно. Простой пример: мы наблюдаем снижение внутричерепного давления (ВЧД) на фоне падения АД. Если мы изолированно оцениваем ВЧД, мы можем ошибочно думать о положительной динамике, однако, расчет ЦПД говорит о том, что мозговой кровоток снижается и повышается риск вторичного ишемического повреждения мозга (см. глава II-5). Точно так же,

снижение ВЧД на фоне гипервентиляции и гипокапнии может коррелировать с ишемическими повреждениями мозга (см. глава IV-19). Таким образом, мониторинг должен давать представление о целостной картине патологического процесса. Для этого требуется одновременно регистрировать много разных параметров. Общепринятым является термин «мультимодальный мониторинг».

**Ни один параметр мониторинга не отражает патологического процесса в целом**

Важно, что для принятия решения главное не количество данных, а их анализ и сопоставление. Мы говорили в начале этой книги об использовании *интегральных факторов*. Например, *церебральное перфузионное давление* – это среднее артериальное давление минус внутричерепное давление. Неблагоприятные факторы могут усиливать друг друга. Так, опасное снижение ЦПД может быть следствием снижения артериального давления в сочетании с некритическим подъёмом внутричерепного давления. Перфузионное давление – это фактор, определяющий мозговой кровоток. В свою очередь от мозгового кровотока зависит доставка. Доставка – это произведение кровотока на содержание кислорода в крови. Поэтому на фоне гипоксемии или анемии умеренное снижение мозгового кровотока приведёт к опасному снижению доставки. Когда нужно оценить метаболическую активность мозга, рассчитывают экстракцию, сопоставляя содержание кислорода в притекающей и оттекающей крови. При этом, если наблюдается высокая экстракция, но кровоток большой, мозг ещё может получать достаточное для выживания количество  $O_2$ . Высокая экстракция  $O_2$  при низком кровотоке четко коррелирует с вторичными повреждениями мозга.

Мозговой кровоток зависит от многих факторов: метаболизма, перфузионного давления, содержания кислорода и углекислого газа в крови и от состояния ауторегуляции. В свою очередь ауторегуляция мозгового кровотока оценивается и по ответу на содержание кислорода и углекислого газа в крови, и по ответу на изменение артериального давления.



Индексы ауторегуляции мозгового кровообращения (см. главу IV-24) тоже являются интегральными показателями и оцениваются в динамике и относительно других показателей нейромониторинга.

Обращаясь к эпиграфу этой главы можно сказать, что врач должен из множества данных мультимодального нейромониторинга создать целостную картину (мозаику) заболевания. Говоря более современным языком, собрать пазл из фрагментов. Если смотреть на один показатель (строить башню), неизбежны ошибки.

### ***Как не утонуть в потоке информации?***

*«Нельзя объять необъятное» (Козьма Прутков)*

Мультимодальный нейромониторинг предоставляет много данных. Избыток данных создает эффект «информационного шума». Врач должен выбрать главные цели. В быту мы часто решаем несколько задач одновременно. Например, за рулем автомобиля мы управляем направлением движения и регулируем скорость движения (2 задачи). Пилот самолета управляет скоростью, направлением и высотой полета (3 задачи). Врач-интенсивист в своей работе решает значительно большее количество задач. Самый частый вариант, используемый в большинстве клинических рекомендаций – это обозначение физиологически-обоснованных «коридоров значений». Например, ВЧД не должно превышать 20 mmHg, ЦПД в границах 50–70 mmHg, АДср в границах 50–100 mmHg, SatO<sub>2</sub> 96–99%, PCO<sub>2</sub> 35–45 mmHg, термометрия. Это упрощенный вариант, при котором врач обязан отслеживать пять показателей, каждый из которых жизненно важен.

**Если невозможно оценивать все показатели, выбирают главное:  
ВЧД меньше 20mmHg; ЦПД 50–70 mmHg; АДср 70–100 mmHg;  
SatO<sub>2</sub> 96–99%; PCO<sub>2</sub> 35–45 mmHg**

**Интегральные показатели** облегчают и ускоряют принятие решения. Когда монитор предоставляет ЦПД, нам уже не требуется рассчитывать АДср и вычитать из АДср ВЧД (это

делает компьютер). ЦПД и АДср – это расчетные (интегральные) показатели. Количественная оценка внутричерепной гипертензии (см. главу II-6) – тоже интегральный показатель, учитывающий продолжительность, частоту и величину (в mmHg) эпизодов подъема ВЧД. Индекс компенсаторного резерва RAP (см. главу III-4) рассчитывается из отношения ВЧД к амплитуде пульсовой волны. Кластерный анализ волновых характеристик ВЧД позволяет идентифицировать главные морфологические характеристики пульсовой волны ВЧД и соотносить пики пульсовой волны с подъемами ВЧД (см. главу III-10). Состояние ауторегуляции мозгового кровотока (АМК) описывается с помощью расчетных индексов (см. главу IV-24). В главе IV-24 мы описали 22 индекса АМК. В практической работе обычно используют один, максимум два индекса АМК. В нашем отделении рутинно используется индекс PRx (см. главу IV-8). Одновременный расчет большого количества разных индексов АМК выполняется в академических целях для сопоставления их точности и прогностической достоверности [1; 2].

### Основные элементы (направления) мультимодального нейромониторинга

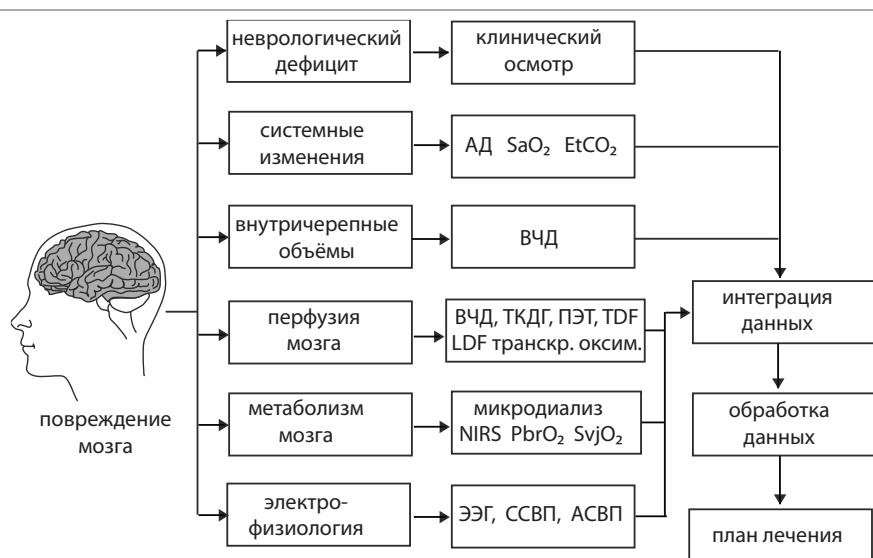


Рис. V-1 (1)

В 2014 году были опубликованы рекомендации и заключительные выводы международной согласительной конференции по мультиmodalному нейромониторингу (ММНМ-2014) [3–6]. Инициаторами этой конференции были Neurocritical Care Society и European Society of Intensive Care Medicine. Основные участники перечислены в литературных ссылках [3–6].

Участники конференции пришли к согласию и рекомендуют включать в мультиmodalный нейромониторинг следующие позиции:

1. Клиническая оценка неврологического состояния пациента
2. Мониторинг системной гемодинамики
3. Мониторинг внутричерепного давления (ВЧД) и церебрального перфузионного давления (ЦПД)
4. Мониторинг ауторегуляции мозгового кровотока
5. Мониторинг показателей системной оксигенации и оксигенации мозга
6. Мониторинг мозгового кровотока
7. Мониторинг электрофизиологических показателей мозга (ЭЭГ)
8. Мониторинг метаболизма мозга
9. Мониторинг гликемии и питания
10. Мониторинг уровня гемоглобина и состояния гемостаза
11. Мониторинг температуры и признаков воспаления
12. Мониторинг клеточного повреждения и дегенеративных процессов мозга.

Последовательно рассмотрим эти направления по пунктам.

### **1. Клиническая оценка неврологического состояния пациента**

Неврологический осмотр выполним и доступен в любых условиях. Требуется минимум оснащения (неврологический молоточек, фонарик, иголка и салфетка, смоченная водой). Неврологический осмотр позволяет быстро заметить изменение в состоянии пациента и принять решение о дальнейшем лечении и дополнительных

исследованиях [7; 8]. Для дальнейшей оценки динамики состояния пациента следует давать описательную картину. Следует описать положение в постели (активное; пассивное), реакцию на обращенную речь, реакцию на осмотр, выполнение инструкций, мимические реакции, зрачковые и роговичные рефлексы, оценить стволовые рефлексы, сглатывание слюны, кашель, реакции на болевой стимул, сухожильные и патологические рефлексы и их симметрию/асимметрию [8; 9].

Рекомендации по ММНМ-2014 для оценки состояния пациента в дополнение к неврологическому осмотру предлагают использовать шкалы [3–6].

- Оценка глубины комы по шкале комы Глазго (ШКГ)[13] с оценкой размера зрачков и фотореакции [14] или по шкале Full Outline of Unresponsiveness (FOUR) [10; 17; 18].
- Оценка фактора боли по шкале Numeric Rating Scale (NRS 0–10) если с пациентом возможен контакт и с использованием шкал Behavioral Pain Scale (BPS) и Critical-Care Pain Observation Tool (CCPOT). У пациентов с минимальным сознанием или в вегетативном состоянии по шкале Nociception Coma Scale-revised (NCS-R) [11].
- Оценка глубины седации или уровня бодрствования с использованием шкал Sedation-Agitation Scale (SAS) или Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS) [12].
- У пациентов с ЧМТ, седатированных в связи с выраженной внутричерепной гипертензией (ВЧГ), рекомендовано учитывать риск нарастания тяжести состояния, связанный с прекращением седации для выполнения неврологического осмотра. При риске нарастания ВЧГ рекомендовано не прерывать седацию для выполнения неврологического осмотра.
- Для оценки адекватности/спутанности сознания и наличия делирия рекомендованы критерии оценки Confusion Assessment Method for the ICU (CAM-ICU) или Intensive Care Delirium Screening Checklist (ICDSC) [12].

Шкала комы Глазго (ШКГ), внедренная более 40 лет назад, остается наиболее широко используемой [13]. Дополнение ШКГ оценкой реакции зрачков на свет показало высокую корреляцию с исходом заболевания через 6 месяцев в группе из 445 пациентов с черепно-мозговой травмой [14]. Тем не менее, исходно высокий балл ШКГ не исключает отрицательной динамики и необходимости нейрохирургического вмешательства у пациентов с повреждением мозга [15].

Недостатком ШКГ является отсутствие оценки функции ствола мозга [17; 18].

Использование инструментального метода оценки реакции зрачка на свет (пупиллометрия) повышает качество, результативность и сравнимость результатов исследования [19; 20].

Недостатком шкальной оценки тяжести состояния пациента является то, что количество баллов не фиксирует конкретные симптомы болезни. Разные проявления болезни могут иметь одинаковое количество баллов. В этом случае динамическая оценка состояния пациента по шкалам не реализуема. Поэтому, не отрицая ценности балльной оценки состояния пациента, рекомендуется не пренебрегать описательной частью неврологического осмотра [8].

## **2. Мониторинг системной гемодинамики**

Перфузия мозга и мозговой кровотоки зависят от системной гемодинамики и, в первую очередь, от артериального давления. Мониторинг системной гемодинамики позволяет врачу оценивать общее состояние пациента и своевременно проводить лечебные мероприятия для поддержания стабильной гемодинамики. Таким образом, мониторинг системной гемодинамики – необходимая часть мультиmodalного нейромониторинга. Рекомендации по ММНМ-2014 для оценки системной гемодинамики пациента предписывают использовать ряд параметров [3–6]:

- Мониторинг частоты и ритма сердечных сокращений, а также оценка состояния миокарда по ЭКГ.
- Инвазивный мониторинг артериального давления.

- При нестабильности гемодинамики мониторинг сердечного выброса, ОПСС, показателей волемии.
- В зависимости от оснащенности ОРИТ и состояния пациента для оценки системной гемодинамики могут быть использованы методы ультразвуковой диагностики и иные методы.

В нашей клинике для оценки гемодинамики у пациентов в тяжелом состоянии используется прикроватный ЭКГ-мониторинг, инвазивный мониторинг АД и PiCCO-мониторинг сердечного выброса (метод транспульмональной термодилуции).

### **3. Мониторинг внутричерепного давления (ВЧД) и церебрального перфузионного давления (ЦПД)**

Этому разделу мониторинга посвящена вторая часть нашей книги. Показания к мониторингу ВЧД и ЦПД даны в международных рекомендациях по лечению черепно-мозговой травмы (ЧМТ). В рекомендациях 2016 года (4-е издание) [21] указывается, что показания совпадают с рекомендациями 2007 года (3-е издание). Рекомендации VTF предписывают следующее:

*ВЧД следует контролировать у всех пациентов с ЧМТ при оценке 8 и менее баллов по ШКГ и изменениях на КТ в виде гематом, ушибов, отека мозга, смещений и дислокаций структур мозга или сдавления базальных цистерн.*

*Мониторинг ВЧД показан пациентам с тяжелой ЧМТ с нормальной компьютерной томографией, если при поступлении отмечены  $\geq 2$  признака: возраст  $> 40$  лет, односторонняя или двусторонняя поза декортикации/децеребрации или АДсист  $< 90$  ммHg. При мониторинге ВЧД рекомендовано проводить мониторинг АД и ЦПД.*

Российские рекомендации по лечению ЧМТ дают показания к мониторингу ВЧД и ЦПД в полном соответствии с международными [22].

Рекомендации по ММНМ-2014 об оценке ВЧД и ЦПД говорят следующее [3–6]:

- Мониторинг ВЧД и ЦПД рекомендуется пациентам с риском развития внутричерепной гипертензии.
- Мониторинг ВЧД и ЦПД рекомендуется использовать для выбора лечения и решения о хирургическом вмешательстве и для своевременной диагностики угрозы дислокации и вклинения мозга; пороговое значение ВЧД по данным литературы от 20 до 22 mmHg (хотя в последнее время пороговые значения ВЧД активно дискутируются в литературе).
- Показания и метод мониторинга ВЧД рекомендовано адаптировать к конкретному диагнозу (например, САК, ЧМТ, энцефалит).
- Рекомендовано использовать стандартные протоколы установки датчиков и измерений для обеспечения безопасности и надежности процедуры мониторинга ВЧД.
- Паренхиматозные датчики ВЧД и вентрикулярные катетеры (ВК) предоставляют надежные и точные данные и являются рекомендованными устройствами для измерения ВЧД. При наличии гидроцефалии использование ВК предпочтительнее, чем паренхиматозный датчик.
- Для обеспечения точности и надежности мониторинга ВЧД и ЦПД рекомендуется проводить постоянную оценку качества сигнала. Мгновенные значения ВЧД следует интерпретировать в контексте динамики заболевания, ЦПД и клинической картины.
- Несмотря на то, что рефрактерный подъем ВЧД является крайне неблагоприятным фактором, не рекомендуется рассматривать ВЧД как прогностический показатель изолированно, в отрыве от других клинических проявлений болезни.

В нашей клинике внедрен и широко используется мониторинг ВЧД и ЦПД в соответствии с отечественными и международными рекомендациями. В дополнение к оценке среднего значения, мы оцениваем форму, амплитуду и соотношение пиков пульсовой волны ВЧД (см. главу III-3).

#### 4. Мониторинг ауторегуляции мозгового кровотока

Этому разделу мониторинга посвящена четвертая часть нашей книги. Рекомендации по ММНМ-2014 о мониторинге ауторегуляции мозгового кровотока (АМК) говорят следующее [3–6]:

- Мониторинг и оценка состояния ауторегуляции может использоваться для выбора оптимального церебрального перфузионного давления для данного пациента, коррекции терапии и как прогностический критерий.
- В настоящее время мониторинг ауторегуляции мозгового кровотока возможен и рекомендуется как часть мультимодального нейромониторинга. Наибольший опыт по оценке АМК накоплен по индексу PRx (pressure reactivity index), с использованием программного обеспечения «ICM+» (Cambridge, UK).

Метод оценки АМК с помощью индекса PRx описан в главе IV-8. Мониторинг PRx используется в нашей клинике. В главе IV-9 приведено клиническое наблюдение пациента с ЧМТ где демонстрируется обоснование принятия решения о декомпрессивной краниоэктомии на основе мониторинга ВЧД и динамики индекса PRx.

#### 5. Мониторинг показателей системной оксигенации и оксигенации мозга

Рекомендации по ММНМ-2014 о мониторинге показателей системной оксигенации и оксигенации мозга говорят следующее [3–6]:

- Рекомендован мониторинг пульсоксиметрии ( $\text{SaO}_2$ ) у всех пациентов и капнографии ( $\text{EtCO}_2$ ) у пациентов на ИВЛ, с периодическим анализом газов артериальной крови.
- Рекомендован мониторинг напряжения кислорода в ткани головного мозга у пациентов с риском развития ишемии и/или гипоксии головного мозга ( $\text{PbtO}_2$ ) или/и оксиметрии в луковиче яремной вены ( $\text{SjvO}_2$ ) – выбор зависит от патологии пациента.
- Расположение датчика  $\text{PbtO}_2$  и сторона яремной венозной оксиметрии зависит от диагноза, типа, локализации поражений головного мозга и технических возможностей.



- Несмотря на то, что постоянный низкий уровень  $PbtO_2$  и/или повторяющиеся эпизоды десатурации в луковице яремной вены ( $SvjO_2$ ) являются предикторами летальности и неблагоприятного исхода, для точного прогнозирования мониторинг  $PbtO_2$  и/или  $SvjO_2$  рекомендуется использовать *вместе* с клиническими показателями и другими методами мониторинга.
- Мониторинг напряжения кислорода в веществе головного мозга ( $PbtO_2$ ) рекомендован для улучшения тактики интенсивной терапии и хирургического лечения, для проведения направленной терапии ВЧД/ЦПД, своевременной диагностики рефрактерной внутричерепной гипертензии, эффективности лечения, диагностики церебральной ишемии, отбора пациентов для агрессивной терапии второго уровня.

Мониторинг  $PbtO_2$  отражает соотношение между доставкой и потреблением кислорода. Датчик  $PbtO_2$  обычно располагается рядом с датчиком ВЧД и позволяет непрерывно измерять  $PbtO_2$  локально, в зоне около 15–20 мм<sup>2</sup> вокруг датчика [23]. Устройства для мониторинга  $PbtO_2$  обеспечивают безопасный и точный мониторинг до 7–10 дней [24]. Нормальный уровень  $PbtO_2$  составляет в среднем 35–50 mmHg, более низкие значения наблюдаются при повреждении мозга. Значение  $PbtO_2$  ниже 20 mmHg считается признаком церебральной гипоксии. Учитывая многообразие физиологических детерминант, способных влиять на значение  $PbtO_2$  [25], при коррекции церебральной гипоксии используются различные терапевтические опции, которые позволяют эффективно купировать гипоксию мозга [26]. Мониторинг  $PbtO_2$  помогает определить индивидуальное «оптимальное» ЦПД, то есть уровень ЦПД для устранения гипоксии головного мозга, а также, целенаправленно влиять на церебральную оксигенацию через управление центральной гемодинамикой [27; 28].

## 6. Мониторинг мозгового кровотока

Современные методы исследования мозгового кровотока (МК) описаны в главе IV-3. Рентгенографические исследования

МК, в частности ПЭТ, показали, что повреждение клеток часто может происходить при отсутствии ишемии [33; 34]. Достижения в понимании патофизиологии ЧМТ и внутричерепных кровоизлияний позволяют утверждать, что ишемические повреждения мозга зависят не только от снижения МК, но и от несоответствия доставки и метаболической потребности. Возможности непрерывного прикроватного мониторинга МК сегодня ограничены. С помощью инвазивной термодиффузионной флоуметрии (TDF) или лазерной доплеровской флоуметрии (LDF) поток крови можно непрерывно контролировать в одной небольшой области мозга [35; 36]. Информативность этих методов ограничена их инвазивной природой, небольшой зоной исследования и неопределенностью того, где должны быть размещены датчики. При гипертермии достоверность измерений методом TDF снижается. Мозговой кровоток можно оценить с помощью транскраниальной доплерографии (ТКДГ), точность исследования зависит от оператора. ТКДГ в основном используется для мониторинга вазоспазма после аневризматического САК. ТКДГ также может быть использована для выявления гипоперфузии или гиперперфузии у пациентов с ЧМТ. ТКДГ позволяет прогнозировать ангиографический спазм сосудов с хорошей чувствительностью и специфичностью [37; 38], но менее точна в прогнозировании отсроченного ишемического неврологического дефицита [39]. Прогнозирующая способность улучшается с помощью транскраниальной дуплексной сонографии с цветовой кодировкой (transcranial color-coded duplex sonography; TCCS) [40]. Включение коэффициента Линдегарда [41] и динамики прироста ЛСК [42] при интерпретации данных повышает чувствительность и специфичность диагностики церебрального вазоспазма и отсроченной ишемии головного мозга у пациентов после аневризматического САК. Нет публикаций, подтверждающих улучшение результатов лечения при использовании терапии основанной только на мониторинге МК.

Рекомендации по ММНМ-2014 о мониторинге мозгового кровотока предлагают следующее [3–6]:

- Рекомендован мониторинг ТКДГ или TCCS для прогнозирования ангиографически доказанного спазма сосудов после аневризматического САК.
- ТКД или TCCS помогают в прогнозировании отсроченного ишемического неврологического дефицита из-за спазма сосудов после аневризматического САК.
- TCCS превосходит ТКД в обнаружении ангиографически доказанного вазоспазма после аневризматического САК.
- Мониторинг ТКДГ или TCCS может помочь предсказать спазм сосудов после травматического САК.
- TDF предлагается для выявления очагового ишемического поражения в зоне расположения датчика.
- Рекомендуется ТКДГ с использованием соотношений Линдегарда и/или динамики прироста скоростей в средней мозговой артерии в двух полушариях с целью улучшения чувствительности и специфичности при диагностике отсроченного ишемического повреждения, связанного с вазоспазмом.
- Для оценки риска церебральной ишемии у пациентов после аневризматического САК датчики TDF должны располагаться в зоне разорвавшейся аневризмы и предполагаемой ишемии.

## **7. Мониторинг электрофизиологических показателей мозга**

Электроэнцефалография (ЭЭГ) и вызванные потенциалы (ВП) активно применяются в ОРИТ [43]. ЭЭГ предоставляет информацию об электрической активности головного мозга и используется для диагностики судорог, подбора и мониторинга эффективности противосудорожной терапии и прогнозирования исходов при церебральном повреждении [44–47]. У некоторых пациентов наблюдаются паттерны циклической эпилептической активности, которые могут быть обнаружены только при продолжительном

ЭЭГ-мониторинге [48]. Преимущество продленного ЭЭГ-мониторинга, как правило свыше 30 минут, разделяют не все специалисты. Установлено, непродолжительная ЭЭГ может пропускать бессудорожные эпилептические приступы примерно у половины пациентов по сравнению с длительным мониторингом [49]. Достижения в области нейровизуализации привели к уменьшению частоты применения ВП во многих отделениях интенсивной терапии, но у некоторых пациентов ВП могут помочь в прогнозировании результатов лечения. Количественные алгоритмы ЭЭГ (программы компьютерного анализа ЭЭГ) были разработаны для облегчения трудоемкой экспертизы записей ЭЭГ-мониторинга. Использование измерений показателя биспектрального индекса (BIS) в качестве инструмента количественной оценки ЭЭГ дебатруется из-за большой вариабельности результатов и чувствительности метода к помехам. Данные большинства публикаций не поддерживают использование BIS для пациентов с повреждениями головного мозга в отделении интенсивной терапии.

Рекомендации по ММНМ-2014 о мониторинге электрофизиологических показателей мозга предлагают следующее [3–6]:

- ЭЭГ рекомендуется всем пациентам с повреждением мозга и необъяснимым и стойким изменением сознания.
- Срочная ЭЭГ рекомендуется пациентам с продолжительными судорогами, когда пациенты не возвращаются к функциональному исходному уровню в течение 60 минут после приема препарата, также рекомендуется срочная (в течение 60 минут) ЭЭГ у пациентов с рефрактерным эписпусом.
- Для исключения бессудорожных эпилептических приступов у всех коматозных пациентов после остановки сердца рекомендуется выполнять ЭЭГ-мониторинг во время терапевтической гипотермии, а также в течение 24 часов после согревания.
- ЭЭГ рекомендуется пациентам в коме без анамнеза первичного повреждения головного мозга при необъяснимом нарушении психического статуса или необъяснимом неврологическом дефиците, для исключения бессудорожного эпилептического со-

стояния, особенно у пациентов с тяжелым сепсисом или почечной/печеночной недостаточностью.

- ЭЭГ рекомендуется для выявления отсроченной церебральной ишемии у коматозных пациентов с САК, у которых оценка неврологического статуса затруднена.
- Непрерывный мониторинг ЭЭГ предпочтителен по сравнению с обычным мониторингом ЭЭГ, когда это возможно, у пациентов в коме без острого первичного повреждения головного мозга и с необъяснимым нарушением психического статуса или необъяснимым неврологическим дефицитом для исключения бессудорожного эпилептического состояния.

## **8. Мониторинг метаболизма мозга с использованием микродиализа**

Мониторинг метаболизма мозга с использованием микродиализа не является стандартным диагностическим методом и используется в небольшом количестве университетских клиник, но включен в рекомендации [3–6] как перспективный метод нейромониторинга. Метаболизм мозга можно контролировать у постели больного с помощью церебрального микродиализа. Внеклеточные концентрации маркеров энергетического метаболизма, включая лактат, пируват и глюкозу, возможно измерять с помощью микродиализа. Динамика маркеров метаболизма и ответ на проводимую терапию могут помочь в клинической практике [50; 51] и служить маркерами ишемии и отражать энергетический обмен в мозге [52; 53]. У пострадавших с ЧМТ церебральный микродиализ используется для прогнозирования исхода и коррелирует с тяжестью повреждением мозга [54; 55]. При САК микродиализ может указывать на неадекватную доставку энергетического субстрата [56] и выявлять маркеры отсроченной церебральной ишемии [57]. Информативность микродиализа ограничивается зоной расположения датчика, которую следует уточнять с помощью КТ [58]. Микродиализ относится к инвазивным, дорогостоящим и трудоемким методам мониторинга у постели больного. Сбор

метаболитов занимает время (например, 60 минут) и поэтому данные поступают не в реальном времени, а с задержкой. Уже после опубликования ММНМ-2014 появились приборы выполняющие анализ церебрального диализата в реальном времени. Микродиализ при использовании с другими методами мониторинга может улучшить понимание физиологии мозга, а также придать новое понимание патофизиологических механизмов и различных методов лечения, которые непосредственно влияют на метаболизм и функцию мозга. Рекомендации по ММНМ-2014 о мониторинге метаболизма мозга с использованием микродиализа предлагают следующее [3–6]:

- Рекомендуется проводить мониторинг метаболизма мозга с использованием микродиализа у пациентов с риском церебральной ишемии, гипоксии, недостаточности энергии и депривации глюкозы.
- Месторасположение микродиализного катетера зависит от диагноза, типа и локализации поражений головного мозга, а также технических возможностей.
- Для прогнозирования исходов рекомендуется использовать церебральный микродиализ только в сочетании с клиническими показателями и другими методами мониторинга.
- Рекомендуется использовать церебральный микродиализ для оптимизации интенсивной терапии (титрование агрессивности и выбора методов). Например, для контроля уровня гликемии и лечения отсроченной церебральной ишемии.
- Рекомендуется использовать церебральный микродиализ для дозирования терапевтических методов (титрование терапии), таких как переливание крови, терапевтическая гипотермия, гипокапния и гипероксия.

Следующие три группы рекомендаций ММНМ-2014 [3–6]: 9. *Мониторинг гликемии и питания*; 10. *Мониторинг уровня гемоглобина и состояния гемостаза*; 11. *Мониторинг температуры и признаков воспаления не имеют принципиальных отличий от общепринятых рекомендаций* по ведению пациентов в критическом состоянии в ОРИТ.

Последний блок рекомендаций ММНМ-2014 [3–6]: 12. *Мониторинг клеточного повреждения и дегенеративных процессов мозга* рассматривает дискретную оценку концентрации биохимических маркеров повреждения мозга и, по существу, **к общепринятым методам мониторинга не относится.**

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

---

1. Rivera-Lara L., Zorrilla-Vaca A., Geocadin R., Ziai W., Healy R., Thompson R., Smielewski P., Czosnyka M., Hogue C.W. Predictors of Outcome With Cerebral Autoregulation Monitoring: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Crit Care Med.* 2017 Apr;45(4):695-704. PMID: 28291094 doi: 10.1097/CCM.0000000000002251.
2. Zeiler F.A., Donnelly J., Menon D.K., Smielewski P., Zweifel C., Brady K., Czosnyka M. Continuous Autoregulatory Indices Derived from Multi-modal Monitoring: Each One is Not Like the Other *J Neurotrauma.* 2017 Nov 15;34(22):3070-3080. PMID: 28571485 doi: 10.1089/neu.2017.5129. Epub 2017 Jul 21.
3. Le Roux P, Menon DK, Citerio G, Vespa P, Bader MK, Brophy G, Diringner MN, Stocchetti N, Videtta W, Armonda R, Badjatia N, Bösel J, Chesnut R, Chou S, Claassen J, Czosnyka M, De Georgia M, Figaji A, Fugate J, Helbok R, Horowitz D, Hutchinson P, Kumar M, McNett M, Miller C, Naidech A, Oddo M, Olson D, O'Phelan K, Provencio JJ, Puppo C, Riker R, Robertson C, Schmidt M, Taccone F. The International Multidisciplinary Consensus Conference on Multimodality Monitoring in Neurocritical Care: a list of recommendations and additional conclusions: a statement for healthcare professionals from the Neurocritical Care Society and the European Society of Intensive Care Medicine. *Neurocrit Care.* 2014 Dec;21 Suppl 2:S282-96. doi: 10.1007/s12028-014-0077-6. Review. PubMed PMID: 25501689.
4. Le Roux P, Menon DK, Citerio G, Vespa P, Bader MK, Brophy GM, Diringner MN, Stocchetti N, Videtta W, Armonda R, Badjatia N, Bösel J, Chesnut R, Chou S, Claassen J, Czosnyka M, De Georgia M, Figaji A, Fugate J, Helbok R, Horowitz D, Hutchinson P, Kumar M, McNett M, Miller C, Naidech A, Oddo M, Olson D, O'Phelan K, Provencio JJ, Puppo C, Riker R, Robertson C, Schmidt M, Taccone F. Consensus summary statement of the International Multidisciplinary Consensus Conference on Multimodality Monitoring in Neurocritical Care: a statement for healthcare professionals from the Neurocritical Care Society and the European Society of Intensive Care Medicine. *Neurocrit Care.* 2014 Dec;21 Suppl 2:S1-26. doi: 10.1007/s12028-014-0041-5. Review. PubMed PMID: 25208678.

- 5. Le Roux P, Menon DK, Citerio G, Vespa P, Bader MK, Brophy G, Diringner MN, Stocchetti N, Videtta W, Armonda R, Badjatia N, Bösel J, Chesnut R, Chou S, Claassen J, Czosnyka M, De Georgia M, Figaji A, Fugate J, Helbok R, Horowitz D, Hutchinson P, Kumar M, McNett M, Miller C, Naidech A, Oddo M, Olson D, O'Phelan K, Provencio JJ, Puppo C, Riker R, Roberson C, Schmidt M, Taccone F.** The International Multidisciplinary Consensus Conference on Multimodality Monitoring in Neurocritical Care: a list of recommendations and additional conclusions: a statement for healthcare professionals from the Neurocritical Care Society and the European Society of Intensive Care Medicine. *Neurocrit Care*. 2014 Dec;21 Suppl 2:S282-96. doi: 10.1007/s12028-014-0077-6. Review. PubMed PMID: 25501689.
- 6. Citerio G, Oddo M, Taccone FS.** Recommendations for the use of multimodal monitoring in the neurointensive care unit. *Curr Opin Crit Care*. 2015 Apr;21(2):113-9. doi: 10.1097/MCC.000000000000179. Review. PubMed PMID: 25689123.
- 7. Riker RR, Fugate JE;** Participants in the International Multidisciplinary Consensus Conference on Multimodality Monitoring. Clinical monitoring scales in acute brain injury: assessment of coma, pain, agitation, and delirium. *Neurocrit Care* 2014. Dec; 21 Suppl 2:S27-37. doi: 10.1007/s12028-014-0025-5. Review. PubMed PMID: 25208671.
- 8. Sharshar T, Citerio G, Andrews PJD, et al.** Neurological examination of critically ill patients: a pragmatic approach. Report of an ESICM expert panel. *Intensive Care Med* 2014; 40:484–495.
- 9. Yu A, Teitelbaum J, Scott J, et al.** Evaluating pain, sedation, and delirium in the neurologically critically ill-feasibility and reliability of standardized tools: a multiinstitutional study. *Crit Care Med* 2013; 41:2002–2007.
- 10. Kramer AA, Wijdicks EF, Snavey VL, Dunivan JR, Naranjo LL, Bible S, Rohs T, Dickess SM.** A multicenter prospective study of interobserver agreement using the Full Outline of Unresponsiveness score coma scale in the intensive care unit. *Crit Care Med*. 2012;40:2671–6.
- 11. Chatelle C, Majerus S, Whyte J, Laureys S, Schnakers C.** A sensitive scale to assess nociceptive pain in patients with disorders of consciousness. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012;8(3):1233–7.
- 12. Barr J, Fraser GL, Puntillo K, Ely EW, Ge'linas C, Dasta JF, Davidson JE, Devlin JW, Kress JP, Joffe AM, Coursin DB, Herr DL, Tung A, Robinson BR, Fontaine DK, Ramsay MA, Riker RR, Sessler CN, Pun B, Skrobik Y, Jaeschke R,** American College of Critical Care Medicine. Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the intensive care unit. *Crit Care Med*. 2013;41:263–306.
- 13. Teasdale G, Maas A, Lecky F, et al.** The Glasgow Coma Scale at 40 years: standing the test of time. *Lancet Neurol* 2014; 13:844–854.
- 14. Majdan M, Steyerberg EW, Nieboer D, et al.** GCS motor score and pupillary reaction to predict six month mortality in patients with TBI: comparison of field and admission assessment. *J Neurotrauma* 2015; 32:101–108.
- 15. Joseph B, Pandit V, Aziz H, et al.** Mild traumatic brain injury defined by Glasgow Coma Scale: is it really mild? *Brain Injury* 2015; 29:11–16.
- 16. Salottolo K, Levy AS, Slone DS, et al.** The effect of age on Glasgow Coma Scale score in patients with traumatic brain injury. *JAMA Surg* 2014; 149:727–734.
- 17. McNett M, Amato S, Gianakis A, et al.** The FOUR score and GCS as predictors of outcome after traumatic brain injury. *Neurocrit Care* 2014; 21:52–57.
- 18. Okasha AS, Fayed AM, Saleh AS.** The FOUR score predicts mortality, endotracheal intubation and ICU length of stay after traumatic brain injury. *Neurocrit Care* 2014; 21:496–504.



- 19. Suys T, Bouzat P, Marques-Vidal P, et al.** Automated quantitative pupillometry for the prognostication of coma after cardiac arrest. *Neurocrit Care* 2014; 21:300–308.
- 20. Phillips SS, Mueller CM, Nogueira RG, Khalifa YM.** A Systematic Review Assessing the Current State of Automated Pupillometry in the NeuroICU. *Neurocrit Care*. 2019 Aug;31(1):142-161. doi: 10.1007/s12028-018-0645-2. Review. PubMed PMID: 30484008.
- 21. Carney N, Totten AM, O'Reilly C, Ullman JS, Hawryluk GW, Bell MJ, Bratton SL, Chesnut R, Harris OA, Kissoon N, Rubiano AM, Shutter L, Tasker RC, Vavilala MS, Wilberger J, Wright DW, Ghajar J.** Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury, Fourth Edition. *Neurosurgery*. 2017 Jan 1;80(1):6-15. doi: 10.1227/NEU.0000000000001432. PubMed PMID: 27654000.
- 22. Потапов А.А., Крылов В.В., Гаврилов А.Г., Кравчук А. Д., Лихтерман Л.Б., Петриков С. С., Тальпов А.Э., Захарова Н.Е., Ошоров А.В., Сычев А.А., Александрова Е.В., Солодов А.А.** Рекомендации по диагностике и лечению тяжелой черепно-мозговой травмы. Часть 2. Интенсивная терапия и нейромониторинг Журнал «Вопросы нейрохирургии» имени Н.Н. Бурденко. 2016;80(1): 98-106 doi: 10.17116/neiro201680198-106
- 23. Ulrich CT, Fung C, Vatter H, et al.** Occurrence of vasospasm and infarction in relation to a focal monitoring sensor in patients after SAH: placing a bet when placing a probe? *PLoS One* 2013; 8:e62754.
- 24. Oddo M, Bösel J;** Participants in the International Multidisciplinary Consensus Conference on Multimodality Monitoring. Monitoring of brain and systemic oxygenation in neurocritical care patients. *Neurocrit Care*. 2014 Dec;21 Suppl 2:S103-20. doi: 10.1007/s12028-014-0024-6. Review. PubMed PMID: 25208670.
- 25. Østergaard L, Aamand R, Karabegovic S, et al.** The role of the microcirculation in delayed cerebral ischemia and chronic degenerative changes after subarachnoid hemorrhage. *J Cereb Blood Flow Metab* 2013; 33:1825–1837.
- 26. Bouzat P, Sala N, Payen J-FO, Oddo M.** Beyond intracranial pressure: optimization of cerebral blood flow, oxygen, and substrate delivery after traumatic brain injury. *Ann Intensive Care* 2013; 3:1–11.
- 27. Jaeger M, Lang EW.** Cerebrovascular pressure reactivity and cerebral oxygen regulation after severe head injury. *Neurocrit Care* 2013; 19:69–73.
- 28. Kurtz P, Helbok R, Ko S-B, et al.** Fluid responsiveness and brain tissue oxygen augmentation after subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care* 2014; 20:247–254.
- 29. Lazaridis C, Andrews CM.** Brain tissue oxygenation, lactate-pyruvate ratio, and cerebrovascular pressure reactivity monitoring in severe traumatic brain injury: systematic review and viewpoint. *Neurocrit Care* 2014; 21:345–355.
- 30. Martini RP, Deem S, Treggiari MM.** Targeting brain tissue oxygenation in traumatic brain injury. *Respir Care* 2012; 58:162–172.
- 31. Bohman L-E, Pisapia JM, Sanborn MR, et al.** Response of brain oxygen to therapy correlates with long-term outcome after subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care* 2013; 19:320–328.
- 32. Schiefecker AJ, Pfausler B, Beer R, et al.** Parenteral diclofenac infusion significantly decreases brain-tissue oxygen tension in patients with poor grade aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Crit Care* 2013; 17:R88.
- 33. Menon DK, Coles JP, Gupta AK, Fryer TD, Smielewski P, Chatfield DA, Aigbirhio F, Skepper JN, Minhas PS, Hutchinson PJ, Carpenter TA, Clark JC, Pickard JD.** Diffusion limited oxygen delivery following head injury. *Crit Care Med*. 2004;32:1384–90.
- 34. Vespa P, Bergsneider M, Hattori N, Wu HM, Huang SC, Martin NA, Glenn**

- TC, McArthur DL, Hovda DA.** Metabolic crisis without brain ischemia is common after traumatic brain injury: a combined microdialysis and positron emission tomography study. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2005;25:763–74.
- 35. Vajkoczy P, Roth H, Horn P, Lucke T, Thome C, Hubner U, Martin GT, Zappletal C, Klar E, Schilling L, Schmiedek P.** Continuous monitoring of regional cerebral blood flow: experimental and clinical validation of a novel thermal diffusion microprobe. *J Neurosurg.* 2000;93(2):265–74.
- 36. Gesang DZ, Zhang D, Zhao JZ, Wang S, Zhao YL, Wang R, Sun JJ, Meng Z.** Laser Doppler flowmeter study on regional cerebral blood flow in early stage after standard superficial temporal artery-middle cerebral artery bypass surgery for Moyamoya disease. *Chin Med J (Engl).* 2009;122(20):2412–8.
- 37. Kincaid MS, Souter MJ, Treggiari MM, Yanez ND, Moore A, Lam AM.** Accuracy of transcranial Doppler ultrasonography and single-photon emission computed tomography in the diagnosis of angiographically demonstrated cerebral vasospasm. *J Neurosurg.* 2009;110(1):67–72.
- 38. Lysakowski C, Walder B, Costanza MC, Trame`r MR.** Transcranial Doppler versus angiography in patients with vasospasm due to a ruptured cerebral aneurysm: a systematic review. *Stroke.* 2001;32(10):2292–8.
- 39. Suarez JI, Qureshi AI, Yahia AB, Parekh PD, Tamargo RJ, Williams MA, Ulatowski JA, Hanley DF, Razumovsky AY.** Symptomatic vasospasm diagnosis after subarachnoid hemorrhage: evaluation of transcranial Doppler ultrasound and cerebral angiography as related to compromised vascular distribution. *Crit Care Med.* 2002;30(6):1348–55.
- 40. Turek G, Kochanowicz J, Rutkowski R, Krejza J, Lyson T, Gorbacz K, Zielinska-Turek J, Mariak Z.** Accuracy of transcranial colour-coded sonography in the diagnosis of anterior cerebral artery vasospasm. *Neurol Neurochir Pol.* 2012;46(3):233–8.
- 41. Vora YY, Suarez-Almazor M, Steinke DE, Martin ML, Findlay JM.** Role of transcranial Doppler monitoring in the diagnosis of cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery.* 1999;44:1237–47.
- 42. Naval NS, Thomas CE, Urrutia VC.** Relative changes in flow velocities in vasospasm after subarachnoid hemorrhage: a transcranial Doppler study. *Neurocrit Care.* 2005;2(2):133–40.
- 43. Claassen J, Taccone FS, Horn P, Holtkamp M, Stocchetti N, Oddo M.** Recommendations on the use of EEG monitoring in critically ill patients: consensus statement from the neurointensive care section of the ESICM. *Intensive Care Med.* 2013; 39(8):1337–51.
- 44. Varelas PN, Hacein-Bey L, Hether T, Terranova B, Spanaki MV.** Emergent electroencephalogram in the intensive care unit: indications and diagnostic yield. *Clin EEG Neurosci.* 2004; 35: 173–80.
- 45. Rossetti AO, Oddo M, Logroscino G, Kaplan PW.** Prognostication after cardiac arrest and hypothermia: a prospective study. *Ann Neurol.* 2010;67:301–7.
- 46. Zandbergen EG, Hijdra A, Koelman JH, van Dijk JG, Ongerboer de Visser BW, Spaans F, Tavy DL, Koelman JH.** Prediction of poor outcome within the first 3 days of postanoxic coma. *Neurology.* 2006;66:62–8.
- 47. Rossetti AO, Carrera E, Oddo M.** Early EEG correlates of neuronal injury after brain anoxia. *Neurology.* 2012;78:796–802.
- 48. Young GB, Jordan KG, Doig GS.** An assessment of nonconvulsive seizures in the intensive care unit using continuous EEG monitoring: an investigation of variables associated with mortality. *Neurology.* 1996;47:83–9.
- 49. Claassen J, Mayer SA, Kowalski RG, Emerson RG, Hirsch LJ.** Detection of electrographic seizures with continuous EEG monitoring in critically ill patients. *Neurology.* 2004;62:1743–8.

- 50. Bellander BM, Cantais E, Enblad P, Hutchinson P, Nordstrom CH, Robertson C, Sahuquillo J, Smith M, Stocchetti N, Ungerstedt U, Unterberg A, Olsen NV.** Consensus meeting on microdialysis in neurointensive care. *Intensive Care Med.* 2004;30(12):2166–9.
- 51. Nortje J, Coles JP, Timofeev I, Fryer TD, Aigbirhio FI, Smielewski P, Outtrim JG, Chatfield DA, Pickard JD, Hutchinson PJ, Gupta AK, Menon DK.** Effect of hyperoxia on regional oxygenation and metabolism after severe traumatic brain injury: preliminary findings. *Crit Care Med.* 2008;36(1):273–81.
- 52. Larach DB, Kofke WA, Le Roux P.** Potential non-hypoxic/ischemic causes of increased cerebral interstitial fluid lactate/pyruvate ratio (LPR): a review of available literature. *Neurocrit Care.* 2011;15(3):609–22.
- 53. Vespa P, Bergsneider M, Hattori N, Wu HM, Huang SC, Martin NA, Glenn TC, McArthur DL, Hovda DA.** Metabolic crisis without brain ischemia is common after traumatic brain injury: a combined microdialysis and positron emission tomography study. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2005;25(6):763–74.
- 54. Timofeev I, Carpenter KL, Nortje J, Al-Rawi PG, O’Connell MT, Czosnyka M, Smielewski P, Pickard JD, Menon DK, Kirkpatrick PJ, Gupta AK, Hutchinson PJ.** Cerebral extracellular chemistry and outcome following traumatic brain injury: a microdialysis study of 223 patients. *Brain.* 2011;134(Pt 2):484–94.
- 55. Marcoux J, McArthur DA, Miller C, Glenn TC, Villablanca P, Martin NA, Hovda DA, Alger JR, Vespa PM.** Persistent metabolic crisis as measured by elevated cerebral microdialysis lactate:pyruvate ratio predicts chronic frontal lobe brain atrophy after traumatic brain injury. *Crit Care Med.* 2008;36(10):2871–7.
- 56. Skjøth-Rasmussen J, Schulz M, Kristensen SR, Bjerre P.** Delayed neurological deficits detected by an ischemic pattern in the extracellular cerebral metabolites in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg.* 2004;100(1):8–15.
- 57. Sarrafzadeh AS, Copin JC, Jimenez Bengualid J, Turck N, Vajkoczy P, Bijlega P, Schaller K, Gasche Y.** Matrix metalloproteinase-9 concentration in the cerebral extracellular fluid of patients during the acute phase of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurol Res.* 2012;34(5):455–61.
- 58. Nordstrom CH, Reinstrup P, Xu W, Gardenfors A, Ungerstedt U.** Assessment of the lower limit for cerebral perfusion pressure in severe head injuries by bedside monitoring of regional energy metabolism. *Anesthesiology.* 2003;98(4):805–7.

*Пантагрюэль всех их переспорил и доказал, что они перед ним просто олухи царя небесного.*

*(«Гаргантюа и Пантагрюэль», Франсуа Рабле)*

## V-2 Обсуждение исследования «BEST-TRIP» о целесообразности мониторинга ВЧД при ЧМТ

Кратко: (спойлер)

*В настоящее время нет достаточных доказательств для отказа от стратегии лечения, основанной на мониторинге ВЧД. Мониторинг ВЧД должен использоваться как элемент мультимодального подхода к лечению пациента и рассматриваться как дополнительный инструмент при ведении пострадавших с тяжелой ЧМТ*

Публикация под названием «A Trial of Intracranial-Pressure Monitoring in Traumatic Brain Injury» вышедшая в журнале «New England Journal of Medicine» в 2012 году [1] вызвала бурное обсуждение и споры, которые продолжаются и поныне. Это международное исследование, отвечающее всем требованиям доказательной медицины (EBM), получило аббревиатуру «BEST-TRIP». (TRIP – Trial of Intracranial-Pressure). Критерием включения в исследование был возраст от 13 лет и старше и тяжелая ЧМТ от 3 до 8 баллов по ШКГ при поступлении. Дизайн исследования предполагал разделение на две группы, у половины пострадавших терапия строилась на основе инвазивного мониторинга ВЧД, а у второй половины решение о выборе терапии принималось на основании клинического неврологического обследования и результатов КТ-сканирования. Исследование проходило в Южной Америке (Боливия и Эквадор). Данное место исследования выбрано потому, что этические комитеты клиник Европы и Северной Америки не смогли бы его одобрить. При лечении таких пострадавших в клиниках Европы и Северной Америки врачи руководствуются рекомендациями по

лечению ЧМТ от ВТФ [2; 3], где всем пострадавшим с ЧМТ при оценке 8 и менее баллов по ШКГ рекомендован мониторинг ВЧД. Реальность такова, что далеко не всем пострадавшим в ЕС и США при наличии показаний устанавливаются датчики ВЧД, но этический комитет не может одобрять отказ от постановки датчика в исследовательских целях, когда существуют показания международных рекомендаций [2; 3]. В исследование было включено 324 пострадавших: 157 пострадавших – группа ВЧД-мониторинга и 167 пострадавших – группа КТ + клиническая оценка.

**Вывод исследования гласит:** *Для пострадавших с тяжелой черепно-мозговой травмой лечение, направленное на поддержание ВЧД 20 ммHg и менее, не показало лучших результатов, чем лечение на основе нейровизуализации и клинического обследования.*

Данный вывод вступил в противоречие с общепринятой практикой, мнениями авторитетных ученых и с международными рекомендациями ВТФ [2; 3]. На площадках научных форумов и в научных журналах начались дискуссии. В журнале «New England Journal of Medicine» было опубликовано 7 комментариев к статье [4; 8–13] и ответ авторов на комментарии [14]. В журнале World Neurosurgery было опубликовано 4 развернутых комментария [5–7, 15] посвященных данному исследованию. Наконец в 2015 году в журнале Journal of Neurotrauma были опубликованы результаты консенсуса 23-х экспертов-клиницистов-опиньон-лидеров по существу данного исследования [17]. В состав экспертной группы вошли и основные авторы трайла «BEST-TRIP».

Перечислим основные замечания критиков трайла «BEST-TRIP»:

- Значительная часть пострадавших доставлена в клинику на необорудованных автомобилях, без медицинского сопровождения, то есть без стабилизации и поддержки гемодинамики, дыхания, без обезболивания и т. д.
- Время транспортировки на необорудованных автомобилях, без медицинского сопровождения часто превышало 3 часа.
- Более 60% больных были переведены из других клиник (то есть исходно отбирались только транспортабельные пострадавшие).

- Нет данных о частоте и длительности периодов артериальной гипотензии.
- Данные о частоте и длительности периодов снижения ЦПД говорят о том, что периоды артериальной гипотензии нередко имели место и были продолжительны.
- Использовались только паренхиматозные датчики ВЧД, крайне редко использовались наружные вентрикулярные дренажи (1%) и, соответственно, редко выполнялось дренирование ликвора при наличии показаний.
- В группе без ВЧД-мониторинга проводилась избыточная осмотерапия.
- В группе ВЧД-мониторинга использованы избыточные дозы барбитуратов.
- В обеих группах использовался глубокий уровень гипервентиляции ( $\text{PaCO}_2$  менее 30), превышающий рекомендованный ВТГ Guidelines
- В группе ВЧД-мониторинга проводилась гипервентиляция чаще, чем в группе без ВЧД-мониторинга.
- Результаты лечения под контролем ВЧД-мониторинга в «BEST-TRIP» хуже, чем в США и Европе (что свидетельствует о более низком качестве медицинской помощи в Боливии и Эквадоре).
- Мониторинг ВЧД влияет на результаты лечения только если у пострадавшего есть тенденция к повышению ВЧД, а лечение проводится до того, как сформируются вторичные повреждения мозга вследствие внутричерепной гипертензии. Соответственно, в тех случаях, когда у пострадавших нет повышения ВЧД, мониторинг не приведет к отличию результатов лечения.
- В «BEST-TRIP» нет данных о судорожной активности у пострадавших.
- Разное качество медицины не позволяет результаты исследования, полученные в Боливии и Эквадоре, применять в клиниках США, Канады и ЕС.
- Нет достаточных оснований вносить какие-либо изменения в

BTF Guidelines на основе результатов трайла «BEST-TRIP».

- Отсутствие доказательств не является доказательством отсутствия.

**Рассмотрим все комментарии к исследованию «BEST-TRIP» последовательно.** Обращаем внимание читателя, что приводимый ниже текст – это мнения и замечания коллег, высказавших свои замечания к «BEST-TRIP» на страницах научных журналов.

**Allan H. Ropper** [4] в своем комментарии «Brain in a Box» обращает внимание на то, что дожидаться того, когда ВЧД достигнет 20 mmHg для начала активной терапии нецелесообразно, ВЧД-мониторинг позволяет увидеть неблагоприятные тенденции до клинических проявлений и начать терапию превентивно.

**Andrés M. Rubiano, Juan C. Puyana** [8] в своем комментарии обращают внимание на низкое качество, а порой даже отсутствие медицинской помощи на догоспитальном этапе и ограниченные возможности клиник Латинской Америки.

**Debraj Mukherjee, J. Manuel Sarmiento, Chirag G. Patil** [9] в своем комментарии указывают, что в соответствии с показаниями международных рекомендаций [2] для принятия решения о ВЧД-мониторинге следует учитывать не только ШКГ, но и возраст, систолическое давление и неврологические критерии. Кроме того, в исследование включены пострадавшие, у которых оценка по ШКГ ухудшилась в течение первых 48 часов после поступления. Это особая группа, которая может включать в себя пострадавших с экстракраниальными повреждениями.

**Jamshid Ghajar, Nancy Carney** [10] в своем комментарии указывают на важную лечебную роль ликворного дренирования при вентрикулярном измерении ВЧД (в исследовании «BEST-TRIP» использовались только паренхиматозные датчики ВЧД). Говоря о важности обеспечения качественного лечения, авторы в виде аргумента, оспаривающего результаты «BEST-TRIP», приводят результаты двух американских исследований [18; 19], где лечение под контролем ВЧД-мониторинга приводило к снижению летальности.



**Pasquale De Bonis, Carmelo Anile, Stephen Honeybul**

[11] говорят о том, что в группе ВЧД-мониторинга исходы всё-таки лучше. Авторы считают, что в исследовании не учтены все факторы, которые помимо ВЧД способны оказывать влияние на результаты лечения.

**Kristopher T. Kahle, Ann-Christine Duhaime** [12] говорят о том, что протоколы лечения в группах были одинаковыми при лечении отека мозга, потому и исходы одинаковые. Если мониторинг ВЧД не является основанием для выбора терапевтической тактики, ожидать различия в результатах лечения не стоит. ВЧД-мониторинг мог быть спасением для тех пострадавших, кому на фоне гипертензии угрожали дислокации и вклинения мозга.

**Clément Dubost, Pierre Pasquier, Stéphane Mérat** [13] говорят, что ВЧД-мониторинг – это часть мультимодального мониторинга и о важности оценки метаболизма мозга, оксигенации и кровотока.

**В своем ответе на комментарии авторы «BEST-TRIP»** отстаивают обоснованность своих протоколов и дизайн исследования [14].

**Härtl R., Stieg P.E.** [5] выражают опасение, что неправильная интерпретация этого исследования медицинскими работниками и/или лицами, определяющими практику медицинских учреждений, может привести к неверным выводам о текущей практике лечения тяжелой ЧМТ и роли лечения, направленного на коррекцию внутричерепного давления (ВЧД). Härtl R. и Stieg P.E. [5] подчеркивают, что ключевыми компонентами международных рекомендаций являются, помимо мониторинга ВЧД, предотвращение артериальной гипотензии и тяжелой гипервентиляции [20], ранняя нутритивная поддержка, поддержание церебрального перфузионного давления (ЦПД) и отказ от назначения стероидов. Авторы «BEST-TRIP» не предоставляют данных ни по одному из этих положений, за исключением мониторинга ВЧД, ЦПД и гипервентиляции. Что касается церебрального перфузионного давления, они сообщают о высоком проценте пострадавших с низ-



кими значениями ЦПД. Согласно представленным данным, около 86% пострадавших имели низкие значения ЦПД в какой-то период болезни, а средняя продолжительность низкого ЦПД составляла 15 часов [1], что весьма значимо. Поскольку ЦПД тесно связано с артериальным давлением (ЦПД = АДср – ВЧД), снижение ЦПД говорит о том, что у этих пострадавших могла присутствовать артериальная гипотензия. Гипервентиляция со значениями  $\text{CO}_2$  ниже 30 mmHg проводилась у 16% в группе пострадавших без ВЧД-мониторинга и у 21% пострадавших в группе ВЧД-мониторинга. Высокие дозы барбитуратов в группе ВЧД-мониторинга также вызывает беспокойство, поскольку это может приводить к артериальной гипотензии. В отличие от клиник Латинской Америки, в травмцентрах Северной Америки и Европы ограничено использование барбитуратов и глубокой гипервентиляции. В «BEST-TRIP» нет данных о судорожной активности, гемодинамических параметрах или каких-либо лабораторных показателях. Нутритивная поддержка не была адекватной, всего 1755 ккал, что явно недостаточно для пострадавших с острой травмой. Никто из участников дискуссий не ставит под сомнение тот факт, что врачи Боливии и Эквадора делали все возможное для выполнения утвержденных протоколов лечения [5]. Однако, представленные данные указывают на то, что принятые протоколы выполнялись не у всех пострадавших. Поэтому, качество лечения в группе ВЧД-мониторинга в «BEST-TRIP» трудно сравнивать с качеством лечения в травмцентрах Европы и Северной Америки.

Наибольшую обеспокоенность вызывает отсутствие в «BEST-TRIP» каких-либо данных об артериальном давлении (АД). Артериальная гипотензия – один из наиболее важных предикторов смертности после тяжелой ЧМТ, которая оценивается по Шкале комы Глазго (ШКГ) [21]. Проблемой является поздняя госпитализация пострадавших в стационар. Среднее время прибытия составило 3,5 часа, причем 45% пострадавших доставлялись на необорудованном автотранспорте. Нет данных об АД во время транспортировки, что увеличивает риск вторичного повреждения мозга. Как правильно указывают авторы «BEST-TRIP», их исследование

не ставит под сомнение важность внутричерепной гипертензии. Напротив, приведенные данные исследования указывают, что пострадавшие в группе без ВЧД-мониторинга, лечились более агрессивно по факту «предполагаемой» внутричерепной гипертензии. Основное различие заключалось в способе оценки ВЧД: прямое измерение в группе с ВЧД-мониторингом, и косвенное, путем оценки с помощью КТ-визуализации и клинического исследования во второй группе. Интенсивность лечения ВЧД и длительность пребывания в отделении интенсивной терапии в группе с КТ-визуализацией были значительно выше, чем у пострадавших в группе ВЧД-мониторинга.

Härtl R. и Stieg P.E. [5] считают, что отсутствие ВЧД-мониторинга не снижает стоимости лечения и для окончательных выводов требуется сравнительный анализ затрат, связанных с длительностью нахождения в отделении интенсивной терапии, стоимости медикаментов и повторных КТ-исследований. Показатель двухнедельной летальности в целом был сравним с показателями летальности в травмцентрах штата Нью-Йорк [18]. Однако, согласно американскому исследованию летальность в травмцентрах Нью-Йорка была достоверно меньше в группе с ВЧД-мониторингом [18].

Главные замечания Härtl R., Stieg P.E. [5] к «BEST-TRIP»: частое и длительное снижение ЦПД, агрессивная гипервентиляция, частое применение барбитуратов и отсутствие данных об артериальной гипотензии. Агрессивная терапия, направленная на снижение ВЧД была одинаковой в обеих группах. Затраты, связанные с более интенсивным лечением и повторными КТ исследованиями неизвестны. Двухнедельная летальность в штате Нью-Йорк была ниже, в группе где выполнялся мониторинг ВЧД [18]. Härtl R. и Stieg P.E. [5] делают заключение, что результаты исследования «BEST-TRIP» Trial не могут изменить принятую практику лечения ЧМТ.

Mattei T.A. [6] подчеркивает, что трайл «BEST-TRIP» был проведен за пределами Северной Америки или Европы, где мониторинг ВЧД используется как ориентир для наращивания агрессив-

ности терапии и выборе методов коррекции внутричерепной гипертензии (терапевтических или хирургических). Этические комиссии не могли одобрить данное исследование на территории Европы или Северной Америки. Важным аргументом для проведения данного исследования на территории Латинской Америки явился тот факт, что в Боливии и Эквадоре существовали центры с опытом лечения пострадавших с тяжелой ЧМТ без ВЧД-мониторинга. Mattei T.A. [6] отмечает что стандарты интенсивной терапии в Боливии и Эквадоре, отличаются от таковых в Северной Америке и Европе. Mattei T.A. [6] не видит в «BEST-TRIP» значимых методологических недостатков. Проблема «BEST-TRIP» в том, что результаты противоречат логике, которая в настоящее время определяет наше понимание патофизиологии внутричерепной гипертензии при травме мозга. Mattei T.A. [6] отмечает, что для выполнения условий протокола «BEST-TRIP» примененного в группе «КТ + клинический осмотр» требуется вести пострадавших с тяжелой ЧМТ без надлежащей седации или с выполнением повторных «пробуждений» для клинического обследования. Mattei T.A. [6] считает, что прерывание седации при тяжелой ЧМТ – это опасная стратегия, которая может приводить к повышению ВЧД, метаболизма и оксигенации мозговой ткани [22], при этом он указывает на недостатки оценки по ШКГ и необходимости КТ при каждом незначительном подозрении на неврологическое ухудшение. В свою очередь, как транспортировка пострадавшего, так и сама процедура КТ-исследования могут провоцировать нарушения оксигенации мозга [23]. Mattei T.A. [6] уверен, что выводы «BEST-TRIP» не найдут поддержки у большинства нейрохирургов. Вопрос в том, что ожидать от доказательной медицины (ЕВМ), или как мы должны вести себя, когда она дает четкие доказательства первого уровня против здравого смысла и убежденности в оправданности ВЧД-мониторинга.

С позиций логики и доказательности исследование «BEST-TRIP» трансформировало «отсутствие доказательств» в «доказательство отсутствия», что некорректно. В конце концов, согласно более высоким стандартам научных исследований в ЕС, США и Канаде ответ на вопрос о реальном влиянии мониторинга ВЧД

на клинические исходы пострадавших с тяжелой ЧМТ, является абсолютно бесспорным. Mattei T.A. [6] уверен, что ВЧД-мониторинг улучшает исходы и качество лечения!

***Levitt M.R., Osbun J.W., Kim L.J.*** [7] отмечают, что «BEST-TRIP» предоставляет доказательства того, что нейропротекторные меры, направленные на снижение отека головного мозга и вторичного повреждения, могут привести к исходам, аналогичным у пострадавших с лечением, основанным на ВЧД-мониторинге. ЦПД часто считается маркером мозгового кровотока и доставки кислорода, поэтому, ряд авторов считают, что оптимизацию оксигенации тканей мозга (PbtO<sub>2</sub>) следует сочетать с управлением ВЧД для улучшения результатов лечения тяжелой ЧМТ [25–27]. Например, Narotam et al [27] сообщили о снижении смертности и улучшении исходов пострадавших с тяжелой ЧМТ, получавших лечение на основе PbtO<sub>2</sub>, по сравнению с пострадавшими с ВЧД/ЦПД-ориентированной терапией. Объединенный метаанализ четырех нерандомизированных исследований, в которых PbtO<sub>2</sub>-направленную терапию сравнивали с ВЧД/ЦПДнаправленной терапией, также выявил улучшение функциональных исходов и снижение летальности среди пострадавших, которым проводился мониторинг PbtO<sub>2</sub> [26].

***Sarrafzadeh A.S., Smoll N.R., Unterberg A.W.*** [15] анализируют «BEST-TRIP» отмечают качество, дизайн и скрупулёзность исследования и обсуждают результаты.

*Интенсивность ВЧД-терапии и длительность пребывания в клинике были выше в группе без ВЧД-контроля, тогда как результаты были сопоставимы. Это означает, что пострадавшие без ВЧД-контроля получали избыточное лечение, в основном гипертоническим солевым раствором (группа ВЧД-контроля 58%, группа без ВЧД-контроля 72%, P ≤ 0,003). Чаше проводилась гипервентиляция (группа ВЧД-контроля 60%, группа без ВЧД-контроля 73%, P < 0,003). Барбитураты, напротив, чаще давались тем, кто входил в группу ВЧД-контроля (24% против 13%, p = 0,02).*

*Можно ли оценить ВЧД по рентгенологическим признакам при компьютерной томографии (КТ)?* Несколько исследований

показали сложность оценки ВЧД на основании клинического осмотра и компьютерной томографии у пострадавших с ЧМТ [28–29]. Как было показано, нет никакой значительной корреляции между оценкой по КТ шкале Маршалла и прямым измерением ВЧД [28]. В исследовании «BEST-TRIP» признаки внутричерепной гипертензии были обнаружены при первичной компьютерной томографии у большинства пострадавших (90% группа ВЧД-контроля, 89% группа без ВЧД-контроля).

*Качество данных.* Большинство пострадавших были переведены из других клиник (62% группы ВЧД-контроля, 61% группы без ВЧД-контроля). Указанный факт снижает качество исследования, поскольку этих пострадавших нельзя отнести к группе первично госпитализированных с ЧМТ, скорее они соответствуют группе «транспортабельных» пострадавших с тяжелой ЧМТ. По мнению экспертов, это приводило к искусственному снижению доли крайне тяжелых пострадавших, поступивших с места травмы. Но по структуре и тяжести травмы группы пострадавших были сопоставимы.

*Лечим цифру или пострадавшего?* «BEST-TRIP» требует переосмысления того, как мы оцениваем и измеряем внутричерепную гипертензию. Авторы «BEST-TRIP» не нашли никакой пользы от ВЧД-мониторинга в выборе лечения. Результаты «BEST-TRIP» указывают на то, что лечение внутричерепной гипертензии после ЧМТ может надлежащим образом регулироваться либо ВЧД-мониторингом, либо клиническим подходом. Большинство экспертов уверены, что кроме мониторинга ВЧД с его пороговыми значениями, следует использовать дополнительные модальности, такие как мониторинг оксигенации и перфузии головного мозга. Данный подход по мнению экспертов обеспечит полное представление о патофизиологии поврежденного мозга и динамике состояния пострадавшего с травмой мозга.

*Продолжительность мониторинга/лечения ВЧД.* У 70% пострадавших ВЧД контролировалось в течение 0–5 дней со средним временем 3,6 дня во всей группе ВЧД-мониторинга и 4,0 дня в подгруппе выживших. При тяжелой травме мозга в период с 3 по 10 сутки у 31% пострадавших встречается вторичное повышение

ВЧД [30]. То есть продолжительность мониторинга в ряде наблюдений была недостаточной. Вместе с тем, исследование «BEST-TRIP» показало, что полноценный мониторинг позволяет обойтись без избыточной терапии, которая может нанести вред пациенту. В тех условиях, когда полноценный мониторинг не проводится, частое клиническое обследование вместе с КТ-сканированием может быть основой для назначения эффективного лечения (хотя нередко избыточного). Авторы комментария [15] категорически против внесения изменений в международные рекомендации [2] на основе результатов «BEST-TRIP».

***Melhem S, Shutter L, Kaynar A.*** [16] анализируют «BEST-TRIP» отмечают качество, дизайн и скрупулёзность исследования и обсуждают результаты. Они указывают, что поскольку инвазивный мониторинг ВЧД считается стандартом медицинской помощи в Соединенных Штатах и ЕС, это исследование должно было проводиться в центрах, которые отклонялись от этого «стандарта». Авторы «BEST-TRIP» набирали пострадавших из Боливии и Эквадора, где мониторинг ВЧД не был стандартом медицинской помощи. Авторы «BEST-TRIP» пришли к выводу, что ВЧД-ориентированная терапия не обладает преимуществом перед терапией, ориентированной на нейровизуализацию и клиническую оценку. Melhem S, Shutter L, Kaynar A. [16] видят следующие ограничения исследования «BEST-TRIP»: Нет данных о различиях на этапе транспортировки и лечения на догоспитальном этапе и уходе после выписки из больницы. Отсутствие этой информации может влиять на достоверность результатов.

Авторы «BEST-TRIP» использовали составную первичную конечную точку (primary endpoint). Они включили измерения многих параметров качества жизни, в том числе когнитивных нарушений, двигательных нарушений и летальности. Они создали оригинальный, сложный, но непроверенный, составной инструмент для оценки результатов ЧМТ.

Пострадавшие в группах получали лечение различной интенсивности, причем группа без ВЧД-мониторинга получала более интенсивное лечение маннитом, гипертоническим солевым раствором

и гипервентиляцией ( $p < 0,001$ ). При этом было отмечено, что группа ВЧД-мониторинга получала больше барбитуратов ( $p = 0,02$ ).

Подробный обзор протоколов, применяемых в группах, показывает небольшие, но ключевые различия. Например, первым вмешательством при повышении ВЧД в группе ВЧД-мониторинга должна быть вентрикулостомия и дренирование ликвора, что было невозможно в группе без ВЧД-мониторинга. В группе с ВЧД-мониторингом продолжительное время ликворного дренирования (346 часов) в основном приходится на одного пострадавшего с вентрикулярным кровоизлиянием.

Другие различия связаны с преимущественным использованием миорелаксантов в группе с ВЧД-мониторингом и фуросемида в группе без ВЧД-мониторинга. Качество исследования могло быть повышено, если бы данные различия были минимизированы. Наконец, не было предоставлено никакой информации о количестве КТ-сканирований в каждой группе. Хотя автор заявил, что существенной разницы не было, это поднимает вопрос о дополнительном облучении и увеличении затрат на лечение.

***Stocchetti N, Maas A.J.*** [32] Пишут, что любое улучшение результата должно быть результатом различий в лечении. Мониторинг внутричерепного давления, сам по себе не может влиять на результаты лечения. Результаты будут отличаться только если лечение с опорой на мониторинг отличается от стандартизованного протокола. На вопрос: Как мониторинг повлиял на лечение в «BEST-TRIP», трудно ответить, поскольку обе группы получали агрессивную терапию для снижения внутричерепного давления. Также вероятно, что в трайле «BEST-TRIP» был неадекватный размер выборки. В клинической практике обычно от 50 до 60% пациентов с черепно-мозговой травмой, при мониторинге ВЧД, демонстрируют эпизоды повышенного внутричерепного давления [33]. В этом исследовании медиана и средний процент количества значений внутричерепного давления, которые составляли 20 mmHg или выше, составляли только 7% и 20% соответственно. Эта низкая частота осложняет расчеты размера выборки и, вероятно, делает «BEST-TRIP» трайл недостаточно доказательным.



Обобщенный вывод из всех комментариев к «BEST-TRIP» может быть таким:

**В настоящее время нет достаточных доказательств для отказа от стратегии лечения, основанной на мониторинге ВЧД. Мониторинг ВЧД должен использоваться как элемент мультимодального подхода к пациенту и рассматриваться как дополнительный инструмент, при лечении пострадавших с тяжелой ЧМТ**

*Экспертное заключение 2015 года* [17]. В связи с тем, что исследование «Treatment of Intracranial Pressure (BEST-TRIP)» формально отвечает необходимым требованиям доказательной медицины, в научном сообществе была поставлена под сомнение необходимость мониторинга ВЧД при тяжелой черепно-мозговой травме (тяжелой ЧМТ). Под сомнение были поставлены существующие клинические подходы к мониторингу ВЧД, вплоть до введения моратория на мониторинг ВЧД. Таким образом, возникла задача отмены универсальной общеприменимости выводов исследования (denying trial generalizability) «BEST-TRIP». Для разрешения этой научно-практической проблемы 23 эксперта-клинициста-опиньон-лидера в области лечения тяжелой ЧМТ собрались, чтобы составить согласованное заявление для интерпретации этого исследования [17]. В состав экспертной группы вошли и основные авторы трайла «BEST-TRIP». Полный список участников приведен [17]. Подход, основанный на методе Delphi, использовал интерактивный опрос перед собранием для кодификации общих мнений группы, после чего проводилось очное собрание, на котором отдельные утверждения уточнялись. Для принятия утверждения (statement) требовалось согласие более 70% путем тайного голосования. В результате было получено семь точно сформулированных утверждений, с уровнями согласия от 83% до 100%. Эти утверждения, (которые следует читать в целом, чтобы должным образом отразить согласованные позиции группы), заключают, что выводы «BEST-TRIP»: 1) применимы



только к протоколам исследования «BEST-TRIP», а не ВЧД-мониторингу как таковому; 2) применимы только к протоколам и популяции пострадавших «BEST-TRIP» и не должны распространяться на другие подходы к лечению или другие группы пострадавших; 3) указывают на необходимость дальнейших исследований по интерпретации и мониторингу ВЧД; 4) следует применять осторожно в регионах с сильно различающимися условиями лечения; 5) в «BEST-TRIP» не исследована эффективность лечения с опорой на мониторинг ВЧД в группе пострадавших с установленной внутричерепной гипертензией; 6) не должны менять практику тех клиник, которые в настоящее время осуществляют мониторинг ВЧД; 7) «BEST-TRIP» предоставило протокол лечения, который следует учитывать при лечении без мониторинга ВЧД. Рассмотрение этих утверждений проясняет выводы исследования «BEST-TRIP».

*Авторы данной книги* являются сторонниками ВЧД мониторинга и пользуется показаниями международных рекомендаций [2,3] и отечественных рекомендаций по лечению ЧМТ [31]. В нашей клинике при наличии показаний пострадавшим с тяжелой ЧМТ проводится мониторинг ВЧД с использованием паренхиматозных или вентрикулярных датчиков.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

---

1. Chesnut RM, Temkin N, Carney N, Dikmen S, Rondina C, Videtta W, Petroni G, Lujan S, Pridgeon J, Barber J, Machamer J, Chaddock K, Celix JM, Cherner M, Hendrix T; Global Neurotrauma Research Group. A trial of intracranial-pressure monitoring in traumatic brain injury. *N Engl J Med.* 2012 Dec 27;367(26):2471-81. doi: 10.1056/NEJMoa1207363. Epub 2012 Dec 12. Erratum in: *N Engl J Med.* 2013 Dec 19;369(25):2465. PubMed PMID: 23234472; PubMed Central PMCID: PMC3565432.
2. The Brain Trauma Foundation, The American Association of Neurological Surgeons, Congress of Neurological Surgeons, Joint Section on Neurotrauma and Critical Care, AANS/CNS, Bratton SL, Chestnut RM, Ghajar J, McConnell Hammond FF, Harris OA, Hartl R, Manley GT, Nemecek A, Newell DW, Rosenthal G, Schouten J, Shutter L, Timmons SD, Ullman JS, Videtta W, Wilberger JE, Wright DW: Guidelines for the management of severe brain injury. VI. Indications for intracranial pressure monitoring. *J Neurotrauma* 24(Suppl 1): 37-44, 2007. doi: 10.1089/neu.2007.9999
3. Carney N, Totten AM, O'Reilly C, Ullman JS, Hawryluk GW, Bell MJ, Bratton SL, Chesnut R, Harris OA, Kisson N, Rubiano AM, Shutter L, Tasker RC, Vavilala MS, Wilberger J, Wright

- DW, Ghajar J.** Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury, Fourth Edition. Neurosurgery. 2017 Jan 1;80(1): 6-15. doi:10.1227/NEU.0000000000001432.Pub Med PMID: 27654000.
- 4. Ropper AH.** Brain in a box. N Engl J Med. 2012 Dec 27;367(26):2539-41. doi:10.1056/NEJMe1212289. Epub 2012 Dec 12. PubMed PMID: 23234471.
- 5. Härtl R, Stieg PE.** Intracranial pressure is still number 1 despite BEST:TRIP study. World Neurosurg. 2013 May-Jun;79(5-6):599-600. doi: 10.1016/j.wneu.2013.03.046. Epub 2013 Mar 23. PubMed PMID: 23528795.
- 6. Mattei TA.** Intracranial pressure monitoring in severe traumatic brain injury: who is still bold enough to keep sinning against the level I evidence? World Neurosurg. 2013 May-Jun;79(5-6):602-4. doi: 10.1016/j.wneu.2013.03.048. Epub 2013 Mar 24. PubMed PMID: 23531728.
- 7. Levitt MR, Osburn JW, Kim LJ.** Intracranial pressure monitoring in severe traumatic brain injury. World Neurosurg. 2013 May-Jun;79(5-6):600-1. doi: 10.1016/j.wneu.2013.03.047. Epub 2013 Mar 24. PubMed PMID: 23531729.
- 8. Rubiano AM, Puyana JC.** Intracranial-pressure monitoring in traumatic brain injury. N Engl J Med. 2013 May 2;368(18):1748. doi: 10.1056/NEJMc1301076. PubMed PMID: 23635058
- 9. Mukherjee D, Sarmiento JM, Patil CG.** Intracranial-pressure monitoring in traumatic brain injury. N Engl J Med. 2013 May 2;368(18):1748-9. doi: 10.1056/NEJMc1301076. PubMed PMID: 23635059.
- 10. Ghajar J, Carney N.** Intracranial-pressure monitoring in traumatic brain injury. N Engl J Med. 2013 May 2;368(18):1749. doi: 10.1056/NEJMc1301076. PubMed PMID: 23635060.
- 11. De Bonis P, Anile C, Honeybul S.** Intracranial-pressure monitoring in traumatic brain injury. N Engl J Med. 2013 May 2;368(18):1749-50. doi: 10.1056/NEJMc1301076. PubMed PMID: 23635061.
- 12. Kahle KT, Duhaime AC.** Intracranial-pressure monitoring in traumatic brain injury. N Engl J Med. 2013 May 2;368(18):1750. doi: 10.1056/NEJMc1301076. PubMed PMID: 23635062.
- 13. Dubost C, Pasquier P, Mérat S.** Intracranial-pressure monitoring in traumatic brain injury. N Engl J Med. 2013 May 2;368(18):1750-1. doi: 10.1056/NEJMc1301076. PubMed PMID: 23635063.
- 14. Chesnut RM, Petroni G, Rondina C.** Intracranial-pressure monitoring in traumatic brain injury. N Engl J Med. 2013 May 2;368(18):1751-2. doi: 10.1056/NEJMc1301076. PubMed PMID: 23635057.
- 15. Sarrafzadeh AS, Smoll NR, Unterberg AW.** Lessons from the intracranial pressure-monitoring trial in patients with traumatic brain injury. World Neurosurg. 2014 Jul-Aug;82(1-2):e393-5. doi: 10.1016/j.wneu.2013.07.012. Epub 2013 Jul 23. PubMed PMID: 23886816.
- 16. Melhem S, Shutter L, Kaynar A. A** trial of intracranial pressure monitoring in traumatic brain injury. Crit Care. 2014 Jan 31;18(1):302. doi: 10.1186/cc13713.PubMed PMID: 24485039; PubMed Central PMCID: PMC4056074.
- 17. Chesnut RM, Bleck TP, Citerio G, Classen J, Cooper DJ, Coplin WM, Diringner MN, Grände PO, Hemphill JC 3rd, Hutchinson PJ, Le Roux P, Mayer SA, Menon DK, Myburgh JA, Okonkwo DO, Robertson CS, Sahuquillo J, Stocchetti N, Sung G, Temkin N, Vespa PM, Videtta W, Yonas H.** A Consensus-Based Interpretation of the Benchmark Evidence from South American Trials: Treatment of Intracranial Pressure Trial. J Neurotrauma. 2015 Nov 15;32(22):1722-4. doi: 10.1089/neu.2015.3976. Epub 2015 Aug 31. PubMed PMID: 26061135.
- 18. Farahvar A, Gerber L, Chiu Y, Carney N, Hartl R, Ghajar JBG.** Increased mortality in patients with severe traumatic brain injury treated without intracranial pressure monitoring. J Neurosurg 2012;117:729-34.
- 19. Farahvar A, Gerber L, Chiu Y, et al.** Response to intracranial hypertension treatment as a predictor of death in patients

with severe traumatic brain injury. *J Neurosurg* 2011;114:1471-8.

20. Brain Trauma Foundation; American Association of Neurological Surgeons; Congress of Neurological Surgeons; Joint Section on Neurotrauma and Critical Care, AANS/CNS, **Bratton SL, Chestnut RM, Ghajar J, McConnell Hammond FF, Harris OA, Hartl R, Manley GT, Nemecek A, Newell DW, Rosenthal G, Schouten J, Shutter L, Timmons SD, Ullman JS, Videtta W, Wilberger JE, Wright DW:** Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. XIV. Hyperventilation. *J Neurotrauma* 24(Suppl 1):S1-S106, 2007.

**21. Chesnut RM, Marshall LF, Klauber MR, Blunt BA, Baldwin N, Eisenberg HM, Jane JA, Marmarou A, Foulkes MA:** The role of secondary brain injury in determining outcome from severe head injury. *J Trauma* 34:216-222, 1993.

**22. Helbok R, Kurtz P, Schmidt MJ, Stuart MR, Fernandez L, Connolly SE, Lee K, Schmutzhard E, Mayer SA, Claassen J, Badjatia N:** Effects of the neurological wake-up test on clinical examination, intracranial pressure, brain metabolism and brain tissue oxygenation in severely brain-injured patients. *Crit Care* 16:R226, 2012.

**23. Swanson EW, Mascitelli J, Stiefel M, MacMurtrie E, Levine J, Kofke WA, Yang W, Le Roux PD:** Patient transport and brain oxygen in comatose patients. *Neurosurgery* 66:925-931, 2010.

**24. Martini R.P., Deem S., Yanez N.D., Chesnut R.M., Weiss N.S., Daniel S., Souter M., Treggiari M.M.** Management guided by brain tissue oxygen monitoring and outcome following severe traumatic brain injury. *J Neurosurg* 111:644-649, 2009.

**25. McCarthy M.C., Moncrief H., Sands J.M., Markert R.J., Hall L.C., Wenker I.C., Anderson H.L 3rd., Ekeh A.P., Walusimbi M.S., Woods R.J., Saxe J.M., Tchorz K.M.** Neurologic outcomes with cerebral oxygen monitoring in traumatic brain injury. *Surgery* 146:585-590[discussion 90-91], 2009.

**26. Nangunoori R, Maloney-Wilensky E, Stiefel M, Park S, Andrew Kofke W, Levine**

**JM, Yang W., Le Roux P.D.** Brain tissue oxygen-based therapy and outcome after severe traumatic brain injury: a systematic literature review. *Neurocrit Care* 17:131-138, 2012.

**27. Narotam P.K., Morrison J.F., Nathoo N.** Brain tissue oxygen monitoring in traumatic brain injury and major trauma: outcome analysis of a brain tissue oxygen-directed therapy. *J Neurosurg* 111:672-682, 2009.

**28. Katsnelson M, Mackenzie L, Frangos S, Oddo M, Levine JM, Pukenas B, Faerber J, Dong C, Kofke WA, le Roux PD:** Are initial radiographic and clinical scales associated with subsequent intracranial pressure and brain oxygen levels after severe traumatic brain injury? *Neurosurgery* 70:1095-1105, 2012.

**29. Lingsma HF, Roozenbeek B, Steyerberg EW, Murray GD, Maas AI:** Early prognosis in traumatic brain injury: from prophecies to predictions. *Lancet Neurol* 9: 543-554, 2010.

**30. Unterberg A, Kiening K, Schmiedek P, Lanksch W:** Long-term observations of intracranial pressure after severe head injury. The phenomenon of secondary rise of intracranial pressure. *Neurosurgery* 32:17-23, 1993.

**31. Потапов А.А., Крылов В.В., Гаврилов А.Г., Кравчук А.Д., Лихтерман Л.Б., Петриков С. С., Талыпов А.Э., Захарова Н.Е., Ошоров А.В., Сычев А.А., Александрова Е.В., Солодов А.А.** Рекомендации по диагностике и лечению тяжелой черепно-мозговой травмы. Часть 2. Интенсивная терапия и нейромониторинг. *Журнал «Вопросы нейрохирургии» имени Н.Н. Бурденко.* 2016;80(1): 98-106 doi: 10.17116/neiro201680198-106

**32. Stocchetti N, Maas AI.** Traumatic intracranial hypertension. *N Engl J Med.* 2014 Sep 4;371(10):972. doi: 10.1056/NEJMc1407775. PubMed PMID: 25184881.

**33. Stocchetti N, Zanaboni C, Colombo A, et al.** Refractory intracranial hypertension and "second-tier" therapies in traumatic brain injury. *Intensive Care Med* 2008;34:461-7.

## V-3 ВЧД – ориентированная терапия

**Кратко:** Внутричерепная гипертензия (ВЧД выше 20 mmHg) представляет угрозу для жизни пациента. Лечебные мероприятия, направленные на предотвращение развития и устранение внутричерепной гипертензии, являются первоочередными в структуре интенсивной терапии пострадавших с острой церебральной патологией различного генеза.

**Подробно:** Во II части книги мы разбирали взаимоотношения внутричерепных объемов (доктрина Монро-Келли), методы измерения и мониторинга внутричерепного давления (ВЧД), внутричерепной комплайнс, церебральное перфузионное давление (ЦПД) и «дозу внутричерепной гипертензии». III часть посвящена анализу волновых характеристик ВЧД. Эта глава о лечебных мероприятиях, направленных на нормализацию внутричерепного давления (ВЧД) и борьбу с внутричерепной гипертензией (ВЧГ).

Внутричерепная гипертензия угрожает:

1. Нарушением мозгового кровотока и вторичной ишемией головного мозга.
2. Смещением, дислокацией и вклиниванием мозга. Рис. V-3 (1).

В нормальных условиях ВЧД у взрослых не выше 15 mmHg, причем возможны эпизоды кратковременного повышения ВЧД на фоне натуживания, при кашле или чихании. «Пороговое» значение ВЧД 20 mmHg в клиническую практику пришло из физиологии. Гидростатическое давление в капиллярах человека в среднем 20 mmHg [2]. Интерстициальное давление выше 20 mmHg приведет к сдавлению капилляров, нарушению микроциркуляции и формированию церебральной ишемии. Поэтому ВЧД выше 20 mmHg рассматривается как критический порог и является показанием для лечения.

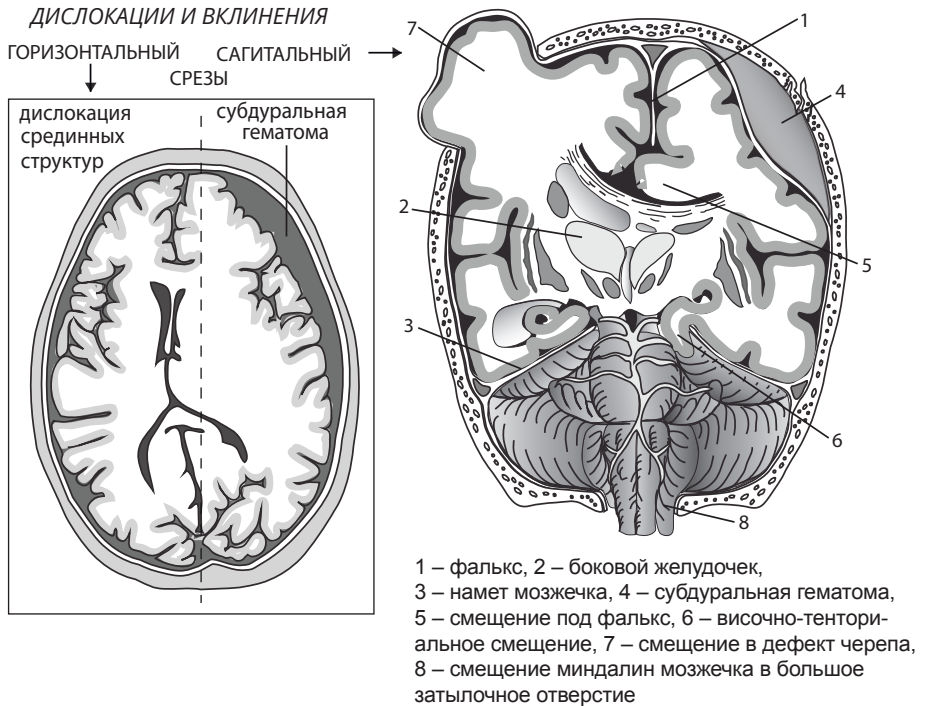


Рис. V-3 (1)

Церебральное перфузионное давление (ЦПД) является движущей силой мозгового кровотока. Норма ЦПД лежит в границах 50–150 mmHg, а при травматическом повреждении головного мозга безопасными границами принято считать значение 50–70 mmHg. Когда ЦПД снижается, мозговое кровообращение становится недостаточным для адекватной перфузии и оксигенации тканей мозга [4; 5]. Ишемия вызывает нарастание отека мозга, что ведет к дальнейшему повышению ВЧД. Внутрочерепная гипертензия и низкое ЦПД ухудшают исходы заболевания [6–8]. Смещения, дислокации, вклинения мозга возникают при неравномерном повышении ВЧД. В первые часы после травмы основной причиной дислокации мозга является увеличение объема гематом [3], а в последующие дни превалируют другие механизмы, включая нарастание локального отека, усиление ишемии и расширение очага контузии [33].

Международные рекомендации предписывают раннее лечение повышенного ВЧД. К ухудшению исходов приводит не только подъём ВЧД, но и суммарная продолжительность повышенного внутричерепного давления [6; 7]. Подробно влияние количества эпизодов внутричерепной гипертензии и их продолжительности на исходы ЧМТ рассмотрены нами в главе II-6.

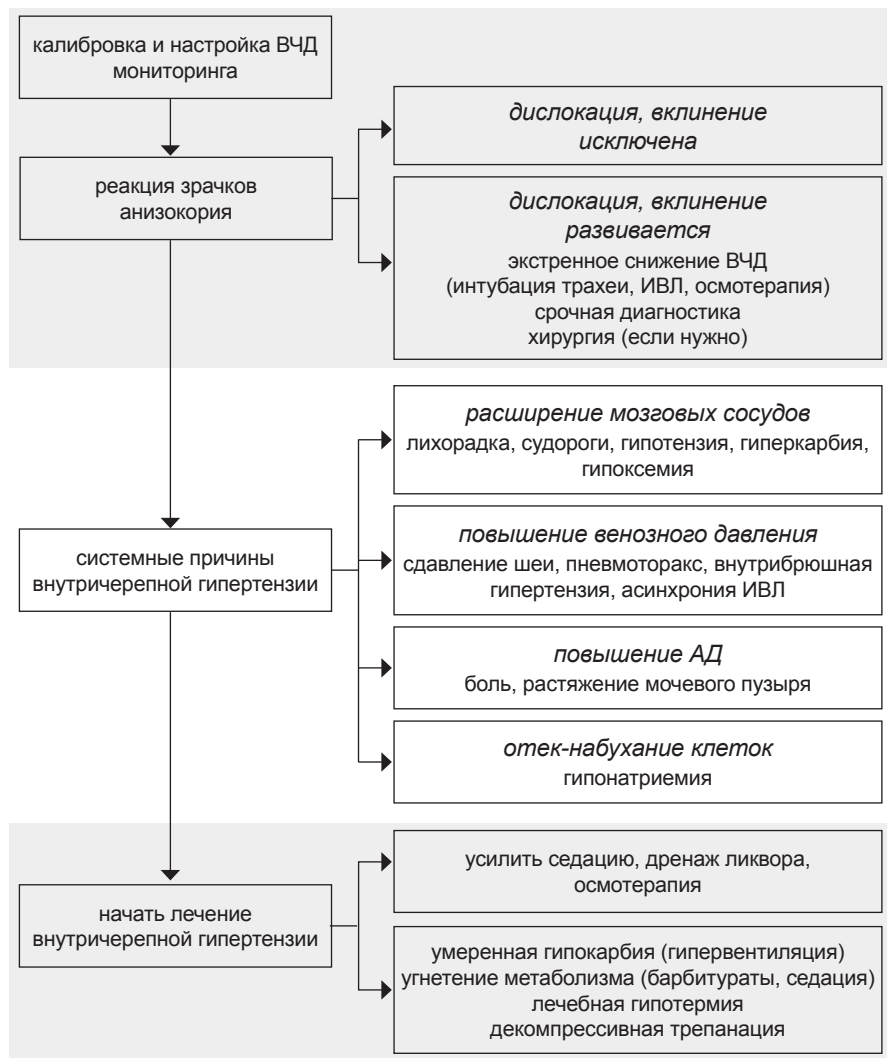


Рис. V-3 (2)

Принятым порогом для лечения является внутричерепное давление 20 mmHg.

У всех пациентов с повышенным внутричерепным давлением следует повторить КТ-сканирование, чтобы принять решение о целесообразности хирургического вмешательства. Прежде чем начать терапию для снижения повышенного внутричерепного давления, нужно исключить ошибочные измерения и системные причины, которые можно быстро исправить. Практический алгоритм из публикации Stocchetti N. et al [1], представлен на рис. V-3 (2).

### Медикаментозная терапия

Лечение повышенного внутричерепного давления развилось в направлении стандартизированных стратегий, в которых используется «лестничный» подход с возрастающей интенсивностью лечения [9; 10]. Протокол из публикации Stocchetti N. et al [1], представлен на рис. V-3 (3).

шаг лечения	уровень доказательн.	лечение	риск
8	не указан	декомпрессивная краниэктомия	отсроченная гематома инфекция гидроцефалия поступление ликвора субдурально
7	II уровень	подавление метаболизма (барбитураты)	гипотензия увеличение числа инфекций
6	III уровень	гипотермия	инфекция водно-электролитные нарушения
5	III уровень	индуцированная гипокапния	вазоконстрикция и ишемия
4	II уровень	гиперосмолярная терапия маннитол, гипертонический р-р	негативный водный баланс гипернатриемия почечная недостаточность
3	не указан	вентрикулярный ликворный дренаж	инфекция
2	III уровень	увеличение седации	гипотензия
1	не указан	интубация нормо- вентиляция	кашель асинхрония ИВЛ вентилятор-ассоциированная пневмония

Рис. V-3 (3)

Седация и анальгезия используются для лечения боли и возбуждения [11], а также для предотвращения артериальной гипертонии и асинхронии пациента и аппарата ИВЛ. Седация повышает риск артериальной гипотонии, что делает поддержание нормоволемии обязательным условием. Дополнительным преимуществом седации является снижение риска судорог [12; 13].

Гиперосмолярные в/в растворы уменьшают объем мозга и внутричерепное давление с помощью множества механизмов. В первые минуты инфузии маннит и гипертонический солевой раствор увеличивают объем плазмы, уменьшают вязкость крови и через эндотельный механизм церебральной ауторегуляции уменьшают объем кровенаполнения головного мозга [14]. Как только увеличивается осмолярность плазмы, устанавливается градиент концентраций. В результате через гематоэнцефалический барьер вода извлекается из ткани мозга. Этот эффект длится до нескольких часов, пока не восстановится осмотическое равновесие.

Целостность гематоэнцефалического барьера является обязательным условием эффективности гиперосмолярной терапии. Маннит является осмотическим диуретиком и может вызвать обезвоживание и гиповолемию. Гипертонический солевой раствор может вызвать резкое увеличение концентрации натрия в плазме. Сравнение маннита и гипертонического солевого раствора для лечения повышенного внутричерепного давления не показало явного преимущества одного варианта над другим [14].

Падение  $PCO_2$  артериальной крови при гипервентиляции снижает внутричерепное давление за счет уменьшения мозгового кровотока и объема кровенаполнения головного мозга вследствие вазоконстрикции артериол [15]. Следует помнить, что гипервентиляция (гипокапния) создает риск ишемии головного мозга. По этой причине в современных руководствах рекомендуется дополнительный мониторинг оксигенации головного мозга (например, путем мониторинга сатурации кислородом в луковиче внутренней яремной вены и/или напряжения кислорода в веществе головного мозга) при использовании гипервентиляции [16]. Гипервентиляция как лечебная опция при внутричерепной гипертензии подробно рассмотрена нами в главе IV-19.



Барбитураты угнетают метаболизм мозга и уменьшают мозговой кровоток, вызывая пропорциональное уменьшение объема церебральной крови и снижение внутричерепного давления. Первоначальный энтузиазм в отношении барбитуровой терапии убавился из-за серьезных побочных эффектов, включающих токсичность препаратов, артериальную гипотонию и повышенный риск инфекции [17]. Барбитураты используются как крайняя мера при рефрактерной внутричерепной гипертензии и неэффективности других методов интенсивной терапии [7].

Легкая гипотермия (от 32 до 34 °С) эффективна для снижения внутричерепного давления [18], но клинические исследования противоречивы, и современные данные не подтверждают ее широкое применение у пациентов с черепно-мозговой травмой [19; 20]. Побочные эффекты гипотермии представляют собой проблему у пациентов с черепно-мозговой травмой, которым может потребоваться охлаждение в течение многих дней для снижения рефрактерной внутричерепной гипертензии.

Хирургические методы коррекции повышенного внутричерепного давления включает эвакуацию патологических объемов, дренирование спинномозговой жидкости и декомпрессионную краниоэктомию. Быстрая диагностика и своевременная эвакуация внутричерепной гематомы является краеугольным камнем в лечении черепно-мозговой травмы. Были опубликованы рекомендации по хирургическому лечению эпидурального или острого субдурального кровоизлияния и ушибов головного мозга, но все они основаны на доказательствах класса III и в значительной степени ориентированы на объемные критерии [21]. Хирургическая эвакуация внутримозговой или субдуральной гематомы может быть обоснована не только объемным эффектом, но также уменьшением токсического воздействия. В экспериментальном исследовании ушиба головного мозга у грызунов Tanaka et al [22] обнаружили метаболические нарушения с массивным увеличением продукции возбуждающих аминокислот и последующим ишемическим повреждением в коре, лежащей в зоне сгустка крови. Возможные преимущества хирургического удаления гематом в клинической

ситуации подтверждаются анализом 182 пациентов с ушибами головного мозга, зарегистрированными в банке данных нейротравмы в Японии [23]. В настоящее время нет данных из рандомизированных контролируемых исследований в поддержку этого подхода.

Вентрикулярное дренирование ликвора – это простой и эффективный метод снижения внутричерепного давления. При непрерывном дренировании ликвора точный мониторинг внутричерепного давления невозможен [24]. Новые вентрикулярные катетеры с миниатюрным датчиком давления на конце позволяют более точно считывать ВЧД во время дренирования, но стоят дороже.

Из-за риска вклинения пациентам с повышенным внутричерепным давлением дренирование ликвора через люмбальный катетер не рекомендуется [25].

Декомпрессивная краниэктомия (ДК) является методом выбора при лечении рефрактерной ВЧГ. Осложнения и побочные эффекты ДК ограничивают её применение [26].

Концепция ДК заключается в увеличении пространства, в котором расположен поврежденный мозг. Таким образом достигается снижение ВЧД, восстанавливается кровообращение, снижается риск гибели пациента. Фактический объем, который получается, зависит от размеров трепанационного отверстия. Предполагаемые преимущества ДК были поставлены под сомнение результатами исследования декомпрессивной краниэктомии (DECRA) [10]. В этом исследовании пострадавших с ЧМТ и диффузным повреждением головного мозга, у которых длительность периода ВЧГ > 20 mmHg превышала 15 минут, лечили двумя подходами: в одной группе выполняли раннюю ДК в течение первых 72 часов с момента травмы, а в другой ВЧГ лечили терапевтическими методами. Смертность была одинаковой в обеих группах. Вместе с тем, частота неблагоприятных неврологических исходов была выше среди пациентов, перенесших ДК. Данное исследование (DECRA) [10] вызвало большое количество вполне справедливых критических замечаний, прежде всего, связанных с критериями включения в исследование. 1) В «DECRA» из 3478 пациентов с тяжелой ЧМТ было выбрано только 155 человек (4,5%). 2) При

крайне тяжелой ЧМТ нельзя было ожидать улучшения неврологических исходов в зависимости от терапии, из-за тяжести первичного повреждения мозга. 3) В группе пациентов с ДК исходно было 19% с полной ареактивностью зрачков, а у пациентов в группе медикаментозной терапии – 10%, что заведомо влияет на исходы заболевания, а результаты сравнения методов лечения искажаются. 4) Порог ВЧД для включения в исследование (длительность периода ВЧГ  $> 20$  mmHg более 15 минут в наблюдениях) не соответствует общепринятой практике [27]; большинство клиник такой подъем ВЧД лечит в пределах 1–2 ступени интенсивной терапии. Рис. V-3 (3). 5) «DECRA» не отражает реальных подходов к лечению ВЧГ в мире [28].

Следующее рандомизированное контролируемое исследование (RESCUEicp) об эффективности краниэктомии при рефрактерном повышении ВЧД [29-31] показало оправданность данного метода. Пациентам с устойчивым повышением внутричерепного давления ( $> 25$  mmHg в течение 1–12 часов), устойчивым к начальной медикаментозной терапии, случайным образом назначалось хирургическое вмешательство или интенсивная медикаментозная терапия, включая использование барбитуратов. Результаты этого исследования показали лучшую выживаемость и исходы заболевания у пациентов с ДК.

В главе IV-9 данной книги мы обсуждаем принятие решения о декомпрессивной краниэктомии при развитии внутричерепной гипертензии у пострадавших с черепно-мозговой травмой на основании расширенного нейромониторинга с использованием коэффициента ауторегуляции PRx и приводим клинический пример [32].

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

---

- 1. Stocchetti N., Maas A. I. R.** Traumatic Intracranial Hypertension *N Engl J Med* . 2014 May 29;370(22):2121-30. doi: 10.1056/NEJMra1208708. PMID: 24869722
- 2. Холл, Дж.Э. Медицинская физиология по Гайтону и Холлу / Дж.Э. Холл / Пер. с англ.; 2-е изд., М.: Логосфера, 2018. ISBN 978-5-98657-060-0 УДК 612 ББК 28.707.3**
- 3. Zumkeller M, Behrmann R, Heissler HE, Dietz H.** Computed tomographic criteria and survival rate for patients with acute subdural hematoma. *Neurosurgery* 1996;39:708-12.
- 4. Gopinath SP, Robertson CS, Contant CF, et al.** Jugular venous desaturation and outcome after head injury. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994;57:717-23.
- 5. Nordström CH, Reinstrup P, Xu W, Gardenfors A, Ungerstedt U.** Assessment of the lower limit for cerebral perfusion pressure in severe head injuries by bedside monitoring of regional energy metabolism. *Anesthesiology* 2003;98:809-14.
- 6. Marmarou A, Anderson RL, Ward JD, et al.** Impact of ICP instability and hypotension on outcome in patients with severe head trauma. *J Neurosurg* 1991;75: Suppl:S59-S66.
- 7. Stocchetti N, Zanaboni C, Colombo A, et al.** Refractory intracranial hypertension and "second-tier" therapies in traumatic brain injury. *Intensive Care Med* 2008;34: 461-7.
- 8. Vik A, Nag T, Fredrikсли OA, et al.** Relationship of "dose" of intracranial hypertension to outcome in severe traumatic brain injury. *J Neurosurg* 2008;109: 678-84.
9. Brain Trauma Foundation, American Association of Neurological Surgeons (AANS), Congress of Neurological Surgeons (CNS), AANS/CNS Joint Section on Neurotrauma and Critical Care. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. *Methods. J Neurotrauma* 2007; 24: Suppl 1:S3-S6.
- 10. Cooper DJ, Rosenfeld JV, Murray L, et al.** Decompressive craniectomy in diffuse traumatic brain injury. *N Engl J Med* 2011;364:1493-502.
11. Brain Trauma Foundation, American Association of Neurological Surgeons (AANS), Congress of Neurological Surgeons (CNS), AANS/CNS Joint Section on Neurotrauma and Critical Care. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. XI. Anesthetics, analgesics, and sedatives. *J Neurotrauma* 2007; 24: Suppl 1:S71-S76.
- 12. Vespa PM, Nuwer MR, Nenov V, et al.** Increased incidence and impact of nonconvulsive and convulsive seizures after traumatic brain injury as detected by continuous electroencephalographic monitoring. *J Neurosurg* 1999;91:750-60.
- 13. Olivecrona M, Zetterlund B, Rodling-Wahlström M, Naredi S, Koskinen LO.** Absence of electroencephalographic seizure activity in patients treated for head injury with an intracranial pressure-targeted therapy. *J Neurosurg* 2009;110:300-5.
- 14. Ropper AH.** Hyperosmolar therapy for raised intracranial pressure. *N Engl J Med* 2012;367:746-52.
- 15. Stocchetti N, Maas AI, Chierigato A, van der Plas AA.** Hyperventilation in head injury: a review. *Chest* 2005; 127: 1812-27.
16. Brain Trauma Foundation, American Association of Neurological Surgeons (AANS), Congress of Neurological Surgeons (CNS), AANS/CNS Joint Section on Neurotrauma and Critical Care. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. XIV. Hyperventilation. *J Neurotrauma* 2007;24:Suppl 1:S87-S90.
- 17. Roberts I, Sydenham E.** Barbiturates for acute traumatic brain injury. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;12:CD000033.
- 18. Polderman KH.** Induced hypothermia and fever control for prevention and

treatment of neurological injuries. *Lancet* 2008; 371:1955-69.

**19. Clifton GL, Miller ER, Choi SC, et al.**

Lack of effect of induction of hypothermia after acute brain injury. *N Engl J Med* 2001;344:556-63.

**20. Clifton GL, Valadka A, Zygun D, et al.**

Very early hypothermia induction in patients with severe brain injury (the National Acute Brain Injury Study: Hypothermia II): a randomised trial. *Lancet Neurol* 2011;10: 131-9.

**21. Bullock MR, Chesnut R, Ghajar J, et al.**

Guidelines for the surgical management of traumatic brain injury. *Neurosurgery* 2006;58:Suppl:S7-S60.

**22. Tanaka H, Katayama Y, Kawamata T, Tsubokawa T.**

Excitatory amino acid release from contused brain tissue into surrounding brain areas. *Acta Neurochir Suppl (Wien)* 1994;60:524-7.

**23. Kawamata T, Katayama Y.**

Surgical management of early massive edema caused by cerebral contusion in head trauma patients. *Acta Neurochir Suppl* 2006;96:3-6.

**24. Wilkinson HA, Yarzebski J, Wilkinson EC, Anderson FA.**

Erroneous measurement of intracranial pressure caused by simultaneous ventricular drainage: a hydrodynamic model study. *Neurosurgery* 1989;24:348-54.

**25. Grady MS.**

Lumbar drainage for increased intracranial pressure. *J Neurosurg* 2009;110:1198-9.

**26. Stiver SI.**

Complications of decompressive craniectomy for traumatic brain injury. *Neurosurg Focus* 2009;26(6):E7.

**27. Servadei F.**

Clinical value of decompressive craniectomy. *N Engl J Med.* 2011;364:1558–1559.

**28. Sahuquillo J, Martínez-Ricarte F, Poca MA.**

Decompressive craniectomy in traumatic brain injury after the DECRA trial.

Where do we stand? *Curr Opin Crit Care.*

2013;19:101–106.

**29. Hutchinson P.J., Kolia A.G., Timofeev I.S., Corteen E.A., Czosnyka M., Timothy J., Anderson I., Bulters D.O., Belli A., Eynon C.A., Wadley J., Mendelow A.D., Mitchell P.M., Wilson M.H., Critchley G., Sahuquillo J., Unterberg A., Servadei F., Teasdale G.M., Pickard J.D., Menon D.K., Murray G.D., Kirkpatrick P.J., RESCUE**

Craniectomy for Traumatic Intracranial Hypertension Randomized Controlled Trial *N Engl J Med* . 2016 Sep 22;375(12):1119-30. doi: 10.1056/NEJMoa1605215. Epub 2016 Sep 7. PMID: 27602507

**30. Hutchinson P. J. et al**

Trial of decompressive craniectomy for traumatic intracranial hypertension *J Intensive Care Soc.* 2017 Aug; 18(3): 236–238. Published online 2017 Jun 29. doi: 10.1177/1751143716685246 PMID: PMC5665128 PMID: 29118837

**31. Yue JK, Rick JW, Deng H, Feldman MJ, Winkler EA.**

Efficacy of decompressive craniectomy in the management of intracranial pressure in severe traumatic brain injury. *J Neurosurg Sci.* 2019 Aug;63(4):425-440. doi: 10.23736/S0390-5616.17.04133-9. Epub 2017 Nov 7. PMID: 29115100

**32. Ошоров А.В., Савин И.А., Попугаев К.А., Гаврилов А.Г., Кравчук А.Д., Потапов А.А.**

Принятие решения о декомпрессивной краниоэктомии при развитии внутричерепной гипертензии у пострадавших с черепно-мозговой травмой на основании расширенного нейромониторинга с использованием коэффициента ауторегуляции PRx. Клинический пример *Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко.* 2015. Т. 79. № 6. С. 92-99.

**33. Блинков С.М., Смирнов Н.А.**

Смещения и деформации головного мозга *Морфология и клиника Медицина Ленинград* 1967

## V-4 Протокол университета Лунд (Lund) по лечению ВЧД при ЧМТ

*В данной главе мы приводим аргументацию разработчиков и адептов концепции Лунда, а насколько она убедительна и применима на практике, судите сами по результатам лечения и публикациям.*

«Lund Concept» (концепция Лунда) – это рекомендации по лечению тяжелой ЧМТ, разработанные в Университетской клинике г. Лунда в Швеции. Эти рекомендации были внедрены в период с 1992 по 1994 год [1; 2]. Основные положения концепции Лунда (КЛ) основаны на представлениях о физиологических процессах, определяющих объем мозга и мозговой кровотока.

### **Рекомендации университетской клиники г. Лунда по лечению тяжелой ЧМТ:**

Рекомендации приведены по публикации Per-Olof Grände [3].

1. Хирургическая эвакуация имеющихся гематом и очагов ушибов. Установка датчика ВЧД.

2. Механическая вентиляция (ИВЛ) для достижения нормального  $\text{PaCO}_2$  4,6–5,2 кПа (35–39 mmHg) и нормального  $\text{PaO}_2$  12–14 кПа (90–105 mmHg). Для предотвращения ателектазов использовать РЕЕР (6–8 см  $\text{H}_2\text{O}$ ), периодические вдохи с увеличенным дыхательным объемом под контролем ВЧД и ингаляционная терапия. Уменьшить дозы  $\beta$ -стимулирующих ингаляционных препаратов (например, сальбутамола), если они повышают ВЧД и снижают артериальное давление (вызывая вазодилатацию). Кратковременная умеренная гипервентиляция (<2 мин) позволяет снижать периодические пики ВЧД вазогенного происхождения. Не экстубировать, пока ВЧД не стабилизируется на нормальном уровне.

3. Оптимально поддержание нормотермии. При постоянной высокой температуре (>38,5 °С) температуру можно снизить с помощью парацетамола или одной болюсной дозы Solu-Medrol в/в 5–10 мг/кг. Исключить или ограничить активное охлаждение.

4. Использовать низкоэнергетическое (15–20 ккал/кг/24 ч для взрослых, относительно больше энергии для детей), по возможности, преимущественно энтеральное питание. Можно рекомендовать энтеральное введение 1 л/день 5% глюкозы с электролитами. Поддерживать нормальный уровень глюкозы в крови (5–8 ммоль/л), при необходимости использовать инсулин. Избегать гипонатриемии.

5. Эффективная седация и снижение стрессорных реакций могут быть достигнуты седативными средствами (мидазолам, пропофол, тиопентал) в сочетании с  $\alpha 2$ -агонистом и  $\beta 2$ -блокаторами (см. ниже). Тиопентал следует использовать только в низких дозах (2–3 мг/кг болюс + 0,5–3 мг/кг/ч в/в постоянной инфузии) и не более 2 дней во избежание побочных эффектов барбитуратов.

6. Нормоволемия является обязательной и достигается путем инфузии эритроцитарной массы для поддержания, целевого для протокола Лунд, уровня Hb (125–140 г/л) и переливаний альбумина до достижения нормальных показателей (35–43 г/л) и нормализации онкотического давления плазмы. Альбумин рекомендуется, так как он представляет собой природный коллоид с небольшим количеством побочных эффектов, переливать растворы высоких концентраций (20–25%). Опыт использования синтетических коллоидов в клинике Lund у этих пациентов слишком ограничен для общей рекомендации. Предложенная волемиическая терапия уменьшает, по мнению авторов, объем интерстициального отека мозга и улучшает микроциркуляцию в целом. Можно использовать диуретики (за исключением маннита). Согласно протоколу ограничивается использование аналогов АДГ (вазопрессин, минерин, адиуретин и др.) при полиурии. Ограничивается использование кристаллоидных растворов для увеличения объема плазмы.

7. Коррекция ВЧД проводится путем нормализации онкотического давления плазмы (см. выше) и артериального давления, последнее – антигипертензивной и катехоламин-редуцирующей терапией  $\beta 1$ -антагонистом (например, метопролол 0,04–0,08 мг/кг 6–8 раз в/в болюсно или соответствующие дозы непрерывно, или 50–100 мг  $\times$  2 per os) и  $\alpha 2$ -агонистом (например, клонидин 0,3–1,0 мкг/кг



4–6 раз в/в болюсно, или соответствующие дозы непрерывно или per os) и ингибитором ангиотензина II (например, Cozaar 50 мг × 1–2 per os). Клонидин может оказывать неблагоприятное воздействие как  $\alpha_1$ -агонист в больших дозах, что делает более предпочтительным  $\alpha_2$ -агонист дексмететомидин. Оптимальное ЦПД индивидуально, в большинстве случаев – 60–70 mmHg для взрослых и 40–55 mmHg для детей и подростков, в зависимости от возраста. Кратковременное снижение ЦПД до 50 mmHg может быть допустимо у взрослой популяции пострадавших с ЧМТ для снижения критически повышенного ВЧД. Слишком низкое значение ЦПД может быть скорректировано путем (а) коррекции скрытой гиповолемии, (б) недопущения избыточного подъема головного конца кровати, (в) прекращения введения тиопентала и (г) снижения антигипертензивной терапии. Согласно протоколу Лунд, рекомендуется воздержаться от использования вазопрессоров.

8. Умеренный подъем головы (максимум 20°) может использоваться для снижения ВЧД (по мнению авторов КЛ, за счёт профилактики избыточного АД), обеспечивая приемлемое ЦПД. Дополнительный подъем головы может оказать неблагоприятное влияние на уменьшение венозного возврата к сердцу.

9. Следует избегать дренирования ликвора, но вентрикулярный дренаж может быть использован для выключения рефлекса Кушинга или критически высокого ВЧД. Дренаж с довольно высоким давлением сброса может помочь контролировать ВЧД на более поздней стадии терапии, при нарушении реабсорбции ликвора.

10. Вазогенные волны ВЧД: В-волны, плато-волны и рефлекс Кушинга могут быть прерваны болюсной дозой дигидроэрготамина (ДГЭ) (Сандоз) (3–4 мг/кг, максимум 4 раза в день в течение 2 дней). Из-за серьезных побочных эффектов (токсичности) ДГЭ является последним средством перед декомпрессивной краниэктомией.

11. Если ВЧД увеличивается до угрожающих жизни значений, несмотря на вмешательства, описанные выше, большая одно- или двусторонняя декомпрессивная краниэктомия может спасти жизнь за



счет снижения ВЧД, прерывания рефлекса Кушинга и снижения артериального давления. Оптимальная фармакологическая и волемическая терапия, снижающая ВЧД (см. пункты 1–9 выше), должна быть продолжена, чтобы уменьшить отек и ущемление мозга на границе краниотомии.

### **Аргументация и обоснование авторов и адептов концепции Лунда:**

По мнению Per-Olof Grände [3, 4], одного из авторов Концепции Лунда, основная цель большинства рекомендаций по лечению ЧМТ – поддерживать церебральное перфузионное давление (ЦПД) выше определенного уровня, обеспечивая перфузию поврежденного мозга насыщенной кислородом кровью (ЦПД-ориентированная терапия) [6; 7; 11; 12]. Предполагается, что среднее артериальное давление должно поддерживаться выше 90 mmHg при минимальном ЦПД 60–70 mmHg, при необходимости с помощью вазопрессоров [7; 8; 9; 10; 13]. Осмотерапия (например, маннит) и лечение высокими дозами барбитуратов являются распространенными методами лечения, направленными на снижение внутричерепного давления (ВЧД). В общепринятых рекомендациях не указывается, какую конкретно инфузионную терапию следует проводить, но растворы кристаллоидов являются основой волемической терапии в большинстве обзоров [6; 9; 11; 12].

Терапия Лунда отличалась от рекомендаций по лечению ЧМТ в США, [7] Европейских рекомендаций [8] и рекомендаций Адденбрука [14] как с теоретической, так и с клинической точки зрения.

Grände P.O. [3; 4] утверждает, что Концепция Лунда (КЛ) является альтернативным подходом к лечению тяжелой ЧМТ и основана на физиологических принципах, определяющих объем и перфузию мозга. КЛ дает рекомендации по управлению АД, ИВЛ, питанию, седации, волемической терапии и контролю температуры больного [5; 15]. Основные принципы КЛ нашли некоторое доказательство в экспериментальных исследованиях [16; 17; 18; 19], а исследования клинических результатов в четырех различных центрах нейротравмы с использованием принципов терапии Лунда

показали благоприятные результаты у взрослых [20; 21; 22; 23] и детей [24]. КЛ также использовалась для лечения повышенного ВЧД при менингите [25].

В 2010 году проведено исследование, сравнивающее терапию Лунда (n = 30) и традиционное лечение (n = 38) у пациентов с тяжелой ЧМТ, в котором уровень смертности при терапии Лунда был почти вдвое меньше, чем при традиционном лечении [26]. В рандомизированном контролируемом исследовании 2012 года терапия Лунда показала лучшие результаты, чем ЦПД-ориентированная терапия [27].

Следует отметить, что уже в 3 издании международных рекомендаций по лечению ЧМТ [28] в отношении границ ЦПД, использования вазопрессоров и гипервентиляции нет существенных отличий от терапии Лунда.

#### Коррекция ВЧД по концепции Лунда

С позиций физиологии ожидаемо, что высокое ЦПД улучшает перфузию и оксигенацию поврежденного мозга, «проталкивая» кровь через отечный мозг, и приводит к уменьшению внутричерепного объема крови посредством ауторегуляторного вазоконстрикторного ответа [10; 14]. Каскад вазоконстрикции Рознера описан подробно в данной книге в главе IV-7.

Однако в поврежденном мозге улучшение оксигенации может быть кратковременным. Если в результате травмы мозга повышается проницаемость гемато-энцефалического барьера (ГЭБ), то высокое перфузионное давление будет вызывать транскапиллярную фильтрацию и усиливать отек мозга [15; 16; 18]. В том случае, если после ЧМТ нарушается ауторегуляция тонуса мозговых сосудов, каскад вазоконстрикции не работает. Рисунок 1 объясняет, почему повышение проницаемости ГЭБ приводит к гораздо большему увеличению ВЧД на фоне увеличения гидростатического капиллярного давления. То же происходит и при снижении онкотического давления плазмы. В обоих случаях усиливается фильтрация воды и кристаллоидов в интерстиций мозга [15; 17; 18]. Grände P.O.

[4] утверждает, что в условиях нарушенной ауторегуляции тонуса мозговых сосудов снижения ВЧД легче добиться, не повышая ЦПД, а за счёт повышения онкотического давления плазмы.

Процесс снижения ВЧД, вызванный реабсорбцией воды из мозга медленный и занимает несколько часов. Использование вазопрессоров для повышения артериального давления может иметь экстракраниальные побочные эффекты, такие как острый отек легких [29]. Вазопрессоры могут также вызывать усиление фильтрации воды из русла в ткани, что приводит к гиповолемии и общему отеку тканей, как показано в экспериментальных [30] и клинических [31] исследованиях.

Эти побочные эффекты при терапии Лунда уменьшаются, поскольку допускается более низкое ЦПД, чем в большинстве рекомендаций, и не используются вазопрессоры. Концепция Лунда даже предлагает проведение гипотензивной терапии за счет блокады  $\beta$ -1 агонистов, использования  $\alpha$ -2 агонистов и антагонистов ангиотензина-II для противодействия развитию отеков. Исходя из волемической терапии, представленной в концепции Лунда, ЦПД останется в допустимых пределах несмотря на антигипертензивную терапию (см. ниже). Кроме того, нормализация сниженного онкотического давления плазмы противодействует фильтрации жидкости в мозг в соответствии с уравнением равновесия жидкости Старлинга [3; 32]. Повышение онкотического давления плазмы позволяет использовать более высокое ЦПД без усиления транскапиллярной фильтрации. Это может быть достигнуто путем использования альбумина в качестве основного плазмозекспандера (см. ниже). Дигидроэрготамин использовался в первоначальных рекомендациях Лунд-терапии для уменьшения объема крови во внутрочерепной венозной системе при значительном повышении ВЧД [3]. Поскольку декомпрессивная краниоэктомия стала более эффективной альтернативой для прекращения неконтролируемого повышения ВЧД и вследствие того, что дигидроэрготамин вызывает осложнения, этот препарат больше не рекомендуется в терапии Лунда.

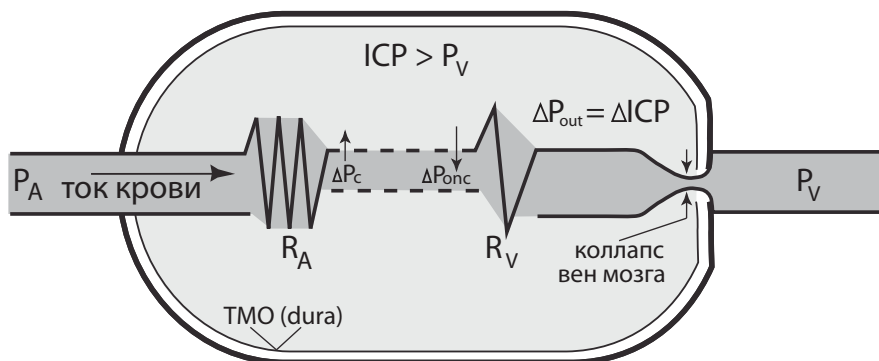


Рис. V-4 (1)

Рис V-4(1) Схематическое изображение мозга, окруженного твердой мозговой оболочкой и черепом. Поскольку внутричерепное давление (ICP) выше венозного давления за пределами твердой мозговой оболочки ( $P_V$ ), в пространстве, ограниченном твердой мозговой оболочкой, развивается пассивный венозный коллапс (ПВК). Выраженность ПВК определяется разностью между ICP и  $P_V$ . Этот переменный коллапс защищает мозг от изменений  $P_V$ , вызванных, например, подъемом головы или использованием РЕЕР при ИВЛ, поскольку изменение  $P_V$  будет компенсировано соответствующим изменением ПВК. Увеличение транкапиллярной фильтрации (при нарушенном гематоэнцефалическом барьере) из-за повышения гидростатического капиллярного давления ( $P_c$ ) и/или снижения онкотического давления ( $P_{onc}$ ) приводит к росту ICP. Повышение ICP увеличит венозное сопротивление  $R_V$  в зоне перед венозным коллапсом ( $P_{out}$ ). Повышение сопротивления оттоку из капилляров будет приводить к дальнейшему увеличению  $P_c$  и усилению фильтрации и т. д., наконец, достигая нового устойчивого состояния. Этот механизм объясняет, почему ICP увеличивается намного больше, чем первоначальное увеличение  $P_c$  или снижение онкотического давления плазмы, которое усиливает фильтрацию.  $P_A$  — артериальное давление;  $R_A$  — прекапиллярное сопротивление;  $R_V$  — посткапиллярное сопротивление. Рисунок из публикации [3].

### Волемическая терапия по концепции Лунда

Субнормальный объем крови может приводить к тому, что высокое ЦПД, рекомендованное в концепции Лунда, может быть недостаточным для поддержания адекватной церебральной перфузии, особенно в зоне полутени (penumbra) [33]. Поэтому в концепции Лунда даются строгие рекомендации относительно выбора инфузионных сред для поддержания объема циркулирующей крови и о том, как минимизировать любые побочные эффекты волемической терапии.

Большинство рекомендаций не содержат указаний о том, как поддерживать нормоволемию. Это повышает риск того, что пациенты будут страдать от скрытой гиповолемии. В терапии Лунда кристаллоиды не используются в качестве плазмозамещающих, так как они приводят к отеку тканей, включая и поврежденный мозг с нарушенным гематоэнцефалическим барьером [3; 32; 34]. Однако для поддержания нормального общего баланса жидкости может потребоваться инфузия кристаллоидов, для взрослых приблизительно до 1 л/день. Согласно концепции Лунда, альбумин рекомендуется в качестве основного плазмозамещающего, предпочтителен 20% раствор, благодаря его большему онкотическому эффекту, который выгоден для уменьшения объема интерстициальной жидкости в поврежденном мозге.

В отличие от кристаллоидных растворов, альбумин не поступает в интерстиций поврежденного мозга, что приводит к уменьшению отека головного мозга [32; 34]. Низкая скорость инфузии коллоида приводит к более длительному увеличению объема плазмы. Это в сочетании с относительно низким артериальным давлением, ограничением вазопрессоров, поддержанием нормальных концентраций гемоглобина (см. ниже) уменьшает утечку плазмы и необходимость в дополнительных инфузиях. Побочные эффекты, связанные с накоплением альбумина в организме, также будут снижены. Худшие результаты лечения у пациентов с ЧМТ, получавших альбумин по сравнению с физиологическим раствором в исследовании «SAFE study» [35] объясняются тем, что в исследовании использован 4% альбумин (Albumex 4, CSL), осмолярность которого ниже чем у физраствора.

В концепции Лунда рекомендуется переливание эритроцитарной массы при снижении уровня гемоглобина менее 120 г/л, так как эритроциты необходимы не только для оксигенации мозга, но и для поддержания нормального объема крови [3]. В отличии от КЛ, в большинстве Европейских и Американских рекомендаций показанием для переливания эритроцитарной массы является снижение концентрации гемоглобина до уровня менее 70 г/л.

### Улучшение перфузии по концепции Лунда

Перфузия ткани зависит от перфузионного давления и сосудистого сопротивления. Что касается перфузии и оксигенации мозга, относительно низкое ЦПД может быть компенсировано оптимальной инфузионной терапией. Это было подтверждено микродиализным исследованием у пострадавших с ЧМТ, получавших лечение по концепции Лунда [36]. Это исследование показало улучшение оксигенации, усиление кровотока и меньшую деградацию тканей, несмотря на снижение артериального давления при антигипертензивной терапии. Выполнялось измерение соотношения интерстициальных концентраций лактата/пирувата, глицерина, глюкозы и глутамата в зоне полутени (penumbra). Результаты могут быть объяснены предотвращением вазоконстрикции, вызванной норадреналином и предотвращением утечки плазмы, а также устранением анемии и поддержанием концентраций гемоглобина выше 120 г/л. Эти данные подтверждают мнение, что адекватный объем крови более важен для оксигенации зоны полутени (penumbra), чем высокое ЦПД. У большинства взрослых пациентов, получавших терапию Лунда, ЦПД было в диапазоне от 60 до 70 mmHg [3, 36]. Если необходимо противодействовать значительному повышению ВЧД по концепции Лунда, у взрослых пациентов допускается минимальное ЦПД 50 mmHg, а перфузия и оксигенация обеспечиваются за счет оптимальной волемической терапии, что подтверждено данными микродиализа [37]. Значения ЦПД вплоть до 40mmHg приемлемы у маленьких детей [45]. Значения ЦПД даны в 3-м издании международных рекомендаций по ЧМТ у взрослых [28] и у детей [45]. Низкие значения ЦПД могут

быть приняты, только если применяются принципы гемодинамической и волемической терапии Лунда.

### Осмотротерапия по концепции Лунда

Осмотротерапия и, в частности, маннит, используются во всем мире с 1960-х годов для снижения ВЧД, и это является краеугольным камнем в общепринятых руководствах [7; 8; 14; 28]. Авторы концепции Лунда не считают эти исследования абсолютно безупречными с позиций достоверности для использования маннита. [38]. Осмотротерапия не используется в терапии Лунда из-за неубедительности научного и физиологического обоснования и из-за побочных эффектов. Эффект снижения ВЧД является кратковременным и, по крайней мере для маннита и мочевины, сопровождается повторным увеличением ВЧД через несколько часов после инфузии, усиливая отек мозга. Использование маннита может осложняться почечной недостаточностью и серьезными электролитными нарушениями. Осмотротерапия, особенно гипертонический солевой раствор, [39] может применяться для снижения ВЧД в острой ситуации в машине скорой помощи или при транспортировке в операционную для защиты от угрозы вклинения ствола мозга.

### Обеспечение функции легких по концепции Лунда

Известно, что легочная недостаточность ухудшает исход ЧМТ [29]. Концепция Лунда включает в себя специфические меры протекции легких, которые объясняют низкую частоту развития ОРДС при этой терапии.

Вазопрессоры и лечение высокими дозами барбитуратов все еще относятся к рекомендованным методам лечения тяжелой ЧМТ [8; 14; 40]. Эта терапия повышает риск развития высокой температуры и легочных осложнений: ОРДС, пневмонии [29; 40]. Отсутствие вазопрессоров и высоких доз барбитуратов в терапии Лунда снижает легочные осложнения. Положительное давление в конце выдоха (РЕЕР) [3] является эффективной профилактикой ателектазов. Использование РЕЕР дискутируется у пострадавших с ЧМТ из-за потенциального риска повышения ВЧД на фоне повышения венозного давления.

Большинство рекомендаций не содержат конкретных указаний, касающихся РЕЕР. Авторы КЛ показали экспериментально, что ткань, заключенная в жесткую оболочку например, мозг, защищена от изменений венозного давления переменным сопротивлением пассивного венозного оттока при условии, что давление ткани выше венозного давления вне оболочки Рис. V-4 (1) [15 – 18]. Это означает, что использование умеренного РЕЕР (от 5 до 8 см H<sub>2</sub>O) безопасно. Ингаляционная терапия и периодические вдохи увеличенным дыхательным объёмом (под контролем ВЧД) рекомендованы в терапии Лунда.

Ограничение кристаллоидов в инфузионной терапии снижает риск развития отека легких. Все эти меры, взятые вместе, могут объяснить, почему при терапии Лунда у пациентов с ЧМТ редко наблюдается ОРДС. Гипервентиляция не используется в терапии Лунда, так как она может усугубить гипоксию в зоне полутени (penumbra). Эта точка зрения согласуется с 3-м изданием международных рекомендаций по ЧМТ [28]. Другие рекомендации по-прежнему допускают умеренную гипервентиляцию [8; 14].

#### Седативная терапия по концепции Лунда

Тесты с пробуждением проводятся во многих отделениях нейроинтенсивной терапии для оценки состояния пациента, что предполагает использование седативных средств короткого действия, таких как пропофол. Тесты пробуждения не являются компонентом терапии Лунда из-за стрессовых воздействий, которые приводят к увеличению ВЧД и выбросу катехоламинов в плазму с риском снижения перфузии головного мозга. Тот факт, что пропофол может иметь серьезные побочные эффекты при длительном применении как у детей, так и у взрослых, является дополнительным аргументом против использования тестов с пробуждением [4]. В КЛ рекомендовано отказаться от использования пропофола и не проводить тестов с пробуждением. В КЛ выбор делается в пользу продленной седации мидазоламом и наркотических анальгетиков (морфин и фентанил) в сочетании с клонидином, иногда дополняемое кратковременным введением низких доз



пентобарбитала [3]. Седативные препараты не отменяются до тех пор, пока ВЧД не стабилизируется на нормальном уровне и до успешного прекращения ИВЛ. Благоприятным побочным эффектом этого режима седации является отсутствие эпилептических приступов [41], что позволяет отказаться от профилактической противосудорожной терапии.

### Контроль температуры по концепции Лунда

Благодаря общеизвестному нейропротективному эффекту гипотермии активное охлаждение сегодня используется во многих центрах нейротравмы и является опцией в некоторых общепринятых руководствах. Активное охлаждение никогда не было компонентом концепции Лунда из-за потенциальных побочных эффектов в виде стрессорных реакций и выброса катехоламинов, вызванных индуцированной гипотермией. Есть риск уменьшения мозгового кровообращения в зоне полутени (penumbra). Недавние рандомизированные исследования также показали ухудшение исходов при активном охлаждении у пациентов с черепно-мозговой травмой [42]. Терапия Лунда вместо этого включает только фармакологическое лечение высокой температуры [3].

### Дренирование ликвора и декомпрессивная краниотомия по концепции Лунда

Дренирование ликвора увеличивает транскапиллярное давление в головном мозге из-за пониженного интерстициального давления и, таким образом, усиливает капиллярную фильтрацию. Потеря объема ликвора будет замещена увеличением отека с риском коллапса желудочка. Риск может быть уменьшен, если дренирование выполняется с регулируемым давлением и если размеры желудочков оцениваются с помощью компьютерной томографии. При таких обстоятельствах дренирование ликвора принимается в концепции Лунда для контроля повышенного ВЧД (только через вентрикулярный дренаж), особенно если есть признаки гидроцефалии [3].

Декомпрессивная хирургия с целью эвакуации гематом и участков размозжения принята в терапии Лунда. Из-за отсутствия исследований, показывающих положительное воздействие

на результат, декомпрессионная краниоэктомия является спорной мерой (по мнению авторов КЛ). Декомпрессивная краниоэктомия является последней лечебной мерой для предотвращения ущемления ствола головного мозга в терапии Лунда [3].

В заключение приведем цитату из Кохрановского метаанализа и обзора данных о концепции Лунда 2013 года [43], где проанализированы 374 публикации, в которых говорится об использовании КЛ: «... нет достаточных доказательств, чтобы рекомендовать концепцию Лунда для лечения тяжелой ЧМТ.»

Вместе с тем, Лунд отстаивает свою правоту и в 2017, профессор Per-Olof Grände опубликовал большой обзор литературы [44], посвященный 25-летнему использованию Лунд-терапии, где он оппонирует противникам концепции и приводит ряд клинических наблюдений, подтверждающих его правоту. Эта публикация есть в свободном доступе в интернете. Приводим таблицу из [44]:

Примеры того, как рекомендации Brain Trauma Foundation (BTF) по лечению ЧМТ приближаются к концепции Лунд (КЛ)		
КЛ	ВТФ рекомендации в начале (1996)	ВТФ рекомендации 2007/2016
ЦПД 50–70 mmHg	ЦПД выше 70 mmHg	ЦПД 50–70 mmHg
Отказ от осмотерапии	Осмотерапия главный метод снижения ВЧД	Осмотерапия используется с учетом возможных осложнений
Отказ от вазопрессоров	Высокие дозы вазопрессоров приняты для поддержки ЦПД выше 70 mmHg	Вазопрессоры используются с учетом возможного ОРДС
Активное охлаждение не используется	Активное охлаждение рекомендовано	Активное охлаждение не используется
Инфузии альбумина рекомендованы	Инфузии альбумина рекомендованы	Инфузии альбумина по показаниям

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. **Grände PO** (1992) New haemodynamic aspects on treatment of posttraumatic brain oedema. Swedish Society of Anaesthesia and Intensive Care 6:41–46
2. **Asgeirsson B, Grände PO, Nordström CH** (1994) A new therapy of post-trauma brain oedema based on haemodynamic principles for brain volume regulation. Intensive Care Med 20:260–267
3. **Grände P.O.** The «Lund Concept» for the treatment of severe head trauma-physiological principles and clinical application Intensive Care Med 2006 Oct;32(10):1475-84. doi: 10.1007/s00134-006-0294-3. Epub 2006 Aug 2. PMID: 16896859
4. **Grände P.O.** The Lund concept for the treatment of patients with severe traumatic brain injury J Neurosurg Anesthesiol. 2011 Oct;23(4):358-62. doi: 10.1097/01.ana.0000405612.20356.84. PMID: 21908989
5. **Grände PO** (2004) The “Lund Concept” for treatment of severe brain trauma: A physiological approach. In: Vincent JL (ed), Yearbook of intensive care and emergency medicine, Springer, Berlin, pp 806–820
6. **Slavik RS, Rhoney DH** (2000) Pharmacological management of severe traumatic brain injury: an evidencebased review. J Inform Pharmacother 3:309–335
7. **Bullock R, Chesnut RM, Clifton C, Ghajar J, Marion DW, Narayan RK, Newell DW, Pitts LH, Rosner MJ, Wilberger JW** (1996) Brain Trauma Foundation, American Association of Neurological Surgeons, Joint Section on Neurotrauma and Critical Care: Guidelines for the management of severe head injury. J Neurotrauma 13:641–734
8. **Maas AI, Dearden M, Teasdale GM, Braakman R, Cohanod F, Iannotti F, Karimi A, Lapiere F, Murray G, Ohman J, Persson L, Servadei F, Stocchetti N, Unterberg A** (1997) EBIC Guidelines for management of severe head injury in adults. European Brain Injury Consortium. Acta Neurochir 139:286–294
9. **Patel HC, Menon DK, Tebbs S, Hawker R, Hutchinson PJ, Kirkpatrick PJ** (2002) Specialist neurocritical care and outcome from head injury. Intensive Care Med 28:529–531
10. **Rosner MJ, Rosner SD, Johnson AH** (1995) Cerebral perfusion pressure. Management protocol and clinical results. J Neurosurg 83:949–962
11. **Ghajar J** (2000) Traumatic brain injury. Lancet 356:923–929
12. **Mayer SA, Chong JY** (2002) Critical care management of increased intracranial pressure. Intensive Care Med 17:55–67
13. **Marik PE, Varon J, Trask T** (2002) Management of head injury. Chest 122:699–711
14. **Menon DK.** Cerebral protection in severe brain injury: physiological determinants of outcome and their optimisation. Br Med Bull. 1999;55:226–258.
15. **Grände PO, Asgeirsson B, Nordström CH** (1997) Physiologic principles for volume regulation of a tissue enclosed in a rigid shell with application to the injured brain. J Trauma 42:S23–S31
16. **Asgeirsson B, Grände P.O.** (1994) Effects of arterial and venous pressure alterations on transcapillary fluid exchange during raised tissue pressure. Intensive Care Med 20:567–572
17. **Kongstad L, Grände P.O.** (1999) The role of arterial and venous pressure for volume regulation in an organ enclosed in a rigid compartment with application to the injured brain. Acta Anaesthesiol Scand 43:501–508
18. **Kongstad L, Grände P.O.** (2001) Arterial hypertension increases intracranial pressure in cat after opening of the blood-brain barrier. J Trauma 51:490–496
19. **Beaumont A, Hayasaki K, Marmarou A, Barzo P, Fatouros P, Corwin F** (2001) Contrasting effects of dopamine therapy in

experimental brain injury. *J Neurotrauma* 18:1359–1372

**20. Eker C, Asgeirsson B, Grände PO, Schalen W, Nordström CH** (1998) Improved outcome after severe head injury with a new therapy based on principles for brain volume regulation and preserved microcirculation. *Crit Care Med* 26:1881–1886

**21. Naredi S, Eden E, Zall S, Stephensen H, Rydehag B** (1998) A standardized neurosurgical neurointensive therapy directed toward vasogenic edema after severe traumatic brain injury: clinical results. *Intensive Care Med* 24:446–451

**22. Naredi S, Olivecrona M, Lindgren C, Östlund AL, Grände PO, Koskinen LO** (2001) An outcome study of severe traumatic head injury using the “Lund therapy” with low-dose prostacyclin. *Acta Anaesthesiol Scand* 45:402–406

**23. Elf K, Nilsson P, Ronne-Engström E, Howells T, Enblad P** (2005) Cerebral perfusion pressure between 50 and 60 mmHg may be beneficial in head-injured patients: a computerized secondary insult monitoring study. *Neurosurgery* 56:962–971

**24. Rodling Wahlström M, Olivecrona M, Koskinen L.O.D, Rydenhag B, Naredi S** (2005) Severe traumatic brain injury in pediatric patients: treatment and outcome using an intracranial pressure targeted therapy – the Lund concept. *Intensive Care Med* 31:832–839

**25. Grände P.O., Myhre E, Nordström CH, Schliamser S** (2002) Treatment of intracranial hypertension and aspects on lumbar dural puncture in severe bacterial meningitis. *Acta Anaesthesiol Scand* 46:264–270

**26. Liu C.W., Zheng YK, Lu J, et al.** Application of Lund therapy in treating brain edema after severe head injury. *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*. 2010;22:610–613.

**27. Dizdarevic K, Hamdan A, Omerhodzic I, Kominlija-Smajic E** Modified Lund concept versus cerebral perfusion pressure-targeted

therapy: a randomised controlled study in patients with secondary brain ischaemia *Clin Neurol Neurosurg*. 2012 Feb;114(2):142-8. doi: 10.1016/j.clineuro.2011.10.005. Epub 2011 Oct 28. PMID: 22036839

28. Brain Trauma Foundation; Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. 3rd edition. *J Neurotrauma* 2007;24: Suppl 1; 1–106.

**29. Contant CF, Valadka AB, Gopinath SP, et al.** Adult respiratory distress syndrome: a complication of induced hypertension after severe head injury. *J Neurosurg*. 2001;95:560–568.

**30. Dubniks M, Persson J, Grände PO.** Effect of blood pressure on plasma volume loss in the rat under increased permeability. *Intensive Care Med*. 2007;33:2192–2198.

**31. Nygren A, Redfors B, Thoren A, et al.** Norepinephrine causes a pressure-dependent plasma volume decrease in clinical vasodilatory shock. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2010;54:814–820.

**32. Jungner M, Bentzer P, Grände PO.** Intracranial pressure following resuscitation with albumin or saline in a cat model of meningitis. *Crit Care Med*. 2011;39:135–140.

**33. Rise IR, Kirkeby O.J.** Effect of a-adrenergic blockade on the cerebrovascular response to increased intracranial pressure after hemorrhage. *J Neurosurg*. 1998;89:454–459.

**34. Jungner M, Grände P.O., Mattiasson G, et al.** Effect on brain edema of crystalloid and albumin fluid resuscitation after brain trauma and hemorrhage in the rat. *Anesthesiology*. 2010;112:1194–1203.

35. The SAFE study investigators. Saline or albumin for fluid resuscitation in patients with traumatic brain injury. *New Engl J Med*. 2007;357:874–884. PMID: 17761591 DOI: 10.1056/NEJMoa067514

**36. Stahl N, Ungerstedt U, Nordstrom CH.** Brain energy metabolism during controlled reduction of cerebral perfusion pressure in

severe head injuries. *Intensive Care Med.* 2001;27:1215–1223.

**37. Nordstrom CH, Reinstrup P, XuW, et al.** Assessment of lower limit for cerebral perfusion pressure in severe head injuries by bedside monitoring of regional energy metabolism. *Anesthesiology.* 2003;98:805–807.

**38. Roberts I, Smith R, Evans E.** Doubts over head injury studies. *BMJ.* 2007;334:392–394.

**39. Holbeck S, Bentzer P, Grände P.O.** Effects of hypertonic saline, mannitol, and urea with regard to absorption and rebound filtration in cat skeletal muscle. *Crit Care Med.* 2002;30:212–217.

**40. Schalen W, Messeter K, Nordstrom CH.** Complications and side effects during thiopentone therapy with severe head injuries. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1992;36:369–377.

**41. Olivecrona M, Zetterlund B, Rodling-Wahlstrom M, et al.** Absence of electroencephalographic seizure activity in patients treated for head injury with an intracranial pressure-targeted therapy. *J Neurosurg.* 2009;110:300–305.

**42. Grände P.O., Reinstrup P, Romner B.** Active cooling in traumatic brain-injured patients: a questionable therapy? *Acta Anaesthesiol*

**43. Muzevic D., Splavski B.** The Lund concept for severe traumatic brain injury *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Dec 16;(12):CD010193. doi: 10.1002/14651858.CD010193.pub2. PMID: 24338524

**44. Grände P.O.** Critical Evaluation of the Lund Concept for Treatment of Severe Traumatic Head Injury, 25 Years after Its Introduction *Front Neurol.* 2017; 8: 315. Published online 2017 Jul 4. doi: 10.3389/fneur.2017.00315 PMID: 28725211

**45. Kochanek P.M., Tasker R.C., Carney N., Totten A.M., Adelson P.D., Selden N.R., Davis-O'Reilly C., Hart E.L., Bell M.J., Bratton S.L., Grant G.A., Kissoon N., Reuter-Rice K.E., Vavilala M.S., Wainwright M.S.** Guidelines for the Management of Pediatric Severe Traumatic Brain Injury, Third Edition: Update of the Brain Trauma Foundation Guidelines *Pediatric Critical Care Medicine: March 2019 - Volume 20 - Issue 3S - p S1-S82* doi: 10.1097/PCC.0000000000001735

## V-5 Границы рекомендованного ЦПД при ЧМТ

**Кратко:** Современные (4-я редакция 2016 года) международные рекомендации предписывают поддерживать церебральное перфузионное давление (ЦПД) на уровне 60–70 mmHg [1].

После стабилизации состояния пациента с повреждением мозга важной задачей интенсивной терапии является предотвращение вторичных повреждений головного мозга [2–4]. Неадекватное ЦПД коррелирует с неблагоприятными исходами заболевания. Низкое ЦПД вызывает ишемическое повреждение [5–7], а чрезмерное ЦПД может усугубить отек мозга [8–10].

В главе II-5 мы дали представление о методах измерения и расчета ЦПД и роли в обеспечении перфузии мозга.

Стратегия индивидуального подбора оптимального церебрального перфузионного давления (ЦПДопт) на основе мониторинга ауторегуляции мозгового кровотока представлена в следующей главе V-6.

**Подробно:** Первое упоминание и формирование концепции церебрального перфузионного давления в условиях внутричерепной гипертензии дано в работе Дугласа Миллера и коллег 1972 года [11]. Авторы отмечали, что при повышении ВЧД решающим параметром, определяющим величину объемного мозгового кровотока и обеспечивающим профилактику вторичного церебрального ишемического повреждения, является градиент давлений притока и оттока крови в полости черепа. Давление притока – это давление во внутренних сонных артериях. Мозг в отличие от других органов находится в особых условиях, поскольку расположен в ригидной черепной коробке и система венозного оттока имеет ряд особенностей.

Выделяют несколько важных отделов венозного оттока: мостиковые вены, которые обеспечивают отток от церебральных корковых вен в венозные синусы, далее внутренние яремные вены, которые обеспечивают отток в бассейн верхней полой вены. В «идеальной» модели перфузия головного мозга определяется градиентом давлений между внутренними сонными артериями и мостиковыми

венами. Давление в венозных синусах и во внутренней яремной вене отличается от давления в корковых и мостиковых венах, так как дистально расположенные венозные отделы находятся под большим влиянием экстрацеребральных факторов (центральное венозное давление, функция правых отделов сердца, внутригрудное давление, внутрибрюшное давление, уровень волемии). Давление в мостиковых венах напрямую коррелирует с ВЧД (ликворным давлением). С практической точки зрения измерение давления оттока в мостиковых венах не выполнимо. Наиболее приближенным значением, отражающим данный параметр, является ВЧД.

*Реализация концепции ЦПД и эволюция пороговых значений*

В середине 1980-х годов концепция ЦПД получила широкое распространение при ведении пациентов с травматическим поражением головного мозга. Дальнейшую разработку и развитие концепция получила в работах Rosner M.J. et al. Авторы подробно описали каскад вазодилатации и вазоконстрикции, который послужил основой для развития нового направления: ЦПД – ориентированного протокола лечения пострадавших с травматическим отеком головного мозга [12–14].

Концепция Рознера подробно описана в главе IV-7.

Внедрение ЦПД протокола обеспечило снижение летальности в группе пострадавших с тяжёлой ЧМТ с 50 до 35–26% [13; 15; 16].

Источник	Границы ЦПД
Rosner et al 1990 [13]	> 80–90 mmHg
Guidelines BTF 1996 (1-я редакция) [20]	> 70 mmHg
Guidelines BTF 2000 (2-я редакция) [21]	> 60 mmHg
Guidelines BTF 2007 (3-я редакция) [21]	50–70 mmHg
Guidelines BTF 2016 (4-я редакция) [21]	60–70 mmHg

С момента внедрения первого ЦПД-протокола и по сегодняшний день произошёл пересмотр границ безопасного ЦПД (таблица). Если на ранних этапах развития делали акцент только на нижнюю границу допустимого ЦПД, ниже которой увеличивался риск развития

церебральной ишемии, то в настоящее время считают необоснованным агрессивное обеспечение высоких значений ЦПД. Это обусловлено риском развития различных интракраниальных,

экстракраниальных осложнений и ухудшения исходов в отдаленном периоде [17; 18].

Большое исследование Robertson C.S. et al (189 пострадавших) [19], направленное на оценку эффективности предупреждения вторичных ишемических повреждений мозга при ЧМТ за счет поддержания ЦПД  $> 70\text{mmHg}$  показало, что для части пациентов повышение ЦПД коррелировало с хорошими результатами лечения. Вместе с тем у ряда пациентов терапия, ориентированная на обеспечение высокого ЦПД, приводит к ряду тяжелых интра- и экстракраниальных осложнений. Сегодня представление о том, что при выборе целевых значений ЦПД, следует исходить из индивидуальных особенностей пациента принимается большинством клиник. Более того, когда у пациента выполняется мониторинг ВЧД и АД, клиницист может оценивать состояние ауторегуляции мозгового кровотока, и опираясь на эти данные принимать решение об оптимальном ЦПД для данного пациента в данный период болезни. Стратегия оптимального ЦПД в следующей главе V-6.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

---

1. **Carney N, Totten AM, O'Reilly C, et al.** Guidelines for the management of severe traumatic brain injury, 4th edition. <http://www.braintrauma.org>. Accessed Nov 23, 2016.
2. **Chesnut RM, Marshall LF, Klauber MR, et al.** The role of secondary brain injury in determining outcome from severe head injury. *J Trauma.* 1993;34:216–22.
3. **Manley G, Knudson MM, Morabito D, et al.** Hypotension, hypoxia, and head injury: frequency, duration, and consequences. *Arch Surg.* 2001;136:1118–23.
4. **McHugh GH, Engel DC, Butcher I, et al.** Prognostic value of secondary insults in traumatic brain injury: results from the IMPACT study. *J Neurotrauma.* 2007;24:287–93.
5. **Changaris DG, McGraw CP, Richardson JD, et al.** Correlation of cerebral perfusion pressure and Glasgow Outcome Scale to outcome. *J Trauma.* 1987;27:1007–13.
6. **Juul N, Morris GF, Marshall SB, Marshall LF.** Intracranial hypertension and cerebral perfusion pressure: influence on neurological deterioration and outcome in severe head injury. *J Neurosurg.* 2000;92:1–6.
7. **Clifton GL, Miller ER, Choi SC, Levein HS.** Fluid thresholds and outcome from severe brain injury. *Crit Care Med.* 2002;30:739–45.



- 8. Elf K, Nilsson P, Ronne-Engstrom E, et al.** Cerebral perfusion pressure between 50 and 60 mmHg may be beneficial in head-injured patients: a computerized secondary insult monitoring study. *Neurosurgery*. 2005;56:962–71.
- 9. Johnson U, Nilsson P, Ronne-Engstrom E, et al.** Favorable outcome in traumatic brain injury patients with impaired cerebral perfusion pressure autoregulation when treated at low cerebral perfusion pressure levels. *Neurosurgery*. 2011;68:714–21.
- 10. Balestreri M, Czosnyka M, Hutchinson P, et al.** Impact of intracranial pressure and cerebral perfusion pressure on severe disability and mortality after head injury. *Neurocrit Care*. 2006;4:8–13.
- 11. Miller J.D., Stanek A., Langfitt T.W.** Concepts of cerebral perfusion pressure and vascular compression during intracranial hypertension *Prog Brain Res*. 1972;35:411-32. PMID: 5009562 DOI: 10.1016/S0079-6123(08)60102-8
- 12. Rosner M. J., Becer D.P.** The etiology of plateau waves: a theoretical model and experimental observations // In: Ishii S., Nagai H., Brock M., (eds). *Intracranial pressure* V. Berlin. Springer-Verlag: 1983. – P. 301-306.
- 13. Rosner M. J., Daughton S.** Cerebral perfusion pressure management in head injury // *J. Trauma*. – 1990. – Vol. 30. – P. 933-941.
- 14. Rosner M. J., Rosner S. D., Johnson A. H.** Cerebral perfusion pressure: management protocol and 14 clinical results // *J. Neurosurg*. – 1995. – Vol. 83. – P. 949-962.
- 15. Marshall L. F., Gattille T., Klauber M. R. et al.** The outcome of severe closed head injury // *J. Neurosurg*. – 1991. – Vol. 75. – P. S28-S36.
- 16. Yoshida A., Shima T., Okada Y. et al.** Outcome of patients with severe head injury. Evaluation by cerebral perfusion pressure // *Hong Kong. Springer-Verlag*. – 1993. – P. 309-312.
- 17. Bratton S. L., Davis R. L.** Acute lung injury in isolated traumatic brain injury // *Neurosurg*. – 1997. – Vol. 40. – P. 707-712.
- 18. Contant C. F., Valadka A. B., Gopinath S. P. et al.** Adult respiratory distress syndrome: a complication of induced hypertension after severe head injury // *J. Neurosurg*. – 2001. – Vol. 95. – P. 560-568.
- 19 Robertson C.S., Valadka A.B., Hannay H.J., Contant C.F., Gopinath S.P., Cormio M., Uzura M., Grossman R.G.** Prevention of secondary ischemic insults after severe head injury // *Crit. Care Med*. 1999 V.27. p.2086-2095.
20. Guidelines for cerebral perfusion pressure. Brain Trauma Foundation. *J Neurotrauma*. 1996 Nov;13(11):693-7. doi: 10.1089/neu.1996.13.693. PMID: 8941887.
21. The Brain Trauma Foundation. The American Association of Neurological Surgeons. The Joint Section on Neurotrauma and Critical Care. Guidelines for cerebral perfusion pressure. *J Neurotrauma*. 2000 Jun-Jul;17(6-7):507-11. doi: 10.1089/neu.2000.17.507. PMID: 10937893.
22. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. IX. Cerebral perfusion thresholds // *J. Neurotrauma*. – 2007. – Vol. 24. Suppl 1. – P. 59-64.

## V-6 Индивидуальный выбор оптимального церебрального перфузионного давления на основе оценки ауторегуляции мозгового кровотока по PRx

**Кратко:** Управляя гемодинамикой пациента, поддерживают оптимальное церебральное перфузионное давление (ЦПДопт). ЦПДопт определяют на основе мониторинга Pressure reactivity index (PRx). Метод эффективен только при сохранной ауторегуляции мозгового кровотока.

**Подробно:** Термин «оптимальное церебральное перфузионное давление» (CRRopt, ЦПДопт) предложен группой ученых университета Кембриджа в 2002 году [1]. Основным идеологом разработки концепции был Steiner L.A [1]. Оптимальное ЦПД рассчитывалось с помощью программного обеспечения «ICM+» на графике распределения PRx/ЦПД. За «оптимальное значение» принималось ЦПД, которое соответствовало минимальному значению коэффициента PRx на графике распределения PRx/ЦПД (рис.V-6(1)).

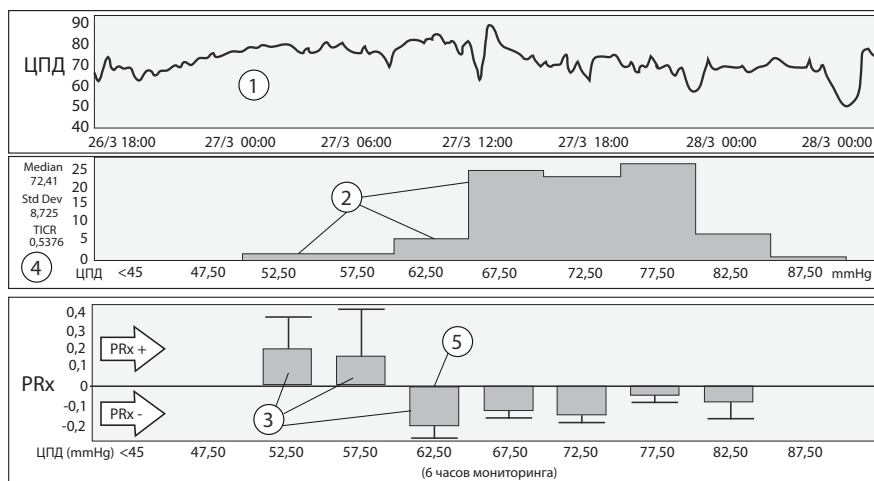


Рис. V-6 (1)

Рисунок V-6 (1). Пример построения и расчета графика оптимального ЦПД: 1 – тренд ЦПД за 6-часовой период; 2 – диаграмма распределения ЦПД с шагом 5 mmHg; 3 – график распределения коэффициента PRx относительно ЦПД; 4 – Медиана ЦПД, стандартное отклонение, процент от всего времени мониторинга, когда ЦПД снижалось ниже 50 mmHg; 5 – оптимальное ЦПД, которое соответствует минимальному значению PRx [15; 16].

Лечение пациента на основе ЦПДопт включает в себя 1) оценку и мониторинг состояния ауторегуляции мозгового кровотока по давлению (PRx) и 2) управление гемодинамикой для достижения оптимального среднего артериального давления (АДср).

Pressure reactivity index (PRx) – это показатель (индекс) ауторегуляторного ответа тонуса мозговых сосудов на изменение артериального давления или индекс миогенной реактивности подробно описан в главе IV-8. Мониторинг PRx выполняется с помощью компьютерной программы ICM+<https://icmplus.neurosurg.cam.ac.uk/>

Управление церебральным перфузионным давлением (ЦПД), на основе показателей ауторегуляции мозгового кровотока позволяет обеспечить оптимальный мозговой кровоток для данного пациента с учетом динамики его заболевания и улучшить результаты лечения. Авторы концепции ЦПДопт на собственном материале (429 пострадавших с ЧМТ) показали корреляцию исходов заболевания с обеспечением уровней ЦПД и ВЧД [2].

В настоящее время активен веб-сайт <https://cprpopt.org/>, где есть справочная информация, сообщается о новых открытиях в отношении CPRpopt, исследовательских проектах и есть возможность поделиться новыми идеями.

На сайте <https://cprpopt.org/> приводятся публикации, посвященные CPRpopt <https://cprpopt.org/publications-traumatic-barin-injury/>. Области исследований включают: черепно-мозговую травму, внутричерепное кровоизлияние, субарахноидальное кровоизлияние и наблюдение за детьми/новорожденными.

В марте 2018 года начато международное интервенционное исследование CPRpopt.

Физиологические механизмы, на которые опирается лечебная концепция ЦПДопт описаны в главах IV-7 и IV-8. В главе IV-7 рассмотрены взаимоотношение состояния миогенной ауторегуляции мозгового кровотока (МК) и внутричерепного давления (ВЧД) и каскад Рознера «вазоконстрикция-вазодилатация». В главе IV-8 подробно описан Pressure reactivity index (PRx) – показатель (индекс) ауторегуляторного ответа на изменение артериального давления или индекс миогенной реактивности мозговых сосудов. Ключом к применению ЦПДопт является мониторинг ауторегуляции МК [3]. При сохранной миогенной ауторегуляции МК в ответ на повышение АДср мозговые сосуды уменьшают просвет, обеспечивая постоянство кровотока. В результате суммарный внутрисосудистый объём крови уменьшается и снижается ВЧД. На рисунке V-6 (2) показаны границы ауторегуляции МК в норме.

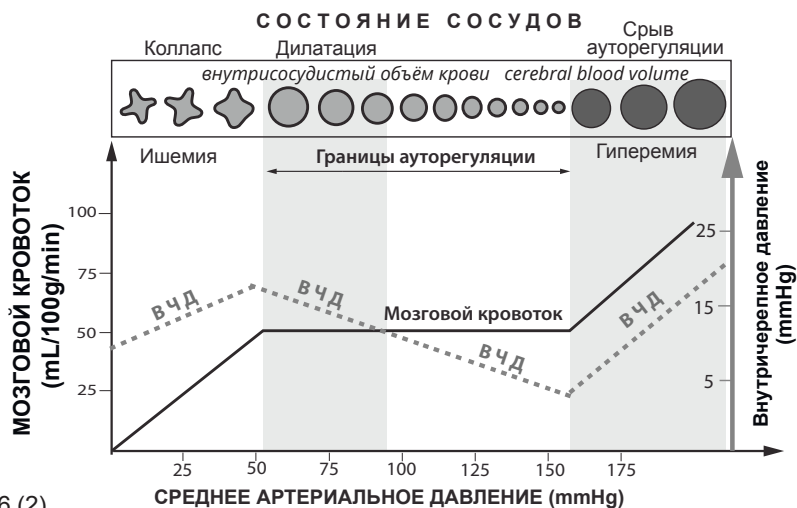


Рис. V-6 (2)

На рисунке V-6 (2) видно, как в границах ауторегуляции, по мере повышения АДср снижается ВЧД.

Установлено, что при повреждении мозга и при формировании внутричерепной гипертензии границы миогенной ауторегуляции МК могут изменяться, а окно эффективной ауторегуляции МК может уменьшаться [4; 5; 6; 7].

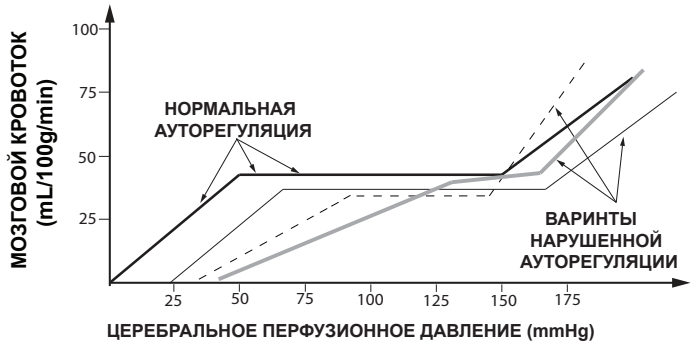


Рис. V-6 (3)

На рисунке V-6 (3) показаны варианты границ ауторегуляции МК при повреждении мозга.

Именно поэтому для реализации концепции оптимизации ЦПД требуется мониторинг состояния миогенной ауторегуляции МК и определение диапазона (эффективного окна) ауторегуляции, в пределах которого происходит сосудистый ответ на изменение ЦПД/АДср. Следует помнить, что в процессе лечения состояние ауторегуляции МК может изменяться во времени. Восстановление ауторегуляции МК является благоприятным прогностическим признаком, а ухудшение ауторегуляции МК свидетельствует о нарастании тяжести заболевания.

Если у пациента полностью отсутствует миогенная ауторегуляция МК, стратегия ЦПДопт неприменима. Такого пациента следует вести по схеме ВЧД-ориентированной терапии (глава V-3).

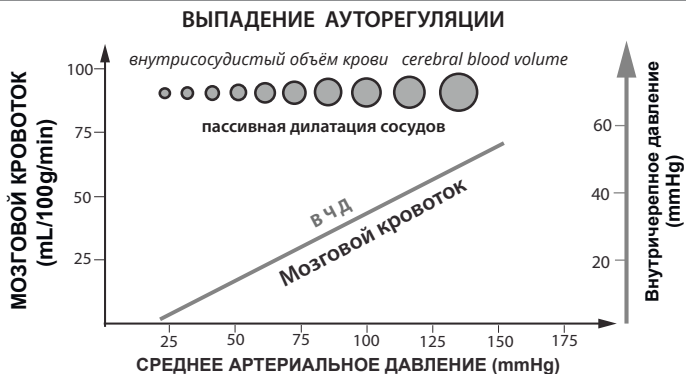


Рис. V-6 (4)

На рисунке V-6 (4) показан вариант полного выпадения ауторегуляции МК при повреждении мозга.

**Стратегия оптимального ЦПД  
эффективна только при сохранной ауторегуляции  
мозгового кровотока**

После восстановления миогенной ауторегуляции МК возможен переход к стратегии ЦПДопт. В главе IV-9 подробно описано клиническое наблюдение, в котором у пациента с тяжелой ЧМТ до 4-х суток сохранна ауторегуляция МК, далее нарастает внутричерепная гипертензия и ауторегуляция МК полностью утрачена. Пациенту выполнена декомпрессивная краниэктомия. После операции ВЧД нормализуется и ауторегуляция МК восстанавливается.

При определении целевого ЦПД могут использоваться разные методики оценки PRx [8]. Для повышения ЦПД применяют: снижение седации, инфузионную терапию, вазопрессоры, инотропы, дренирование ликвора. Для снижения ЦПД применяют: углубление седации, усиление анальгезии, в/в бета-блокаторы, в/в вазодилататоры, ограничение вентрикулярного дренирования. Вазодилататоры следует применять с осторожностью, так как они могут провоцировать повышение ВЧД.

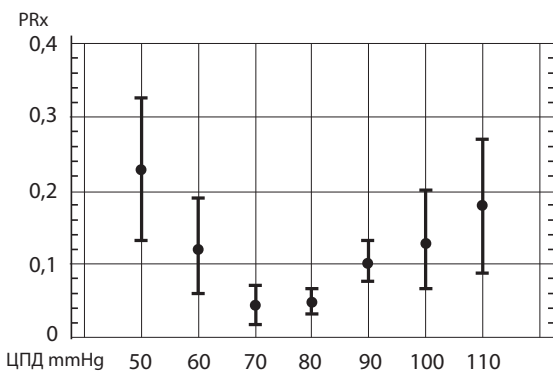


Рис. V-6 (5)

Кривая распределения коэффициента PRx относительно ЦПД чаще всего имеет «U-образную» форму, но может иметь восходящий или нисходящий вариант кривой.

В любом случае целевым, или оптимальным, считается такой уровень ЦПД, при котором удается получить максимально отрицательное значение PRx. На рисунке V-6 (5) из [9] дан пример классического распределения коэффициента PRx относительно ЦПД, так называемая U-образная форма распределения, где легко определить оптимальное ЦПД.

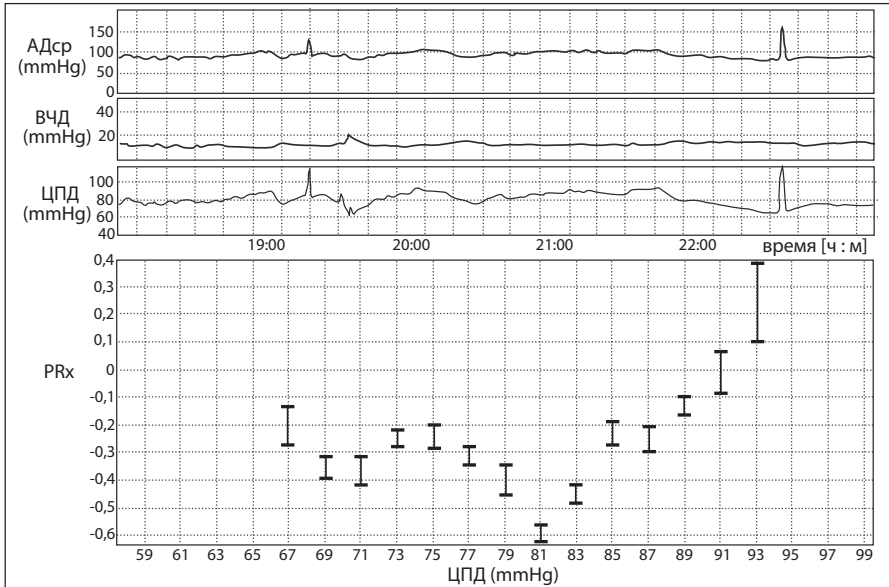
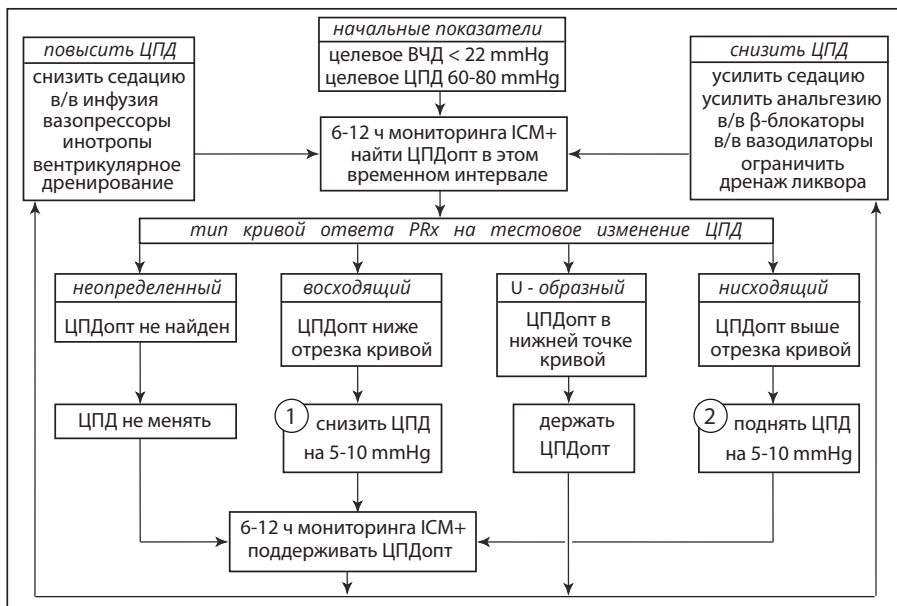


Рис. V-6 (6)

На рисунке V-6 (6) из [9] дан пример распределения коэффициента PRx относительно значения ЦПД при 6-часовом он-лайн мониторинге: «оптимальное ЦПД 81 mmHg»

В исследовании Kramer et al [8] приводится алгоритм определения ЦПДопт.



1. Решение о снижении ЦПД должно опираться на всю доступную информацию (например, ВЧД,  $PbtO_2$ , тяжесть отека мозга). Если ВЧД не повышено и имеется небольшой отек головного мозга, намеренное снижение ЦПД не показано.
2. Решение о повышении ЦПД должно учитывать неблагоприятные побочные эффекты (например, инфузионная нагрузка или вазопрессоры у пациентов с признаками сердечной недостаточности). Если другая информация (например,  $PbtO_2$ ) предполагает адекватную церебральную перфузию или PRx относительно нормальный (менее 0.1) независимо от ЦПД, следует особо тщательно оценивать риск возможных осложнений.

На рисунках V-6 (7)–V-6 (10) из [8] даны варианты графиков распределения коэффициента PRx относительно значения ЦПД. Приводимые ниже графики показывают различные паттерны взаимосвязи между PRx (ось y) и диапазоном ЦПД (ось x):



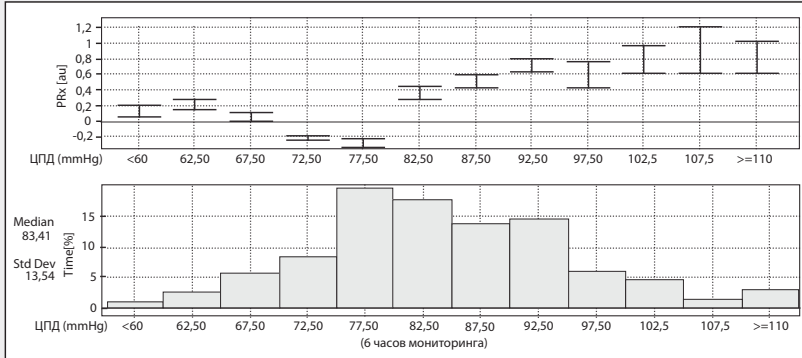


Рис. V-6 (7) «U-образная кривая» с самым низким PRx при ЦПД 75–80 mmHg. (ЦПДопт) из [8];

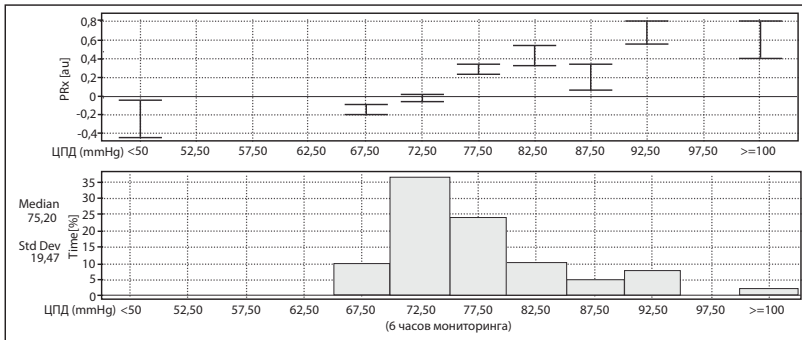


Рис. V-6 (8) «Восходящая кривая», где самый низкий установленный диапазон фактического ЦПД 65–70 mmHg из [8];

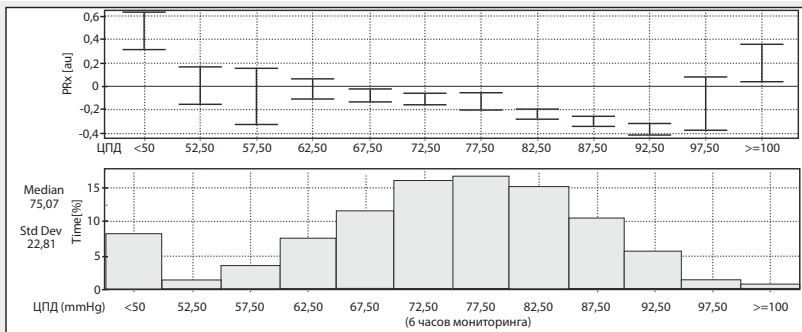


Рис. V-6 (9) «Нисходящая кривая», где наивысший установленный диапазон фактического ЦПД (90–95 mmHg) имеет самый низкий PRx (данное соотношение не принято как U-образное, потому что интервал времени, когда ЦПД > 95 mmHg мал (<5%) из [8];

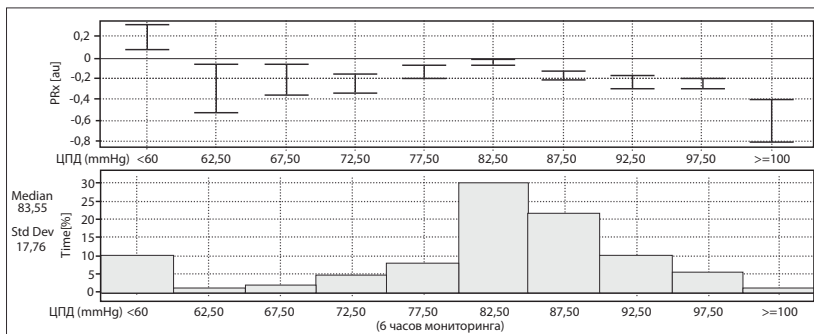


Рис. V-6 (10) Нет четкой зависимости между PRx и ЦПД, поэтому невозможно определить ЦПДопт из [8];

В данном исследовании для расчета ЦПДопт Kramer и соавт. использовали и сравнивали два метода: автоматизированный расчет с помощью опции компьютерной программы ICM+ и «ручной» метод визуальной оценки трендов PRx и ЦПД, который проводился опытными экспертами [8]. Результаты показали высокую корреляцию между двумя методиками. Опираясь на ряд зарубежных публикаций [1; 3; 8–14] и собственный опыт [15; 16], можно утверждать, что оценка и мониторинг ауторегуляции МК имеет большое прогностическое значение и отражает эффективность проводимого лечения.

Концепция ЦПДопт продолжает набирать своих сторонников, совершенствуются методы расчета индекса PRx и оптимального ЦПД. На большом объеме ретроспективных данных подтверждена прогностическая роль оптимального ЦПД: разница между фактическим измеряемым и оптимальным значением ЦПД коррелирует с исходами. Стратегия ЦПДопт хорошо встраивается в современную концепцию выбора индивидуальных параметров терапии для разных пациентов. Для некоторых пациентов ЦПДопт может достигать 90–100 mmHg.

В настоящее время ведутся исследования по использованию неинвазивных методов оценки ауторегуляции МК и их применения для оптимизации терапии. В главе IV-24 кратко описаны все индексы ауторегуляции мозгового кровообращения на основе программы «ICM+» [<https://icmplus.neurosurg.cam.ac.uk/>].

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1. Steiner L.A., Czosnyka M, Piechnik S.K., Smielewski P, Chatfield D., Menon D.K., Pickard J.D.** Continuous monitoring of cerebrovascular pressure reactivity allows determination of optimal cerebral perfusion pressure in patients with traumatic brain injury *Crit Care Med* . 2002 Apr;30(4):733-8. doi: 10.1097/00003246-200204000-00002. PMID: 11940737
- 2. Balestreri M., Czosnyka M., Hutchinson P., Steiner L.A., Hiler M., Smielewski P., Pickard J.D.** Impact of intracranial pressure and cerebral perfusion pressure on severe disability and mortality after head injury *Neurocritical Care* volume 4, pages8–13(2006)
- 3. Czosnyka M, Brady K.M, Reinhard M, Smielewski P, Steiner L A** Monitoring of cerebrovascular autoregulation: facts, myths, and missing links *Neurocrit Care* . 2009;10(3):373-86.. PMID: 19127448 DOI: 10.1007/s12028-008-9175-7 Epub 2009 Jan 6.
- 4. Govindan R.B., Brady K.M., Massaro A.N., Jamie Perin 5, Jennings J.M., DuPlessis A.J., Koehler R.C., Lee, J.K.,** Comparison of Frequency- and Time-Domain Autoregulation and Vasoreactivity Indices in a Piglet Model of Hypoxia-Ischemia and Hypothermia *Dev Neurosci* . 2019 May 2;1-13. PMID: 31048593 PMCID: PMC6824917 DOI: 10.1159/000499425
- 5. Pesek M., Kibler K.K., Easley R.B., Mytar J., Rhee C., Andropoulos D., Brady K.M.** The Upper Limit of Cerebral Blood Flow Autoregulation Is Decreased with Elevations in Intracranial Pressure *Acta Neurochir Suppl* . 2016;122:229-31. PMID: 27165912 DOI: 10.1007/978-3-319-22533-3\_46
- 6. Brady K.M., Lee, J.K., Kibler K.K., Easley R.B., Koehler R.C., Czosnyka M., Smielewski P., Shaffner D.H.,** The Lower Limit of Cerebral Blood Flow Autoregulation Is Increased with Elevated Intracranial Pressure *Anesthesia & Analgesia*: April 2009 - Volume 108 - Issue 4 - p 1278-1283 doi: 10.1213/ane.0b013e3181964848
- 7. Joshi B., Ono M., Brown C., Brady K.M., Easley R.B., Yenokyan G., Gottesman R.F, Hogue C.W.** Predicting the limits of cerebral autoregulation during cardiopulmonary bypass *Anesth Analg* . 2012 Mar;114(3):503-10. PMID: 22104067 PMCID: PMC3288415 DOI: 10.1213/ANE.0b013e31823d292a
- 8. Kramer A.H., Couillard P.L., Zygun D.A., Aries M.J., Gallagher C.N.** Continuous Assessment of «Optimal» Cerebral Perfusion Pressure in Traumatic Brain Injury: A Cohort Study of Feasibility, Reliability, and Relation to Outcome *Neurocrit Care* . 2019 Feb;30(1):51-61. PMID: 29987688 DOI: 10.1007/s12028-018-0570-4
- 9. Zweifel C, Lavinio A, Steiner LA, Radolovich D, Smielewski P, Timofeev I, Hiler M, Balestreri M, Kirkpatrick PJ, Pickard JD, Hutchinson P, Czosnyka M.** Continuous monitoring of cerebrovascular pressure reactivity in patients with head injury. *Neurosurg Focus*. 2008 Oct;25(4):E2. doi: 10.3171/FOC.2008.25.10.E2. PMID: 18828700.)
- 10. Depreitere B, Güiza F, Van den Bergh G, Schuhmann MU, Maier G, Piper I, Meyfroidt G.** Pressure autoregulation monitoring and cerebral perfusion pressure target recommendation in patients with severe traumatic brain injury based on minute-by-minute monitoring data. *J Neurosurg*. 2014 Jun;120(6):1451-7. doi: 10.3171/2014.3.JNS131500. Epub 2014 Apr 18. PMID: 24745709
- 11. Liu X, Maurits NM, Aries MJH, Czosnyka M, Ercole A, Donnelly J, Cardim D, Kim DJ, Dias C, Cabeleira M, Smielewski P.** Monitoring of Optimal Cerebral Perfusion Pressure in Traumatic Brain Injured Patients Using a Multi-Window Weighting Algorithm. *J Neurotrauma*. 2017 Nov 15;34(22):3081-3088. doi: 10.1089/neu.2017.5003. Epub 2017 Aug 2. PMID: 28486883
- 12. Needham E, McFadyen C, Newcombe V, Synnot AJ, Czosnyka M, Menon D.** Cerebral Perfusion Pressure Targets

Individualized to Pressure-Reactivity Index in Moderate to Severe Traumatic Brain Injury: A Systematic Review. *J Neurotrauma*. 2017 Mar 1;34(5):963-970. doi: 10.1089/neu.2016.4450. Epub 2016 Jun 27. PMID: 27246184 Review.

**13. Steijn R, Stewart R, Czosnyka M, Donnelly J, Ercole A, Absalom A, Elting JW, Haubrich C, Smielewski P, Aries M.** Survey in expert clinicians on the validity of automated calculation of optimal cerebral perfusion pressure. *Minerva Anestesiol*. 2018 Jan;84(1):40-48. doi: 10.23736/S0375-9393.17.11982-6. Epub 2017 Jun 22. PMID: 28643998

**14. Zeiler F.A., Ercole A., Cabeleira M., Carbonara M., Stocchetti N., Menon D.K., Smielewski P., Czosnyka M.,** Comparison of Performance of Different Optimal Cerebral Perfusion Pressure Parameters for Outcome Prediction in Adult Traumatic Brain Injury: A Collaborative European NeuroTrauma Effectiveness Research in Traumatic Brain Injury (CENTER-TBI) Study *J Neurotrauma* . 2019 May 15;36(10):1505-1517. PMID: 30384809 DOI: 10.1089/neu.2018.6182. Epub 2018 Dec 17.

**15. Ошоров А.В.** Мониторинг церебрального перфузионного давления и ауторегуляции мозгового кровотока при интенсивной терапии тяжелой черепно-мозговой травмы Диссертация ДМН Москва 2016. (<http://nsicu.ru/posts/550>)

**16. Ошоров А.В., Данилов Г.В., Захарова Н.Е., Потапов А.А.** Внутричерепное давление, ауторегуляция и картирование мозгового кровотока при тяжелой травме мозга (Монография) Москва 2018 (<http://nsicu.ru/books/59>)

*Мы люди бедные и по бедности своей мелкоскопа не имеем,  
а у нас так глаз пристрелявши.*

*(«Левша», Н.С.Лесков)*

## **V-7 Поиск оптимального ЦПД и тест повышения АДср (MAP Challenge)**

*(если нет возможности оценить PRx)*

**Кратко:** При сохранной ауторегуляции мозгового кровотока нужно найти такое среднее АД (АДср) при котором ВЧД будет минимальным. Метод эффективен только при сохранной ауторегуляции мозгового кровотока. Для оценки ауторегуляторного ответа пациенту повышают АД, меняя темп инфузии вазопрессора (норадреналина или фенилэфрина).

**Подробно:** В главе IV-8 мы рассказали о судьбоносном выступлении Erhard Lang и Randal Chestnut во время конференции ICRAN в Голд-Кост, Австралия (1994). Они сообщили, что оценивали состояние ауторегуляции мозгового кровотока (АМК) по относительным изменениям среднего артериального давления (АДср) и внутричерепного давления (ВЧД). Было достаточно проинструктировать медсестру, сидящую перед прикроватным монитором, как отслеживать тенденции АД и ВЧД. Медсестра должна была сообщить, когда значения менялись в одном или в противоположном направлении. Если повышение АДср коррелирует со снижением ВЧД, – то АМК сохранна; если повышение АДср приводит к повышению ВЧД – это значит, что АМК грубо нарушена. Физиологической основой этого феномена является рефлекс Остроумова-Бейлиса, рассмотренный в главе IV-4. При сохранной АМК, в ответ на повышение АДср, церебральные сосуды сужаются, обеспечивая постоянство объемного мозгового кровотока (СВФ), но при этом уменьшается объем кровенаполнения головного мозга (СВУ), что сопровождается снижением ВЧД. Если АМК грубо нарушена, то при повышении АДср сосуды пассивно расширяются, внутрисосудистый объем крови увеличивается и ВЧД растет.

Этот доклад вдохновил Марека Жознику и Петера Шмелевского (Czosnyka M. и Smielewski P.) на основе их компьютерной программы ICM разработать индекс PRx (pressure reactivity index) [1]. Подробно о PRx в главе IV-8, а об определении оптимального ЦПД по PRx, – в предыдущей главе (V-6).

Lang E.W. и Chesnut R.M. тоже разрабатывали методы поиска оптимального ЦПД и проводили исследования. В 2000 году опубликовано их исследование [2], в котором они целенаправленно управляли гемодинамикой, изменяя АДср и при этом оценивали изменения ЦПД и ВЧД. В исследование были включены 14 пациентов с тяжелой ЧМТ, нуждавшихся в поддержке гемодинамики (критерии включения). Для стабилизации гемодинамики использовалась инфузионная, инотропная и вазопрессорная поддержка. Для управления АДср изменялся темп инфузии фенилэфрина (мезатон). Далее приведены варианты ауторегуляторного ответа на изменение АД и ЦПД из работы [2].

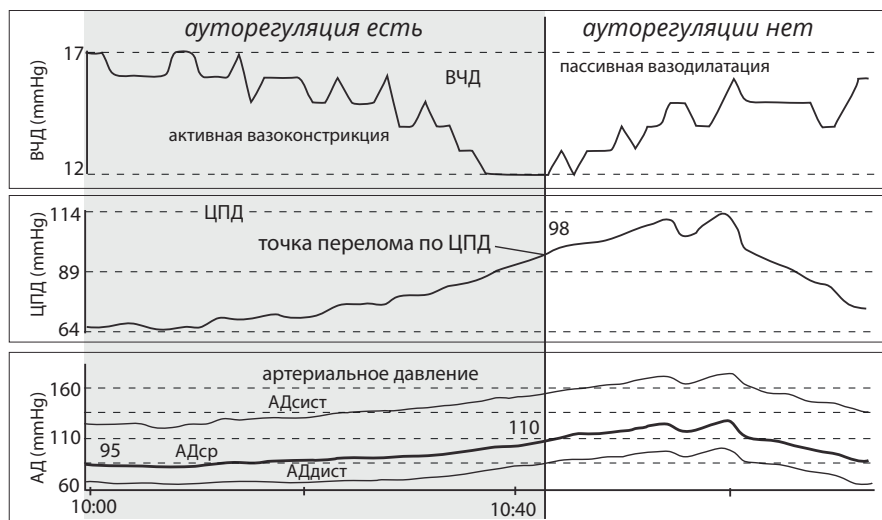


Рис. V-7 (1)

На рисунке V-7(1) представлено наблюдение в котором, в интервале АДср 95–110 mmHg и ЦПД 64–98 mmHg регистрируется снижение ВЧД. Это говорит о том, что в этом интервале

по мере повышения артериального давления происходит вазоконстрикция церебральных сосудов (рефлекс Остроумова-Бейлиса). Точка перелома по ЦПД – 98 mmHg, а по АДср – 110 mmHg. При дальнейшем повышении давления возникает нарушение АМК, под давлением сосуды пассивно расширяются, внутрисосудистый объём крови растёт и ВЧД повышается.

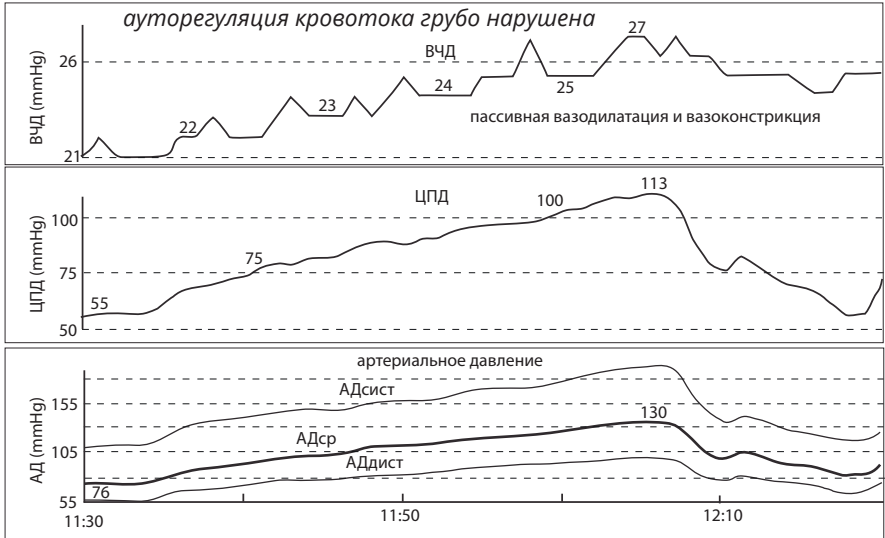


Рис. V-7 (2)

На рисунке V-7 (2) представлено наблюдение, в котором показано грубое нарушение АМК. ВЧД пассивно следует за АД и ЦПД. Данного пациента нужно лечить, исходя из концепции безопасного ВЧД (ВЧД-протокол). Попытка повысить АДср выше 76 mmHg приводит к опасному повышению ВЧД. Поиск оптимального ЦПД результата не даёт.

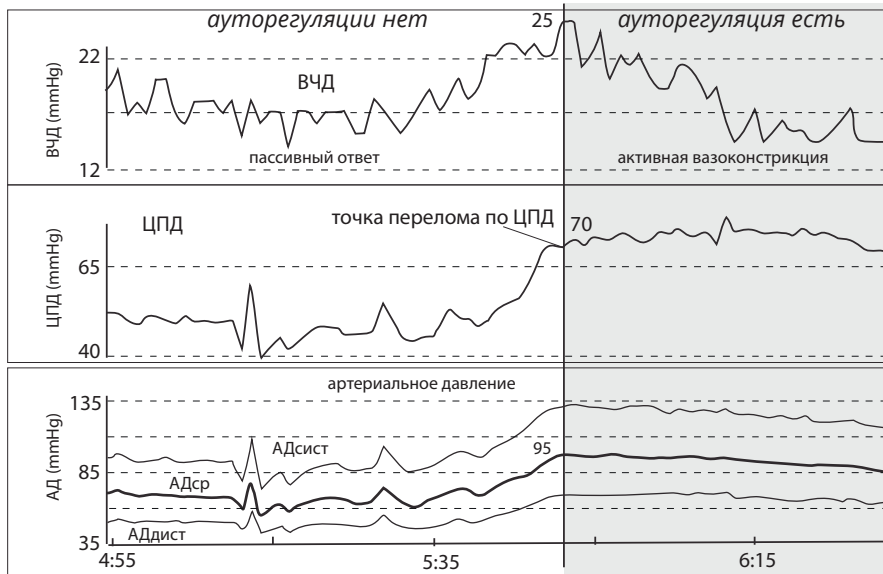


Рис. V-7 (3)

На рисунке V-7 (3) представлено наблюдение в котором АМК включается после повышения АДср до 95 mmHg и ЦПД до 70 mmHg.

Отвечая на вопрос о том, как часто у пострадавших с тяжелой ЧМТ сохраняется АМК, Peterson E. и Chesnut R.M. выполнили исследование [3], в котором оценивали ответ АМК на изменение АДср у 33 пациентов. Повышение АДср и ЦПД достигалось за счет увеличения темпа инфузии фенилэфрина (мезатон). Ауто-регуляторный ответ оценивался по изменению ВЧД и КТ-перфузии. У 24 пациентов АМК была сохранной, что составило 75%.

### Тест повышения АДср (Mean Arterial Pressure Challenge или MAP Challenge)

В исследовании Rosenthal G. et al [4] методом термодиффузии (о методе в главе IV-3 стр. 297) оценивался ауторегуляторный ответ в виде изменения локального мозгового кровотока и сопротивления мозговых сосудов в ответ на изменение АДср



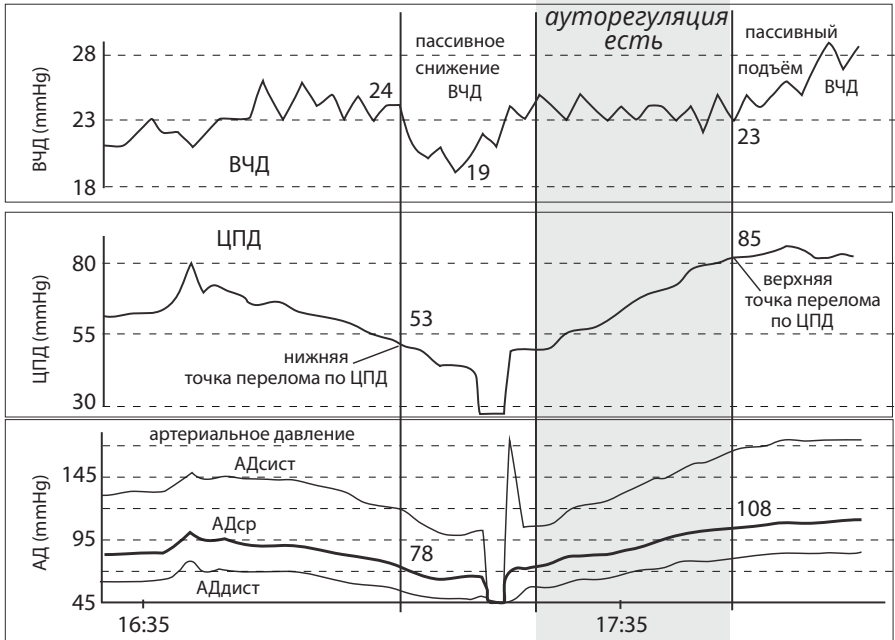


Рис. V-7 (4)

На рисунке V-7 (4) представлено наблюдение в котором АМК наблюдается в интервале АДср 78 – 108 mmHg и ЦПД в интервале 53 – 85 mmHg.

и на гипервентиляцию. В этом исследовании использован термин «Mean Arterial Pressure Challenge или MAP Challenge», который мы переводим как «Тест повышения АДср». Тест предполагает увеличение темпа введения фенилэфрина (мезатон) до повышения АДср на 10 mmHg от исходного для оценки ауторегуляторного ответа в виде изменения ВЧД и ЦПД. В этой работе показаны возможности термодиффузионного датчика локального измерения объемного мозгового кровотока (rCBF, QFlow 500 Thermal Diffusion Probe, Monitor «Nemedex»), но результаты лишь подтверждают данные, имевшиеся ранее. После этой публикации термин «MAP Challenge» широко используется разными авторами в исследованиях и научной литературе.

P.S. У читателя может возникнуть вопрос: «Если можно определять ЦПДопт, используя тест повышения АДср, в чем преимущество определения ЦПДопт по PRx?» Отвечаем: При определении ЦПДопт по PRx не требуются дополнительные введения вазопрессоров, программа ICM+ для корреляционного анализа использует естественные медленные колебания АД.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

---

- 1. Czosnyka M, Smielewski P, Kirkpatrick P, Laing RJ, Menon D, Pickard JD.** Continuous assessment of the cerebral vasomotor reactivity in head injury. *Neurosurgery*. 1997 Jul; 41(1):11-7; discussion 17-9. DOI: 10.1097/00006123-199707000-00005 PMID: 9218290
- 2. Lang E.W., Chesnut R.M** A bedside method for investigating the integrity and critical thresholds of cerebral pressure autoregulation in severe traumatic brain injury patients *Br J Neurosurg*. 2000 Apr; 14(2):117-26. doi: 10.1080/02688690050004534. PMID: 10889883
- 3. Peterson E., Chesnut R.M** Static autoregulation is intact in majority of patients with severe traumatic brain injury *J Trauma*. 2009 Nov; 67(5):944-9. PMID: 19901652 DOI: 10.1097/TA.0b013e3181ae6e6d doi: 10.3171/2010.6.JNS091360. Epub 2010 Aug 13.
- 4. Rosenthal G., Sanchez-Mejia R.O., Phan N., Hemphill 3rd J.C., Martin C., Manley G.T.** Incorporating a parenchymal thermal diffusion cerebral blood flow probe in bedside assessment of cerebral autoregulation and vasoreactivity in patients with severe traumatic brain injury *J Neurosurg* . 2011 Jan;114(1):62-70. PMID: 20707619 DOI: 10.3171/2010.6.JNS091360

## V-8 Алгоритм лечения тяжелой черепно-мозговой травмы с использованием мониторинга ВЧД (SIBICC) Сиэтл 2019

**Кратко:** В данной главе обсуждается пошаговый алгоритм (SIBICC) проведения лечебных мероприятий у пострадавших с тяжелой черепно-мозговой травмой (тяжелой ЧМТ) при мониторинге внутричерепного давления (ВЧД). Помощь начинается с базового уровня лечения и диагностики, который применим ко всем пострадавшим. Далее по мере получения результатов мониторинга ВЧД, неврологической оценки и других диагностических действий выбирается комплекс лечебных мероприятий. Алгоритм предусматривает наращивание интенсивности лечения от базового до первого, второго или третьего уровня. Главное отличие от рекомендаций (BTF Guides-4) в том, что отечественные и международные (BTF) рекомендации [1; 2] рассматривают лечебные опции по отдельности, а пошаговый алгоритм SIBICC [3] предлагает для каждого уровня комплекс лечебных мероприятий и привязывает каждый уровень лечебных действий к тяжести состояния пациента и динамике заболевания. Принцип построения данного алгоритма похож на «пошаговое» усиление терапии внутричерепной гипертензии у пострадавших с тяжелой ЧМТ в главе V-3 (пошаговый протокол коррекции ВЧГ).

**Подробно:** На согласительной конференции ведущих экспертов [consensus working group (CWG)] по лечению тяжелой ЧМТ был создан алгоритм (протокол) лечения пострадавших. [A management algorithm for patients with intracranial pressure monitoring: the Seattle International Severe Traumatic Brain Injury Consensus Conference (SIBICC)]. Полный список экспертов-участников есть в приводимой литературе [3]. Далее в этой главе данный алгоритм мы будем называть «алгоритм SIBICC».

Авторы CWG предлагают комплексный алгоритм (протокол) SIBICC, основанный на консенсусе (доказательства класса III) для лечения тяжелой ЧМТ.

**Этот комплексный алгоритм предназначен *только* для лечения пострадавших, которым проводится мониторинг ВЧД**

В ходе конференции участники CWG пришли к согласию, что *в условиях мониторинга ВЧД у пострадавших с ЧМТ не следует использовать:*

- Маннитол в виде непрерывной внутривенной инфузии
- Плановую инфузию гиперосмолярных растворов (например, каждые 4–6 часов)
- Люмбальное ликворное дренирование
- Фуросемид (лазикс)
- Плановое назначение глюкокортикоидных гормонов
- Профилактическое использование гипотермии (ниже 35 °С)
- Высокие дозы пропофола для достижения уровня «burst suppression» (подавления всплесков на ЭЭГ)
- Профилактическую гипервентиляцию (PaCO<sub>2</sub> ниже 30 mmHg)
- Плановое повышение ЦПД выше 90 mmHg.

Участники CWG *не рекомендуют* использовать эти опции для лечения выявленной внутричерепной гипертензии, *когда проводится мониторинг ВЧД* (консенсус ≥80%). Участники CWG согласилась, что могут быть обстоятельства, при которых перечисленные опции будут обосновано использованы опытным клиницистом. Участники CWG не рекомендуют гипотермию ниже 35 °С. Хотя гипотермия и снижает ВЧД, на данный момент нет исследований, надежно подтверждающих что гипотермия улучшает исходы. Высокая частота осложнений и отсутствие доказательств прямого нейропротективного действия глубокой гипотермии при тяжелой ЧМТ [4] послужили основанием не рекомендовать её для рутинного использования.

## Базовый уровень лечения пострадавших с тяжелой ЧМТ

Рекомендации нулевого уровня применимы к пациентам с тяжелой ЧМТ с мониторингом ВЧД в отделении интенсивной терапии. Рекомендации по ведению пациентов с тяжелой ЧМТ без мониторинга ВЧД приведены в ранее опубликованных работах [5]. Цель базового уровня – стабилизировать состояние пациента и обеспечить защиту мозга от вторичных повреждений независимо от уровня ВЧД на раннем этапе лечения. Седативные препараты и анальгетики нулевого уровня нацелены на комфорт и переносимость искусственной вентиляции легких, а не на снижение ВЧД. Управление температурой направлено на предотвращение лихорадки (которая определяется экспертами CWG как значение центральной или ядерной температуры  $> 38^{\circ}\text{C}$ ). В соответствии с рекомендациями BTF [2] порог минимального церебрального перфузионного давления (ЦПД) составляет 60 mmHg. Базовый уровень показан для пациентов с ВЧД ниже 20 mmHg.

## Базовый уровень алгоритма SIBICC

### БАЗОВЫЙ УРОВЕНЬ ЛЕЧЕБНЫХ ДЕЙСТВИЙ

Стандартные действия	Рекомендованные действия
Перевод в отделение ИТ	Центральный венозный доступ (катетер)
Интубация трахеи и начало ИВЛ	Мониторинг EtCO <sub>2</sub>
Регулярный (повторный) неврологический осмотр	Противосудорожная терапия 1 неделя (при отсутствии показаний для продолжения)
Подъем головного конца кровати 30-45°	Поддержание ЦПД не ниже 60mmHg
Анальгезия для устранения признаков боли (вне связи с ВЧД)	Поддержание Нв не ниже 70г/л
Седация для устранения ажитации и асинхронии с ИВЛ (вне связи с ВЧД)	Не допускать гипонатриемии
Поддержание температуры $<38^{\circ}$ (предотвращение лихорадки)	Оптимизация венозного оттока от головы (подъем головы и ослабление воротников на шее)
	Инвазивный мониторинг АД
	Поддержание SpO <sub>2</sub> не ниже 94%

## Принципы использования уровней

- По возможности использовать менее агрессивный уровень
- Отсутствие иерархии методов внутри одного уровня
- Для перехода к следующему уровню лечения не обязательно использовать все опции данного уровня
- Если это целесообразно для пациента, уровень может быть пропущен и использована опция более высокого уровня.

Например, если при поступлении начат нулевой уровень, но у пациента нарастает ВЧД и верифицируется угроза дислокации и вклинения ствола мозга, то оправдана срочная декомпрессивная краниоэктомия, которая относится к третьему уровню.

## При использовании предложенного алгоритма следует:

- Регулярно проводить неврологическую оценку пациента и при выявлении признаков ухудшения выполнять КТ
- При необходимости следует быть готовым к экстренным хирургическим вмешательствам
- Исключать возможные экстракраниальные причины подъема ВЧД
- Контроль основных параметров в пределах физиологической нормы (ЦПД, газы крови и др.)
- При сомнениях обращаться за консультацией к более квалифицированному специалисту

В качестве важной опции алгоритма SIBICC следует регулярно проводить неврологический осмотр с целью немедленного выявления *отрицательной неврологической динамики* и реакции на состояние пациента.

**Отрицательная неврологическая динамика**

- Снижение по ШКГ (моторный ответ)  $\geq 1$  балла (к предыдущему осмотру)
- Ослабление реакции зрачков на свет (фотореакции)
- Увеличение ассиметрии зрачков или появление двустороннего мидриаза
- Нарастание неврологического дефицита (новые проявления)
- Признаки вклинения – триада Кушинга (необходимость экстренных лечебных действий)

**Действия при отрицательной неврологической динамике**

- Установить причину отрицательной неврологической динамики
- Если есть угроза вклинения
  - Эмпирическое лечение
    - гипervентиляция
    - осмотерапия
  - Нейровизуализация срочно (КТ, МРТ, др.)
  - Срочно эскалация лечения (переход на следующие уровни)

При выявлении отрицательной неврологической динамики следует рассматривать все возможные причины ухудшения состояния пациента.

**Возможные причины отрицательной неврологической динамики**

Дополнительный внутричерепной объем (масс-маркет)	Отек мозга	Повышение ВЧД
Острое нарушение мозгового кровообращения	Водно-электролитные нарушения	Метаболические расстройства
Обострение хронических заболеваний	Острые внесозговые заболевания	Обезвоживание
Артериальная гипотензия	Печеночная и/или почечная недостаточность	Инфекция, Сепсис (СИРС)
Судороги, бессудорожный статус, постиктиальное состояние	Гипоксия, гипоксемия	Инфекция ЦНС (менингит, менингоэнцефалит, вентрикулит)
Действие медицинских препаратов	Отмена медицинских препаратов	Гипертермия, Гипотермия

## Первый уровень алгоритма SIBICC

### *ПЕРВЫЙ УРОВЕНЬ ЛЕЧЕБНЫХ ДЕЙСТВИЙ*

Поддержание ЦПД 60–70 mmHg
Усиление седации для снижения ВЧД
Усиление анальгезии для снижения ВЧД
Оценить целесообразность вентрикулярного дренирования при отсутствии НВД
Поддержание PaCO <sub>2</sub> не ниже 35–38 mmHg
Маннитол болюсами (0,25–1,0 г/кг)
Гипертонический раствор NaCl – болюсно
Дренирование ликвора если установлен вентрикулярный катетер
Оценить целесообразность профилактической противосудорожной терапии в первые 7 дней
Оценить целесообразность ЭЭГ мониторинга

Первый уровень представляет собой первый шаг к лечению внутричерепной гипертензии. Участники CWG приняли рекомендации VTF в отношении начальных целевых значений ВЧД и церебрального перфузионного давления (ЦПД) (ВЧД < 22 mmHg и ЦПД > 60 mmHg соответственно) [2]. Усиление седации и анальгезии первого уровня направлены на снижение ВЧД. Участники CWG не отдали предпочтения ни одному из гиперосмолярных растворов, дозировкам и концентрациям. Выбор за лечащим врачом. Вместе с тем Участники CWG предлагают по возможности не допускать превышение концентрации Na выше 155 мОсм/л и осмолярности более 320 мОсм/л. При мониторинге ВЧД с помощью вентрикулостомии участники CWG рекомендуют дренирование ликвора в качестве лечения первого уровня. Если используется паренхиматозный датчик, следует рассмотреть возможность вентрикулостомии для дренирования ликвора. Поскольку субклиническая судорожная активность может вызвать внутричерепную гипертензию, следует выполнить ЭЭГ-мониторинг для подбора адекватной противосудорожной терапии.



## Второй уровень алгоритма SIBICC

### ВТОРОЙ УРОВЕНЬ ЛЕЧЕБНЫХ ДЕЙСТВИЙ

Умеренная гипокапния PaCO <sub>2</sub> в пределах 35–38 mmHg
Миорелаксанты при адекватной седации для снижения ВЧД если есть эффект на тест введения
Сделать тест повышения АДср (MAP Challenge) для определения индивидуальных границ ауторегуляции мозгового кровотока у данного пациента
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>тест проводить под контролем врача интенсивиста</i></li> <li>• <i>во время теста иные лечебные действия (например: седация и др.) ограничить</i></li> <li>• <i>с помощью вазопрессора поднять АДср на 10 mmHg не более 20 мин.</i></li> <li>• <i>мониторить АДср, ЦПД, ВЧД и (P<sub>tbr</sub>O<sub>2</sub> если возможно) до и в течение теста</i></li> <li>• <i>установить темп введения инотропа/вазопрессора по результатам теста</i></li> </ul>
Если удалось установить границы АДср, в которых ауторегуляция мозгового кровотока сохранена, то поддерживать АДср и ЦПД в целевом интервале для снижения ВЧД, а для этого использовать инфузию, инотропы, вазопрессоры по индивидуальным показаниям

Гипервентиляция при тяжелой ЧМТ создает риск снижения мозгового кровотока на фоне спазма церебральных сосудов [2]. Снижение напряжения кислорода в веществе головного мозга, выявляемое при мониторинге P<sub>tbr</sub>O<sub>2</sub> побудило с осторожностью рекомендовать даже умеренную гипервентиляцию, если мониторинг оксигенации мозга не используется.

Для тех клиник, где нет мониторинга оксигенации, эксперты CWG рекомендуют умеренную гипервентиляцию (PaCO<sub>2</sub> 32–35 mmHg) в качестве лечения второго уровня. Гипервентиляция с уровнем PaCO<sub>2</sub> ниже 30 mmHg без мониторинга P<sub>tbr</sub>O<sub>2</sub> экспертами CWG не рекомендована.

Рутинное использование миорелаксантов вызвало дискуссию об их применении на втором или третьем уровне из-за возможных осложнений [6]. Решение поместить миорелаксанты на второй уровень включает и рекомендацию основывать их использование на основе оценки эффективности, продемонстрированной в ходе теста и прекращение применения при первой возможности.

При сохранной ауторегуляции мозгового кровотока (АМК) повышение АДср и ЦПД приводит к снижению ВЧД [7–9]. Этот феномен описан в главах V-6 и V-7. Эксперты CWG рекомендовали упрощенный метод тестирования АМК, основанный на методе Rosenthal et al [10]. Когда, при сохранной АМК, ЦПД повышается в границах «окна» ауторегуляции, регистрируется снижение ВЧД. Это происходит из-за сужения сосудов в ответ на повышение АДср и в результате снижается объем церебральной крови. Ауторегуляторный ответ виден на трендах, если сравнить ВЧД, ЦПД и АДср в начале и в конце теста. Подробно тест описан и проиллюстрирован в главе V-7. При грубом нарушении АМК при повышении АДср просвет сосудов расширяется под давлением, объем церебральной крови растет и ВЧД тоже растет. Для такого пациента данная опция неприемлема. Поэтому проводить тест должен врач, способный интерпретировать результаты и остановить исследование. Если тест положительный, необходимо решить, оправдывает ли польза от снижения ВЧД риски, присущие фармакологическому повышению АДср. Рекомендуется осторожная интерпретация и применение результатов теста с повышением АДср (MAP Challenge), поскольку результаты теста могут быть непростыми для интерпретации, а состояние ауторегуляции церебрального давления может быть нестабильным.

Тест с повышением АДср (MAP Challenge) проводится в стабильных условиях. Во избежание ошибок интерпретации не следует проводить другие активные изменения в лечении во время теста (включая корректировку седации, обезболивания, вентрикулярное дренирование ликвора и др.).

## Рекомендации Экспертов CWG при выполнении MAP Challenge

Чтобы выполнить тест:

- Запишите параметры монитора исходного уровня в начале исследования (например, ВЧД, АДср и ЦПД).
- Титруйте введение вазопрессора для увеличения АДср на 10 mmHg продолжительностью до 20 минут.
- Наблюдайте за взаимодействием между ВЧД, АДср и ЦПД во время теста.
- Запишите параметры мониторинга в конце исследования.
- Оцените наблюдаемые ответы и зарегистрированные значения для подтверждения состояния АМК. Нарушение АМК будет проявляться как устойчивое повышение ВЧД с повышением АДср.
- Если выявлено грубое нарушение АМК, установить АДср на уровне, чтобы ЦПД было в границах 60–70 mmHg. Если удалось найти границы оптимального АДср и ЦПД, при которых ВЧД снижается, принять решение о возможности вести пациента с целевыми значениями АДср/ЦПД.
- Принимая решение о повышении АДср путем усиления инотропной, вазопрессорной и инфузионной поддержки, учитывайте наличие у пациента хронических заболеваний (ХСН, ХИБС, гипертоническая болезнь и др.).

## Третий уровень алгоритма SIBICC

### *ТРЕТИЙ УРОВЕНЬ ЛЕЧЕБНЫХ ДЕЙСТВИЙ*

Глубокий барбитуровый наркоз (тиопентал)
Декомпрессивная краниоэктомия
Умеренная гипотермия 35–36° использование активного охлаждения

Лечение третьего уровня сопряжено с наибольшим риском. Начало терапии высокими дозами барбитуратов должно основываться на реакции на тестовую дозу. Следует учитывать гемодинамический ответ на инфузию барбитуратов. Эксперты CWG рекомендуют мониторинг ЭЭГ при инфузии барбитуратов, и не

повышать дозу после достижения «burst suppression» (подавления всплесков на ЭЭГ), поскольку дальнейшего снижения ВЧД не ожидается, а токсичность возрастает с увеличением дозы. При лечении барбитуратами задачей является снижение ВЧД, а не сывороточные уровни или ответ ЭЭГ. Следует избегать гипотонии. Эксперты CWG рекомендуют проведение умеренной гипотермии (35–36 °C) как лечение третьего уровня. Лечебная гипотермия ниже 35 °C не рекомендована из-за системных осложнений. При показаниях в виде угрозы дислокации, вклинения мозга или неконтролируемой внутричерепной гипертензии [2; 11; 12] группа экспертов CWG рекомендует декомпрессивную краниэктомию.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

---

1. Потапов А.А., Крылов В.В., Гаврилов А.Г., Кравчук А.Д., Лихтерман Л.Б., Петриков С.С., Талыпов А.Э., Захарова Н.Е., Ошоров А.В., Сычев А.А., Александрова Е.В., Солодов А.А. Рекомендации по диагностике и лечению тяжелой черепно-мозговой травмы. Часть 2. Интенсивная терапия и нейромониторинг Журнал «Вопросы нейрохирургии» имени Н.Н. Бурденко. 2016;80(1): 98-106 doi: 10.17116/neiro201680198-106
2. Carney N, Totten AM, O'Reilly C, Ullman JS, Hawryluk GW, Bell MJ, Bratton SL, Chesnut R, Harris OA, Kissoon N, Rubiano AM, Shutter L, Tasker RC, Vavilala MS, Wilberger J, Wright DW, Ghajar J (2017) Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. *Neurosurgery* 80:6–15
3. Hawryluk G.W.J., Aguilera S., Buki A., Bulger E., Citerio G., Cooper D.J., Arrastia R.D., Diringer M., Figaji A., Gao G., Geocadin R., Ghajar J., Harris O., Hofer A., Hutchinson P., Joseph M., Kitagawa R., Manley G., Mayer S., Menon D.K., Meyfroidt G., Michael D.B., Oddo M., Okonkwo D., Patel M., Robertson C., Rosenfeld J.V., Rubiano A.M., Sahuquillo J., Servadei F., Shutter L., Stein D., Stocchetti N., Taccone F.S., Timmons S., Tsai E. Ullman J.S., Vespa P., Videtta W., Wright D.W., Zammit C., Chesnut R.M. A management algorithm for patients with intracranial pressure monitoring: the Seattle International Severe Traumatic Brain Injury Consensus Conference (SIBICC) *Intensive Care Med* (2019) 45:1783–1794 PMID: 31659383 PMCID: PMC6863785 DOI: 10.1007/s00134-019-05805-9
4. Cooper DJ, Nichol AD, Bailey M, Bernard S, Cameron PA, Pili-Floury S, Forbes A, Gantner D, Higgins AM, Huet O, Kasza J, Murray L, Newby L, Presneill JJ, Rashford S, Rosenfeld JV, Stephenson M, Vallance S, Varma D, Webb SAR, Trapani T, McArthur C, Investigators PT, the ACTG (2018) Effect of early sustained prophylactic hypothermia on neurologic outcomes among patients with severe traumatic brain injury: the POLAR randomized clinical trial. *JAMA* 320:2211–2220

5. **Hendrickson P, Pridgeon J, Temkin NR, Videtta W, Petroni G, Lujan S, Guadagnoli N, Urbina Z, Pahnke PB, Godoy D, Pinero G, Lora FS, Aguilera S, Rubiano AM, Morejon CS, Jibaja M, Lopez H, Romero R, Dikmen S, Chaddock K, Chesnut RM** (2018) Development of a severe traumatic brain injury consensus-based treatment protocol conference in Latin America. *World Neurosurg* 110:e952–e957
6. **Hsiang JK, Chesnut RM, Crisp CB, Klauber MR, Blunt BA, Marshall LF** (1994) Early, routine paralysis for intracranial pressure control in severe head injury: is it necessary? *Crit Care Med* 22:1471–1476
7. **Rangel-Castilla L, Gasco J, Nauta HJ, Okonkwo DO, Robertson CS** (2008) Cerebral pressure autoregulation in traumatic brain injury. *Neurosurg Focus* 25:E7
8. **Rosner MJ** (1995) Introduction to cerebral perfusion pressure management. *Neurosurg Clin N Am* 6:761–773
9. **Lang EW, Chesnut RM** (2000) A bedside method for investigating the integrity and critical thresholds of cerebral pressure autoregulation in severe traumatic brain injury patients. *Br J Neurosurg* 14:117–126
10. **Rosenthal G, Sanchez-Mejia RO, Phan N, Hemphill JC 3rd, Martin C, Manley GT** (2011) Incorporating a parenchymal thermal diffusion cerebral blood flow probe in bedside assessment of cerebral autoregulation and vasoreactivity in patients with severe traumatic brain injury. *J Neurosurg* 114:62–70
11. **Cooper DJ, Rosenfeld JV, Murray L, Arabi YM, Davies AR, D’Urso P, Kossmann T, Ponsford J, Seppelt I, Reilly P, Wolfe R, Investigators DT, Australian, New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials G** (2011) Decompressive craniectomy in diffuse traumatic brain injury. *N Engl J Med* 364:1493–1502
12. **Hutchinson PJ, Koliass AG, Timofeev IS, Corteen EA, Czosnyka M, Timothy J, Anderson I, Bulters DO, Belli A, Eynon CA, Wadley J, Mendelow AD, Mitchell PM, Wilson MH, Critchley G, Sahuquillo J, Unterberg A, Servadei F, Teasdale GM, Pickard JD, Menon DK, Murray GD, Kirkpatrick PJ, Collaborators RET** (2016) Trial of decompressive craniectomy for traumatic intracranial hypertension. *N Engl J Med* 375:1119–1130

## V-9 Оптимизация гемодинамики

### **Определение целевых границ артериального давления**

- Артериальная гипотензия – снижение артериального давления более чем на 20% от исходного или АД систолическое < 90 mmHg, или АД среднее < 60 mmHg.
- В условиях нейрореанимации ориентиром для поддержания определенного уровня артериального давления является целевой показатель церебрального перфузионного давления (ЦПД = АДср – ВЧД).
- У больных с тяжелой черепно-мозговой травмой рекомендованы показатели среднего артериального давления > 80 mmHg и показатели церебрального перфузионного давления 60–70 mmHg.
- Артериальная гипотензия требует незамедлительной коррекции, исходя из ее причин.

### **Возможные причины артериальной гипотензии**

#### *Интракраниальные*

- Воздействие патологического процесса на диэнцефальные и стволовые структуры.

#### *Экстракраниальные:*

- кардиальные (нарушения сердечного ритма, снижение сократимости миокарда и т.д.);
- гиповолемия, кровотечение;
- внутреннее кровотечение;
- гипоксия, метаболические нарушения;
- отек легких;
- ТЭЛА;
- напряженный пневмоторакс;
- сепсис;
- анафилактический шок;
- надпочечниковая недостаточность.

### **Коррекция артериальной гипотензии и целевое повышение АД**

В соответствии с законом Ома, артериальное давление(АД) это произведение сердечного выброса(СВ) на общее периферическое сосудистое сопротивление(ОПСС)

$$\text{АД} = \text{СВ} * \text{ОПСС}.$$

где ОПСС – это постнагрузка, а СВ зависит от преднагрузки (волемии) и сократимости миокарда.

Для коррекции артериальной гипотензии или достижения целевого уровня АД необходимо подбирать терапию в зависимости от характера нарушений (снижено ОПСС, либо преднагрузка, либо сократимость миокарда).

#### *Преднагрузка*

- При снижении преднагрузки необходимо увеличивать темп инфузионной терапии, при этом нужно знать, что преимущества коллоидных растворов над кристаллоидными не доказаны.

Статические показатели гиповолемии:

- снижение центрального венозного давления (ЦВД), норма – 2–10 mmHg;
- снижение давление заклинивания легочной артерии ДЗЛА, норма – 6–15 mmHg (Катетер Свана- Ганца);
- снижение индекса глобального конечнодиастолического объема (ИГКДО), норма – 640–840 мл/м<sup>2</sup> (PiCCO).

Динамические показатели гиповолемии:

- увеличение вариабельности пульсового давления > 13%;
- увеличение вариабельности ударного объема (ВУО) > 10%;
- положительный инфузионный тест (увеличении СВ > 0,25 л/ мин при увеличении ЦВД на 2 mmHg);
- критерий гиперволемии/гипергидратации: увеличение индекса экстравазкулярной легочной жидкости (ИЭВЛЖ) (норма – 7–10 мл/кг (PiCCO)).

*Косвенные признаки гиповолемии:*

- сухость слизистых оболочек и кожных покровов;
- гемоконцентрация;
- тахикардия на фоне сниженного периферического кровообращения (снижение диуреза менее 0.5 мл/кг/час;
- холодная на ощупь кожа дистальных отделов конечностей;
- симптом белого пятна более 3 сек.

*Сократимость миокарда:*

- снижения сократимости миокарда:
  - снижение фракции выброса (ФВ), норма –  $67 \pm 8\%$  (ЭхоКГ);
  - снижение глобальной фракции изгнания, норма –  $25-35\%$  (PiCCO);
  - снижение сердечного индекса (СИ), норма –  $3.0-5.0$  л/ мин/м<sup>2</sup>;
  - снижение ударного индекса (УИ), норма –  $40-60$  мл/м<sup>2</sup> (PiCCO).

В реанимации медикаментами выбора при снижении сократимости являются препараты, обладающие  $\beta$ -адренергическими свойствами, либо угнетающие фосфодиэстеразу (см. таблицу). Последние особенно актуальны при сердечной недостаточности на фоне повышенного сосудистого сопротивления в большом либо малом круге кровообращения.

*Постнагрузка*

- Диагностическим критерием снижения постнагрузки является низкое ОПСС (норма  $900-1500$  дин $\times$ с $\times$ см<sup>-5</sup>) и низкий индекс периферического сосудистого сопротивления (ИПСС) (норма  $1200-2000$  дин $\times$ с/(см<sup>5</sup> $\times$ м<sup>2</sup>)).
- Важно избегать как снижения ИПСС, так и его чрезмерного повышения.
- Повышение ИПСС развивается при гипотермии, стрессе, геморрагическом шоке на фоне высоких доз вазопрессорных препаратов.
- Клинически проявляется в виде ухудшения периферического кровообращения.
- Снижение ИПСС развивается при повреждении стволовых структур головного мозга и диэнцефальной области, дислокационном синдроме, а также при анафилаксии и септическом шоке.



- При снижении постнагрузки применяются препараты, имеющие выраженное  $\alpha$ -адренергическое действие (см. таблицу).

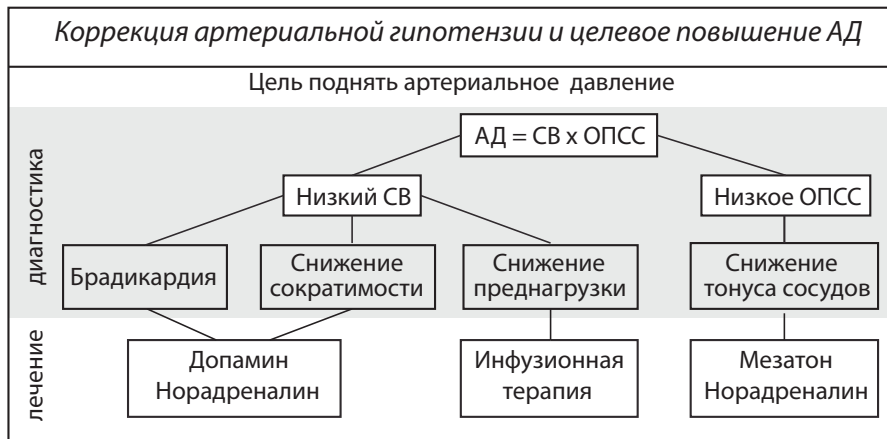
### **Артериальная гипотензия при надпочечниковой недостаточности**

*При развитии надпочечниковой недостаточности в основе артериальной гипотензии лежат 3 основных механизма:*

- снижение сократимости миокарда;
- снижение чувствительности  $\beta$ -рецепторов к катехоламинам и падение ОПСС;
- снижение ОЦК за счет натрийуреза (дефицит минералокортикоидов).
- При артериальной гипотензии на фоне надпочечниковой недостаточности показано назначение гидрокортизона в стресс-дозе 50–100 мг 4 раза в сутки.
- Важно помнить, что симпатомиметические средства в условиях надпочечниковой недостаточности без комбинации с ГДК не будут иметь клинического эффекта.

<i>Вазопрессорные и инотропные средства</i>				
Препарат	Скорость инфузии	Действие		
		$\alpha$	$\beta$	Угнетение фосфодиэстеразы
Адреналин	1–2 мкг/мин.	+	+++	0
	2–10 мкг/мин.	++	+++	0
	> 10 мкг/мин.	+++	++	0
Норадреналин	0,05–5 мкг/кг/мин.	+++	++	0
Добутамин	2–20 мкг/кг/мин.	0	+++	0
Дофамин	2–10 мкг/кг/мин.	+	++	0
	10–20 мкг/кг/мин.	++	+++	0
	> 20 мкг/кг/мин.	+++	++	0
Фенилэфрин (Мезатон)	10–50 мкг/мин.	+++	0	0
Амрион	5–10 мкг/кг/мин.	0	0	++
Милрион	0,375–0,750 мкг/кг/мин.	0	0	++

*Пример алгоритма коррекции артериального давления с использованием PiCCO мониторинга*



## Коррекция артериальной гипертензии

### Общие принципы

- Коррекция артериальной гипертензии у пациентов нейрореанимации имеет специфику, поскольку необходимо поддерживать артериальное давление в узком терапевтическом диапазоне.
- Высокое артериальное давление сопряжено с риском внутричерепных кровоизлияний, разрывом аневризм сосудов головного мозга и развитием отека легких
- Слишком быстрое или избыточное снижение артериального давления может приводить к усугублению ишемии головного мозга, расширению имеющегося очага повреждения и/или формированию новых очагов ишемического повреждения.
- Влияние АД на внутричерепное давление и церебральный кровоток зависит от состояния ауторегуляции тонуса сосудов головного мозга.

## **Целевые значения АД при проведении гипотензивной терапии**

- При выборе целевого уровня АД необходимо комплексно оценивать состояние пациента: риск внутричерепного кровоизлияния, состояние ауторегуляции мозгового кровотока, состояние сердечно-сосудистой системы и использовать данные анамнеза.

### **Антигипертензивные препараты в нейрореанимации**

Основные группы гипотензивных препаратов, используемых в нейрореанимации, представлены ниже.

**Нитраты** Использование препаратов на основе нитратов у пациентов с повреждением головного мозга очень ограничено, что связано с дилатацией вен головного мозга и усугублением внутричерепной гипертензии.

#### **Блокаторы кальциевых каналов:**

Для в/в инфузии в России доступны два препарата из этой группы: нифедипин (адалат) и нимодипин (нимотоп).

**Адалат** представляет собой раствор нифедипина в концентрации 100 мкг/мл, вводится в виде продленной инфузии со скоростью 6,3–12,5 мл/ч (что соответствует 0,63–12,5 мкг/ч). Максимальная суточная доза 300 мл (30 мг нифедипина).

**Нимодипин** (Нимотоп) — представляет собой селективный блокатор кальциевых каналов, действующий на сосуды головного мозга. Нимотоп разрабатывался и позиционировался на рынке как препарат для лечения вазоспазма у пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения. Формально, в силу преимущественного действия на церебральные сосуды, данный препарат не относится к классу гипотензивных. Вместе с тем эффективность нимотопа в лечении церебрального вазоспазма в клинических условиях не доказана. Однако практический опыт показывает, что на фоне инфузии нимотопа отмечается значимое снижение АД, что позволяет рекомендовать данный препарат для лечения артериальной гипертензии, особенно у пациентов с САК и риском развития

вазоспазма. Скорость инфузии нимотопа подбирается по уровню АД в пределах 0,5–2 мг/ч.

При стойкой артериальной гипертензии осуществляется переход на пероральные формы блокаторов кальциевых каналов. В этих случаях следует отдать предпочтение препаратам пролонгированного действия: амлодипин (нормодипин, амлотоп, норваск и др.)

### ***Бетаблокаторы***

При сочетании артериальной гипертензии с тахикардией целесообразно назначение бета-адреноблокаторов. На сегодняшний день для внутривенного введения доступны препараты метопролола (беталок) и эсмолола (бревиблок).

**Беталок** целесообразно использовать при необходимости быстрого снижения ЧСС и в меньшей степени артериального давления. Для этого вводится 5–10 мг препарата внутривенно медленно. При необходимости в последующем можно назначить пероральные формы препарата.

**Бревиблок** является бетаблокатором ультракороткого действия. Назначается в виде инфузии при необходимости контролируемого управления ЧСС и АД. Назначается нагрузочная доза 500 мкг/кг/мин с последующим титрованием дозы в пределах 150–300 мкг/кг/мин.

### ***Препараты центрального действия***

**Клонидин** (клофелин) – это антигипертензивное средство центрального действия. Механизм действия обусловлен стимуляцией постсинаптических  $\alpha_2$ -адренорецепторов сосудодвигательного центра продолговатого мозга, что уменьшает поток симпатической импульсации к сосудам и сердцу. В настоящее время не рекомендован для рутинного использования в качестве гипотензивного препарата. Однако в ряде случаев может быть использован при необходимости быстрого снижения АД и неэффективности препаратов других групп. Вводят 100 мкг (1мл) раствора внутривенно медленно.

При стойкой артериальной гипертензии может быть назначен пероральный препарат центрального действия моксонидин (физиотенз) в дозе 200–800 мкг/сут, разделенной на два приема.

**Урапидил (Эбрантил)** — представляет собой препарат смешанного (центрального и периферического) действия. Центральный эффект урапидила обусловлен стимуляцией серотониновых рецепторов, что приводит к снижению симпатического тонуса. Периферический эффект обусловлен блокадой альфа1-адренорецепторов, приводящей к вазодилатации и снижению сосудистого сопротивления. Препарат продемонстрировал высокую эффективность и безопасность при проведении гипотензивной терапии у нейроанестезированных пациентов. Обычно используется схема дозирования 25-25-50 мг. В/в медленно вводится 25 мг препарата. При отсутствии эффекта через минуты повторяется доза 25 мг. При отсутствии или недостаточном эффекте через 2 минуты вводится дополнительно 50 мг. При необходимости назначается внутривенная инфузия 5–40 мг/ч. Схема дозирования препарата представлена на схеме ниже.

### ***Ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов АТ***

Назначаются преимущественно в качестве плановой терапии у пациентов с преморбидной гипертонической болезнью в виде монотерапии или в сочетании с другими гипотензивными препаратами (бетаблокаторы, диуретики и др.), согласно рекомендациям по лечению гипертонической болезни.

## V-10 Влияние вазоактивных средств на мозговой кровоток

**Кратко:** Действие вазоактивных препаратов на тонус мозговых сосудов при пероральном и внутривенном применении незначительно. Мозговой кровоток в большей степени зависит от системного артериального давления. Применение селективного интраартериального введения вазоактивных препаратов приводит к изменению тонуса мозговых сосудов и локального кровотока. Но в настоящее время эти методики находятся в стадии разработки и накопления клинического и экспериментального опыта.

**Подробно:** Задача выживания организма требует сохранения эффективной работы мозга в критических ситуациях. В ходе эволюции закреплены механизмы обеспечения адекватного мозгового кровотока (МК) как при повышении, так и при снижении артериального давления. Описанию механизмов ауторегуляции МК посвящена IV часть этой книги. Ауторегуляция МК *доминирует* над любыми фармакологическими попытками констрикции или дилатации церебральных сосудов при условии сохранности ГЭБ. Поэтому основное влияние на МК имеет управление *системным* артериальным давлением (АД), в том числе и фармакологическое. МК реализуется за счет церебрального перфузионного давления (ЦПД). Церебрально-перфузионное давление является физиологической величиной, определяющей объемный мозговой кровоток. ЦПД напрямую зависит от АД. ЦПД посвящена глава II-5.

### **Системные вазодилататоры и мозговой кровоток**

Попытки системного применения препаратов группы нитратов или блокаторов кальциевых каналов (нимодипин) для лечения церебрального вазоспазма не смогли продемонстрировать достоверных результатов. Это связано с тем, что первичным эффектом оказывается снижение системного АД. В результате снижается ЦПД, а небольшое снижение сопротивления церебральных сосудов не приводит к увеличению МК и перфузии мозга.

**Интраартериальное и локальное введение вазодилататоров** для лечения локального вазоспазма остается предметом научных поисков и обсуждений. На разных исторических этапах использовались разные методики. Нитропруссид натрия вводился внутриа­ртериально, субарахноидально и интравентрикулярно [2–4]. В ряде работ представлены данные о внутриа­ртериальном введении папаверина [5–7]. Сегодня предпочтительным фармакологическим классом для вазодилатации при внутриа­ртериальном введении являются блокаторы кальциевых каналов, включая верапамил, нифедипин и нимодипин [8–12]. В ряде публикаций последних лет [12–15] активно обсуждается эффективность эндо­артериального использования антагонистов кальция у пациентов с субарахноидальным кровоизлиянием при развитии церебрального вазоспазма. Наиболее часто упоминается непрерывная эндо­артериальная инфузия нимодипина для обеспечения длительной вазодилататорной терапии. При этом во всех работах упоминается о побочных эффектах, включая системную гипотензию, необходимость использования вазопрессоров, инфекционных осложнениях и повышении внутричерепного давления. Наиболее частыми осложнениями являются артериальная гипотензия и внутричерепная гипертензия [11; 12]. Достаточной доказательной базы для включения внутриа­ртериального введения вазодилататоров для лечения церебрального вазоспазма пока нет.

**Введение нитратов и антагонистов кальция в артерии мозга создает риск развития внутричерепной гипертензии**

### **Катехоламиновые агонисты и антагонисты**

Агонисты и антагонисты, действующие через катехоламиновые рецепторы ( $\alpha 1$ ,  $\alpha 2$ ,  $\beta 1$ ,  $\beta 2$  и дофамин) широко используются в клинике. Эффекты этих препаратов на мозговой кровоток зави-

сят от базального уровня АД, величины изменений АД, вызванных лекарством, состояния ауторегуляции МК и проницаемости ГЭБ. Повышение системного АД увеличивает МК, если системное артериальное давление выходит за пределы границ плато ауторегуляции на кривой Лассена. Но пока системное АД находится в пределах диапазона ауторегуляции (АД<sub>ср</sub> 50–150 mmHg), повышение АД не оказывает значительного влияния на МК. Ауторегуляторный ответ на повышение АД<sub>ср</sub> влечет за собой сужение сосудов головного мозга для поддержания постоянного МК. (Каскад вазоконстрикции глава IV-7) Когда ауторегуляция нарушается, МК будет изменяться в прямой зависимости от артериального давления (глава II-5).

Информация в таблице суммирует данные, полученные в результате исследований влияния инотропов и вазопрессоров на МК.

Агонист	Мозговой кровоток	Метаболизм мозга
<b>Изолированного действия</b>		
α1	0/–	0
α2	–	–
β	+	+
β (ГЭБ нарушен)	+++	+++
Допамин	++	0
Допамин (большие дозы)	–	0
Фенолдопам	–	0
<b>Смешанного действия</b>		
Норадреналин	0/–	0/+
Норадреналин (ГЭБ нарушен)	+	+
Адреналин	+	+
Адреналин (ГЭБ нарушен)	+++	+++

ГЭБ – гемато-энцефалический барьер; + увеличение; – снижение;

Современные данные исследований на людях и приматах говорят, что α1-агонисты (фенилэфрин, норадреналин) не снижают МК. Интракаротидные инфузии норадреналина в дозах, которые значительно увеличивают АД<sub>ср</sub>, не приводят к изменению МК. Введение фенилэфрина пациентам, перенесшим сердечно-легочное



шунтирование, не снижает МК [16]. Норадреналин может увеличивать МК, когда АДср выходит за пределы области ауторегуляции (АДср > 150 mmHg) или если ауторегуляция МК нарушена. Увеличение МК на фоне введения норадреналина может быть при повышении проницаемости ГЭБ. Препараты  $\beta$ -адреномиметиков (норадреналин) повышают метаболизм мозга [17] с сопутствующим увеличением МК. МК увеличивается, когда эти препараты проникают в мозг через нарушенный ГЭБ. Традиционная точка зрения о том, что МК может поддерживаться путем введения  $\alpha$ 1-агонистов без какого-либо неблагоприятного воздействия на оксигенацию головного мозга, была поставлена под сомнение [18–20].

**Фенилэфрин.** При исследовании на здоровых добровольцах, когда «провоцировали» повышение метаболизма мозга, приводившее к увеличению МК, введение фенилэфрина *не приводило* к вазоконстрикции. МК не снижался. Таким образом, мозговой кровоток преимущественно отвечал на увеличение метаболических потребностей мозга, «игнорируя» вазоконстрикторное действие фенилэфрина. Данные исследования проводились у добровольцев с сохранным ГЭБ. Маловероятно, что  $\alpha$ 1-агонисты могут снижать перфузию в поврежденном мозге. Например, у пациентов с ЧМТ введение фенилэфрина увеличивало ЦПД и не уменьшало регионарный МК [21]. В ответ на болюсные дозы фенилэфрина могут происходить кратковременные изменения в МК и ScO<sub>2</sub> (от 2 до 5 минут). При непрерывной инфузии  $\alpha$ 1-агонисты оказывают небольшое прямое влияние на МК и оксигенацию головного мозга у людей [22].

Таким образом, поддержание ЦПД с помощью вазопрессоров не оказывает неблагоприятного воздействия на кровоток и оксигенацию головного мозга и  $\alpha$ 1-агонисты могут быть препаратами выбора, если задачей терапии является повышение АДср в условиях нормоволемии.

**$\alpha$ 2-агонисты** оказывают как обезболивающее, так и седативное действие. Этот класс препаратов включает дексмететомидин и клонидин, причем последний является значительно менее специ-

фичным и менее сильным  $\alpha_2$ -агонистом. Два исследования на добровольцах подтвердили способность дексмететомидина уменьшать МК [26; 27]. Дексмететомидин в зависимости от дозы уменьшал ЛСК в СМА, при этом максимальное снижение составляло приблизительно 25% [26]. Дексмететомидин (1 мкг/кг нагрузочной дозы и инфузия в дозе 0,2 или 0,6 мкг/кг/час) уменьшал МК приблизительно на 30% у здоровых добровольцев [27]. В этих исследованиях метаболизм мозга (cerebral metabolic rate CMR) не измерялся. Неясно, было ли снижение МК вызвано прямой вазоконстрикторной активностью дексмететомидина или подавлением CMR с соответствующим снижением МК. В недавнем исследовании дексмететомидина, во время которого у здоровых добровольцев измеряли ЛСК в СМА и CMR, дексмететомидин снижал ЛСК в СМА параллельно со снижением CMR [28]. Эффекты дексмететомидина на МК в основном связаны с его способностью снижать метаболизм мозга (CMR). Снижение артериального давления на фоне дексмететомидина заслуживает тщательного рассмотрения, если он используется у пациентов, критически зависимых от перфузионного давления. К этой группе относятся пациенты с церебро-васкулярной патологией: стенозами внутренних сонных артерий, пациенты с САК, нарушениями мозгового кровообращения.

**$\beta$ -агонисты.** Агонисты  $\beta$ -рецептора в малых дозах оказывают слабое прямое влияние на сосудистую сеть головного мозга. В больших дозах и в связи с физиологическим стрессом они могут вызывать увеличение CMR с сопутствующим увеличением МК [26].  $\beta_1$ -рецептор, вероятно, является медиатором этих эффектов. В дозах, которые не приводят к существенным изменениям АДср, интратрикаротидное введение адреналина не изменяет МК у людей без анестезии. Однако при больших дозах, приводящих к увеличению АДср, наблюдается повышение как МК, так и  $CMRO_2$  примерно на 20%. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что повышение проницаемости ГЭБ усиливает действие  $\beta$ -агонистов [27]. Интратрикаротидное введение норадреналина не влияет на МК и CMR при сохранном ГЭБ, но увеличивает МК и CMR, когда в эксперименте

проницаемость ГЭБ увеличивается с помощью гипертонических растворов. Адреналин вызывал повышение  $CMRO_2$  только при повышении проницаемости ГЭБ [27]. Таким образом,  $\beta$ -агонисты будут увеличивать МК и  $CMR$ , когда ГЭБ поврежден [26; 27]. Тем не менее, когда адреналин вводили в дозах, которые не приводили к значительному увеличению АДср, происходило увеличение МК и  $CMR$  [28]. Следовательно, повреждение ГЭБ приводит к  $\beta$ -опосредованному увеличению МК и  $CMR$ , но не является абсолютно необходимым условием. На фоне поврежденного ГЭБ адреналин напрямую действует на  $\beta$ -рецепторы сосудов головного мозга и усиливает метаболизм.

**$\beta$ -адреноблокаторы** либо уменьшают, либо не оказывают влияния на МК и  $CMR$ . В двух исследованиях на добровольцах пропранолол 5 мг внутривенно [29] и лабеталол 0,75 мг/кг внутривенно [30] не влиял на МК и линейную скорость мозгового кровотока (ЛСК), соответственно. Умеренное снижение МК происходило после введения лабеталола пациентам, перенесшим краниотомию, которым препарат вводили для купирования артериальной гипертензии во время выхода из наркоза. Эсмолол укорачивает судороги, вызванные электросудорожной терапией (ЭСТ), что говорит о том, что эсмолол проходит через ГЭБ. Исходный уровень катехоламинов во время введения  $\beta$ -блокатора и состояние ГЭБ могут влиять на действие этих препаратов. Бета-адреноблокаторы не оказывают прямого неблагоприятного воздействия на пациентов с внутричерепными патологическими процессами. Побочные эффекты в виде снижения МК могут проявляться только при снижении ЦПД.

**Допамин** усиливает функцию нормальной сердечно-сосудистой системы, когда увеличение АДср желательно в качестве дополнения к лечению очаговой церебральной ишемии, особенно в условиях вазоспазма. Тем не менее, его влияние на МК и  $CMR$  до конца не исследовано. Основным эффектом допамина на нормальную сосудистую сеть головного мозга при введении в малых дозах, вероятно, является легкое расширение сосудов с минимальным изменением  $CMR$  [31]. Вероятно данный эффект связан с увеличением метаболизма головного мозга и опосредованным увеличением МК. Вместе с тем кровоток в коре не меняется [32]. Вазо-

констрикция мозговых сосудов не наблюдается, даже когда дофамин вводят в дозах до 100 мкг/кг/мин. В том же исследовании добутамин увеличивал МК и СМР на 20% и 30% соответственно [31].

**Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента и антагонисты рецептора ангиотензина.** Как ингибиторы АПФ, так и антагонисты рецепторов ангиотензина (АРА) обычно используются для лечения гипертензии. В хирургических условиях и в отделении интенсивной терапии эти препараты вводятся для снижения артериального давления. Ингибиторы АПФ и АРА снижают артериальное давление при наличии гипертензии. Однако они не влияют на МК и ауторегуляцию мозгового кровотока [33]. У пациентов с острым инсультом ингибиторы АПФ и АРА снижают артериальное давление, но не оказывают влияния на МК [34–36]. По-видимому, эти препараты не снижали МК поскольку АД уменьшилось незначительно.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

---

1. **Akopov SE, Simonian NA:** 1. Akopov SE, Simonian NA: Comparison of isradipine and enalapril effects on regional carotid circulation in patients with hypertension with unilateral internal carotid artery stenosis, *J Cardiovasc Pharmacol* 30(5):562-570, 1997.
2. **Hirsh LF.** Intra-arterial nitroprusside treatment of acute experimental vasospasm. *Stroke*. 1980 Nov-Dec;11(6):601-5.
3. **Pachl J, Haninec P, Tencer T, Mizner P, Houst'ava L, Tomás R, Waldauf P.** The effect of subarachnoid sodium nitroprusside on the prevention of vasospasm in subarachnoid haemorrhage. *Acta Neurochir Suppl.* 2005;95:141-5. PubMed PMID: 16463839. DOI: 10.1007/3-211-32318-x\_31
4. **Agrawal A, Patir R, Kato Y, Chopra S, Sano H, Kanno T.** Role of intraventricular sodium nitroprusside in vasospasm secondary to aneurysmal subarachnoid haemorrhage: a 5-year prospective study with review of the literature. *Minim Invasive Neurosurg.* 2009 Feb; 52(1):5-8. Epub 2009 Feb 26. PMID: 19247898 DOI: 10.1055/s-0028-1085454
5. **McGuinness B, Gandhi D.** Endovascular management of cerebral vasospasm. *Neurosurg Clin North Am.* 2010;21:281-290.
6. **Pierot L, Aggour M, Moret J.** Vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: recent advances in endovascular management. *Curr Opin Crit Care.* 2010;16:110-116.
7. **Stiefel MF, Spiotta AM, Udoetuk JD, et al.** Intraarterial papaverine used to treat cerebral vasospasm reduces brain oxygen. *Neurocrit Care.* 2006; 4:113-118.

- 8. Jabbarli R, Pierscianek D, Rölz R, Darkwah Oppong M, Kaier K, Shah M, Taschner C, Mönninghoff C, Urbach H, Beck J, Sure U, Forsting M.** Endovascular treatment of cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage: More is more. *Neurology*. 2019 Jul 30;93(5):e458-e466. doi: 10.1212/WNL.0000000000007862. Epub 2019 Jul 5. PubMed PMID: 31278116.
- 9. Venkatraman A, Khawaja AM, Gupta S, Hardas S, Deveikis JP, Harrigan MR, Kumar G.** Intra-arterial vasodilators for vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a meta-analysis. *J Neurointerv Surg*. 2018 Apr;10(4):380-387. doi: 10.1136/neurintsurg-2017-013128. Epub 2017 Jun 29. PubMed PMID: 28663521.
- 10. Li K, Barras CD, Chandra RV, Kok HK, Maingard JT, Carter NS, Russell JH, Lai L, Brooks M, Asadi H.** A Review of the Management of Cerebral Vasospasm After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *World Neurosurg*. 2019 Jun;126:513-527. doi: 10.1016/j.wneu.2019.03.083. Epub 2019 Mar 18. Review. PubMed PMID: 30898740.
- 11. Adami D, Berkefeld J, Platz J, Konczalla J, Pfeilschifter W, Weidauer S, Wagner M.** Complication Rate of Intraarterial Treatment of Severe Cerebral Vasospasm After Subarachnoid Hemorrhage With Nimodipine and Percutaneous Transluminal Balloon Angioplasty: Worth the Risk? *J Neuroradiol*. 2019 Feb;46(1):15-24. doi: 10.1016/j.neurad.2018.04.001. Epub 2018 PMID: 29733918
- 12. Kieninger M, Flessa J, Lindenberg N, et al.** Side effects of long-term continuous intra-arterial nimodipine infusion in patients with severe refractory cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care*. 2018;28:65-76.
- 13. Kieninger M, Gruber M, Knott I, Dettmer K, Oefner PJ, Bele S, Wendl C, Tuemmler S, Graf B, Eissnert C.** Incidence of Arterial Hypotension in Patients Receiving Peroral or Continuous Intra-arterial Nimodipine After Aneurysmal or Perimesencephalic Subarachnoid Hemorrhage. *Neurocrit Care*. 2019 Aug;31(1):32-39. doi: 10.1007/s12028-019-00676-w. PubMed PMID: 30725331.
- 14. Kieninger M, Flessa J, Lindenberg N, Bele S, Redel A, Schneiker A, Schuierer G, Wendl C, Graf B, Silbereisen V.** Side Effects of Long-Term Continuous Intra-arterial Nimodipine Infusion in Patients with Severe Refractory Cerebral Vasospasm after Subarachnoid Hemorrhage. *Neurocrit Care*. 2018 Feb;28(1):65-76. doi: 10.1007/s12028-017-0428-1. PubMed PMID: 28685393.
- 15. Bele S, Proescholdt MA, Hochreiter A, Schuierer G, Scheitzach J, Wendl C, Kieninger M, Schneiker A, Bründl E, Schödel P, Schebesch KM, Brawanski A.** Continuous intra-arterial nimodipine infusion in patients with severe refractory cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a feasibility study and outcome results. *Acta Neurochir (Wien)*. 2015 Dec;157(12):2041-50. doi: 10.1007/s00701-015-2597-z. Epub 2015 Oct 6. PubMed PMID: 26439105.
- 16. Rogers AT, Stump DA, Gravlee GP, et al:** Response of cerebral blood flow to phenylephrine infusion during hypothermic cardiopulmonary bypass: influence of PaCO<sub>2</sub> management, *Anesthesiology* 69(4):547-551, 1988.
- 17. Nemoto EM, Klementavicius R, Melick JA, Yonas H:** Norepinephrine activation of basal cerebral metabolic rate for oxygen (CMRO<sub>2</sub>) during hypothermia in rats, *Anesth Analg* 83(6): 1262-1267, 1996.
- 18. Meng L, Tran NP, Alexander BS, et al:** The impact of phenylephrine, ephedrine, and increased preload on third-generation Vigileo-FloTrac and esophageal doppler cardiac output measurements, *Anesth Analg* 113(4):751-757, 2011.
- 19. Meng L, Cannesson M, Alexander BS, et al:** Effect of phenylephrine and ephedrine bolus treatment on cerebral oxygenation in anaesthetized patients, *Br J Anaesth* 107(2):209-217, 2011.

- 20. Nissen P, Brassard P, Jorgensen TB, Secher NH:** Phenylephrine but not ephedrine reduces frontal lobe oxygenation following anesthesia-induced hypotension, *Neurocrit Care* 12(1):17-23, 2010.
- 21. Joseph M, Ziadi S, Nates J, et al:** Increases in cardiac output can reverse flow deficits from vasospasm independent of blood pressure: a study using xenon computed tomographic measurement of cerebral blood flow, *Neurosurgery* 53(5):1044-1051, 2003; discussion 1051-1052.
- 22. Drummond JC:** Cerebral blood flow and the alpha-1 agonist bogomeryn, *Anesth Analg* 114(2):478-479, 2012; author reply 479.
- 23. Zornow MH, Maze M, Dyck JB, Shafer SL:** Dexmedetomidine decreases cerebral blood flow velocity in humans, *J Cereb Blood Flow Metab* 13(2):350-353, 1993.
- 24. Prielipp RC, Wall MH, Tobin JR, et al:** Dexmedetomidine-induced sedation in volunteers decreases regional and global cerebral blood flow, *Anesth Analg* 95(4):1052-1059, 2002; table of contents.
- 25. Drummond JC, Dao AV, Roth DM, et al:** Effect of dexmedetomidine on cerebral blood flow velocity, cerebral metabolic rate, and carbon dioxide response in normal humans, *Anesthesiology* 108(2):225-232, 2008.
- 26. Bryan RM Jr:** Cerebral blood flow and energy metabolism during stress, *Am J Physiol* 259(2 Pt 2):H269-280, 1990.
- 27. Artru AA, Nugent M, Michenfelder JD:** Anesthetics affect the cerebral metabolic response to circulatory catecholamines, *J Neurochem* 36(6):1941-1946, 1981.
- 28. King BD, Sokoloff L, Wechsler RL:** The effects of l-epinephrine and l-norepinephrine upon cerebral circulation and metabolism in man, *J Clin Invest* 31(3):273-279, 1952.
- 29. Madsen PL, Vorstrup S, Schmidt JF, Paulson OB:** Effect of acute and prolonged treatment with propranolol on cerebral blood flow and cerebral oxygen metabolism in healthy volunteers, *Eur J Clin Pharmacol* 39(3):295-297, 1990.
- 30. Schroeder T, Schierbeck J, Howardy P, et al:** Effect of labetalol on cerebral blood flow and middle cerebral arterial flow velocity in healthy volunteers, *Neurol Res* 13(1):10-12, 1991.
- 31. Bandres J, Yao L, Nemoto EM, et al:** Effects of dobutamine and dopamine on whole brain blood flow and metabolism in unanesthetized monkeys, *J Neurosurg Anesthesiol* 4(4):250-256, 1992.
- 32. Townsend JB, Ziedonis DM, Bryan RM, et al:** Choroid plexus blood flow: evidence for dopaminergic influence, *Brain Res* 290(1):165-169, 1984.
- 33. Estrup TM, Paulson OB, Strandgaard S:** No effect of angiotensin II AT(2)-receptor antagonist PD 123319 on cerebral blood flow autoregulation, *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2(3):188-192, 2001.
- 34. Nazir FS, Overell JR, Bolster A, et al:** Effect of perindopril on cerebral and renal perfusion on normotensives in mild early ischaemic stroke: a randomized controlled trial, *Cerebrovasc Dis* 19(2):77-83, 2005.
- 35. Sare GM, Gray LJ, Bath PM:** Effect of antihypertensive agents on cerebral blood flow and flow velocity in acute ischaemic stroke: systematic review of controlled studies, *J Hypertens* 26(6):1058-1064, 2008.
- 36. Wright JW, Harding JW:** Brain renin-angiotensin—a new look at an old system, *Prog Neurobiol* 95(1):49-67, 2011.

## V-11 Осмотерапия отека мозга

**Кратко:** Для лечения отека мозга и снижения ВЧД используется осмотерапия. Осмотерапия – терапия с использованием гиперосмолярных растворов, к которым относятся раствор осмотического диуретика – маннитола и растворы гипертонического хлорида натрия. Осмотически-активные препараты вводятся внутривенно. Эффективность осмотерапии зависит от состояния гемато-энцефалического барьера, исходной осмолярности крови и осмолярности используемого раствора.

**Подробно:** В главе I-10 нами рассмотрены свойства и физиология гемато-энцефалического барьера (ГЭБ). При сохранном ГЭБ вода перемещается по градиенту осмолярности. Этот феномен лежит как в основе осмотического отека мозга, описанного в главе I-11, так и в основе противоотечного действия осмотерапии. Формирование осмотического градиента между плазмой крови и интерстициальным пространством ведёт к перемещению воды в сторону большей осмотической концентрации. В норме ГЭБ непроницаем не только для коллоидов, но и для кристаллоидов, и эта особенность мозговых капилляров обеспечивает противоотечное действие гипертонического раствора хлорида натрия. Внутривенное введение гипертонического раствора формирует градиент концентрации и вода перемещается из мозга в сосудистое русло. Противоотечное действие сохраняется до тех пор, пока осмотические концентрации по обе стороны стенки мозгового капилляра не выравниваются.

При использовании маннитола рассматривают три фазы действия препарата. В первой фазе маннитол вместе с противоотечным действием работает как плазмозекспандер, в результате увеличивается ОЦК, что может отражаться на гемодинамике. Повышается венозный возврат, сердечный выброс и артериальное давление. Данный гемодинамический эффект маннитола приводит к кратковременному повышению объемного мозгового кровотока (СВФ) и снижению вязкости крови. Возникает ауторегуляторный ответ церебральных артериол в виде вазокострикции, что приводит к



снижению кровенаполнения мозга (CBV) и ВЧД. Этот быстрый эффект маннитола «на игле» может регистрироваться с момента начала инфузии маннитола. Во второй фазе усиливается диурез и вследствие этого может уменьшиться ОЦК, и в результате снижается венозный возврат, сердечный выброс и артериальное давление. При использовании маннитола, не следует допускать развития артериальной гипотонии и гиповолемии, поскольку они нивелирует эффект маннитола и увеличивают риск гипоперфузии головного мозга. В третьей фазе после усиленного диуреза на фоне применения маннитола повышается концентрация натрия в плазме крови и снижается ОЦК.

Исходя из побочных волевических и гемодинамических эффектов маннитола, многие клиницисты предпочитают использовать гипертонические растворы хлорида натрия.

1. В нашей клинике в качестве осмотической терапии используются: 15% раствор маннитола, 3% и 10% растворы гипертонического хлорида натрия.

Эффективность гиперосмолярных растворов при коррекции ВЧД зависит от ряда факторов: исходного уровня натрия в плазме, уровня волемии, состояния ауторегуляции и осмолярности используемого раствора.

Осмолярность 15% раствора маннитола составляет – 825 мосм/л; 3% и 10% растворов хлорида натрия – 2567 и 3420 мосм/л, соответственно.

Выбор того или иного гиперосмолярного раствора делается с учетом клинической ситуации и на усмотрение лечащего врача.

2. Показания к осмотерапии:

- Отек головного мозга на основании клинико-неврологической оценки и данных нейровизуализации (КТ или МРТ)
- Внутричерепная гипертензия (значение ВЧД выше 20 mmHg)
- Гипонатриемия  $\leq 135$  ммоль/л (сопровождающаяся неврологической симптоматикой).



### 3. Противопоказания к осмотерапии:

- Гипернатриемия  $> 160$  ммоль/л и осмолярность плазмы выше 320 мосмоль/л
- Осмолярная разница (osmolar gap)  $> 20$  мосмоль/л

### 4. Путь и скорость введения растворов:

- Инфузию 15% раствора маннитола и 3% гипертонического хлорида натрия можно проводить в периферическую и центральную вену.
- Инфузию 10% раствора хлорида натрия следует проводить только в центральную вену
- Инфузия всех гиперосмолярных растворов для коррекции ВЧГ проводится в течение 10–15 минут.

### 5. Дозировка гиперосмолярных растворов:

- Доза маннитола 0,25–1,5 г/кг
- Доза гипертонического хлорида натрия для 3% раствора составляет 4 мл/кг, для 10% – 1–2,5 мл/кг. Доза подбирается по целевому уровню натрия в плазме крови в пределах от 140 до 160 ммоль/л.

### 6. При использовании гиперосмолярных растворов следует помнить:

- Длительное использование маннитола повышает риск водно-электролитных нарушений, гиповолемии и повреждения почек (канальцевый некроз)
- Длительное использование гипертонического раствора хлорида натрия у пациентов с сопутствующей патологией сердечно-сосудистой системы (ИБС, сердечно-сосудистая недостаточность, артериальная гипертензия, ХПН и др.) может приводить к гипervолемии, отеку легких, декомпенсации сердечно-сосудистой недостаточности
- Следует контролировать гемодинамику, волевический статус, темп диуреза и регулярно проводить контроль уровня натрия крови и осмолярности плазмы крови.

## V-12 Респираторная поддержка и протекция дыхательных путей у пациентов в нейрохирургической реанимации

### Взаимная зависимость ЦНС и респираторной системы

Формирование дыхательной недостаточности при повреждении мозга следует рассматривать как полиорганную недостаточность [1; 2; 3; 4]. На рисунке V-12(1) представлена схема формирования порочного круга.

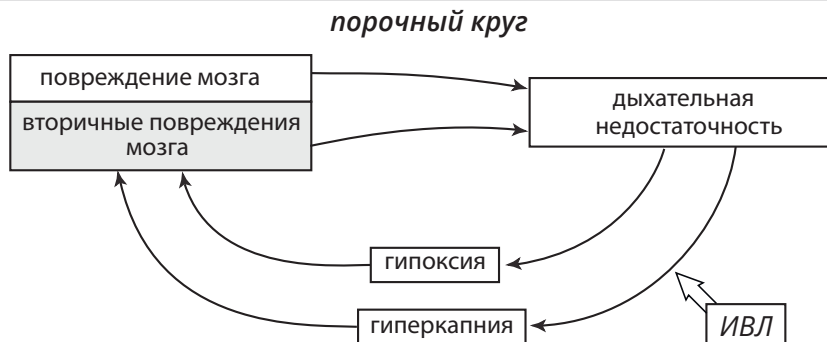


Рис. V-12 (1)

При повреждении мозга могут возникать: нарушение функции глотания, аспирация из ротоглотки в трахею и бронхи, нарушение проходимости дыхательных путей, нарушение функции дыхательного центра (частота, ритм, глубина дыхания), пневмонии (аспирационные, ИВЛ-ассоциированные, инсульт-ассоциированные, ЧМТ-ассоциированные), ОРДС, нейрогенный отек легких. В результате возникает дыхательная недостаточность, которая приводит к вторичным повреждениям мозга. Основные механизмы вторичного повреждения – это гипоксия и углубление ишемии и/или гиперемия мозга и рост ВЧД при гиперкапнии.

Пневмония – это не только причина дыхательной недостаточности, но и источник вторичных инфекционно-септических

осложнений, то есть дополнительный фактор вторичного повреждения мозга за счет гипертермии, выделения медиаторов воспаления и бактериальных токсинов.

Гипокапния при гипервентиляции приводит к углублению ишемии и вторичным нарушениям мозгового кровообращения.

### **Нейрогенные нарушения глотания (нейрогенная дисфагия)**

При лечении пациентов с поврежденным мозгом, в ряде случаев нужно рассматривать обеспечение проходимости дыхательных путей и защиту от аспирации **отдельно** от потребности и особенностей ИВЛ. Это связано с тем, что при тяжелом поражении ЦНС нередко наблюдается нейрогенная дисфагия [5]. Нейрогенная дисфагия может существовать независимо от способности дышать самостоятельно. Часть пациентов с поражением ЦНС трахеостомированы и являются хроническими канюленосителями, при этом дышат самостоятельно и не зависят от ИВЛ. Существуют несколько вариантов нейрогенной дисфагии. Разделение построено на уровне прерывания сигнала от моторной зоны коры до уровня мышц, реализующих акт глотания. Поражение глотательного центра на уровне продолговатого мозга называют «бульбарными нарушениями». Полное выключение глотательного центра в стволе мозга – это «бульбарный паралич». Двустороннее повреждение моторной коры или проводящих путей, ведущих к глотательному центру в стволе, называют «псевдобульбарный синдром». Основное клиническое отличие между бульбарным и псевдобульбарным типом нарушений в том, что при бульбарном поражении рефлексы со слизистой оболочки угнетены или выпадают, а при псевдобульбарном рефлексы сохранены или повышены. Кроме выпадения моторной функции при наиболее тяжелых формах дисфагии наблюдается нарушение чувствительности слизистой оболочки ротоглотки. Выделяют ещё варианты дисфагии, связанные с поражением периферических нервов, что наблюдается при системных демиелинизирующих заболеваниях например, рассеянный склероз и БАС. Дисфагия наблюдается и при поражениях нервно-мышечного проведения при миастении.

## Выявление дисфагии

Золотым стандартом считается оценка глотания с помощью видеофлюороскопии [6], но этот метод неприменим приковатно для пациента, неспособного сотрудничать с врачом-исследователем. Грубые нарушения глотания выявляются при осмотре.

Для клинической оценки нарушений глотания следует оценить:

- способность больного широко открыть и закрыть рот (при дисфагии выявляется весь спектр нарушений – от тризма до вялого отвисания нижней челюсти);
- способность проглотить слюну, скапливающуюся во рту, оцениваются также объем движения щитовидного хряща и напряжение диафрагмы рта, как важное внешнее проявление полноценности акта глотания;
- полость рта и ротоглотки должна быть свободна от слюны и мокроты (при дисфагии характерно обилие секрета в ротоглотке, истечение слюны изо рта, даже через наружные носовые ходы при параличе мышц мягкого неба);
- объем движений языка, который отражает сохранность функции подъязычного нерва, иннервирующего *m. geniohyoideus* и *m. thyrohyoideus*, обеспечивающих закрытие входа в гортань надгортанником. При грубой дисфагии больной не может выдвинуть язык за линию зубов, что свидетельствует о грубых нарушениях глотания;
- реакцию больного на интубационную трубку. Отсутствие этой реакции свидетельствует о грубом нарушении чувствительности слизистой оболочки ротоглотки и входа в гортань, приводящей к нарушению глотания;
- реакцию на санацию трахеи. Отсутствие кашля на введение санационного катетера свидетельствует о снижении чувствительности слизистой оболочки трахеи.

Широко применяется оценка функции глотания с помощью гибких эндоскопов.

Для подробного исследования функции глотания существует метод фиброоптической эндоскопической оценки глотания F E E S (fiberoptic endoscopic evaluation of swallowing) [7]. У постели больного используются короткие протоколы, направленные на выявление и оценку тяжести нарушений глотания. Вариант такого протокола предложен и апробирован в НИИ нейрохирургии им Н.Н. Бурденко [8]. В этом протоколе оценивается чувствительность слизистой ротоглотки, положение надгортанника и качество глотания и выделяют 5 степеней бульбарных нарушений. Дисфагия 3–5 степени требует протекции дыхательных путей (интубация и трахеостомия).

**Таблица №1**

Варианты бульбарных нарушений

Бульбарные нарушения	Чувствительность слизистой оболочки гортаноглотки	Функция глотания	Положение надгортанника
1 степень	Частично сохранена	Сохранена	Верхнее (норма)
2 степень	Частично сохранена	Частично нарушена	Верхнее
3 степень	Отсутствует	Нарушена	Верхнее
4 степень	Отсутствует	Грубо нарушена	Среднее
5 степень	Отсутствует	Отсутствует	Нижнее (паралич надгортанника)

### **Обоснование необходимости обеспечения проходимости дыхательных путей и защиты от аспирации с позиций патофизиологии**

При повреждении ЦНС важность обеспечения проходимости дыхательных путей и защита от аспирации не вызывает сомнений [9; 10]. Это связано с тем, что любые варианты дыхательной недостаточности ухудшают исходы заболевания и результаты лечения у таких пациентов [11; 12].

Варианты патофизиологических процессов, связанных с неадекватной протекцией дыхательных путей представлены на схеме рис. V-12 (2).

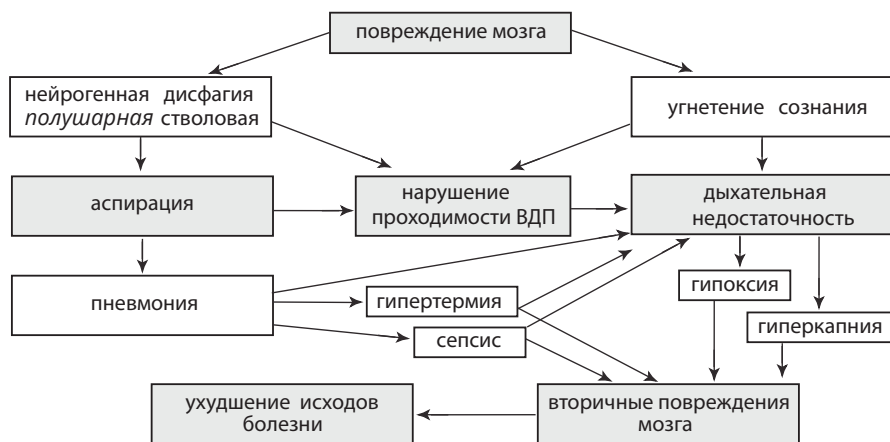


Рис. V-12 (2)

Повреждение мозга может приводить к угнетению дыхательного центра и тогда дыхательная недостаточность формируется из-за несоответствия глубины, частоты и ритма дыхания потребностям пациента. В этом случае для проведения ИВЛ необходима интубация или трахеостомия. Кроме того, при глубоком угнетении сознания возможны аспирация и/или нарушение проходимости дыхательных путей при нарушении глотания и западении языка. Двусторонние полушарные поражения мозга, так же, как и поражения ствола мозга, приводят к развитию нейрогенных нарушений глотания (нейрогенная дисфагия). Ближайшие последствия – это нарушение проходимости верхних дыхательных путей и аспирация содержимого ротоглотки в трахею. Затем развивается пневмония. В свою очередь пневмония приводит к развитию дыхательной недостаточности. Дыхательная недостаточность при развитии гипоксии и/или гиперкапнии приводит к развитию вторичных повреждений мозга. Кроме того, пневмония может приводить к развитию сепсиса и гипертермии, и то и другое – факторы вторичного повреждения мозга.

## **Показания для протекции дыхательных путей и ИВЛ у больных с повреждением мозга**

1. Угнетение сознания ШКГ < 9
2. Нарушение функции глотания (дисфагия)
3. Неспособность самостоятельно удалять (сглатывать и/или выплюнуть) содержимое ротоглотки
4. Нарушение проходимости дыхательных путей
5. Апноэ
6. Гипоксемия при самостоятельном дыхании несмотря на ингаляцию кислорода
7. Гиперкапния при самостоятельном дыхании
8. Судороги или препараты, угнетающие дыхание
9. Необходимость управления внутричерепным давлением
10. Ожидаемое неврологическое или сердечно-легочное ухудшение, требующее транспортировки или немедленного лечения (профилактическая ИВЛ).

### **Критерии выявления показаний**

Оценка уровня сознания определяется в ходе неврологического осмотра. Наиболее широко используются для бальной оценки шкалы: Шкала комы Глазго (ШКГ или GCS) и шкала RASS (Ричмондская шкала оценки ажитации и седации).

Выявление нарушений глотания устанавливается при осмотре, тестовом глотании, с помощью гибких эндоскопов, золотым стандартом считается оценка глотания с помощью видеофлюороскопии.

Неспособность самостоятельно удалять (сглатывать и/или выплюнуть) содержимое ротоглотки оценивается визуально, с помощью гибких эндоскопов и с помощью видеофлюороскопии.

Нарушение проходимости дыхательных путей проявляется визуально в виде затрудненного дыхания, дыхательных шумов, хрипа, храпа, клокотания. В виде изменения глубины дыхания, включения дополнительной дыхательной мускулатуры, испарины и признаков утомления.

Апноэ – это остановка дыхания.

Гипоксемия – признаки бледность, цианоз проявление дисфункции органов, возможно возбуждение или угнетение сознания. Инструментально – пульсоксиметрия и напряжение кислорода в крови ( $\text{PaO}_2$ ,  $\text{SaO}_2$ ). Норма  $\text{PaO}_2$  75–100mmHg;  $\text{SaO}_2$  93–100%.

Гиперкапния проявляется угнетением сознания, цианозом, тяжелая гиперкапния в сочетании с ацидозом может приводить к развитию комы. Инструментально – определяют напряжение  $\text{CO}_2$  в крови ( $\text{PaCO}_2$ ). Норма  $\text{PaCO}_2$  35–45 mmHg.

Помимо наблюдаемых судорог следует помнить о возможности формирования бессудорожного эпилептического припадка/статуса приводящего к нарушениям дыхания. Основной инструмент верификации и подбора эффективных доз противосудорожных препаратов – это электроэнцефалографическое исследование или мониторинг.

Угроза развития внутричерепной гипертензии оценивается из анамнеза, КТ головного мозга, неврологического осмотра и пупилометрии. Внутричерепное давление измеряется прямыми инвазивными методами при установке паренхиматозного или вентрикулярного датчика.

### **Методики обеспечения проходимости дыхательных путей и защита от аспирации**

В настоящее время существует ряд прекрасных рекомендаций по трудной интубации и обеспечению проходимости дыхательных путей. Основным руководством являются рекомендации ФАР, утвержденные МЗ РФ [13]. Интубацию или иное обеспечение доступа к дыхательным путям у пациента с поврежденным мозгом нужно сразу рассматривать как сложную интубацию. Это связано с тем, что 1) любая дополнительная гипоксия может приводить к вторичным повреждениям мозга; 2) в ряде клинических ситуаций придание пациенту стандартного положения для интубации с использованием валика под плечами и разгибания шеи недопустимо. Это травмы и опухоли шейного отдела позвоночника или области кранио-вертебрального перехода и/или наличие у пациента внутричерепной гипертензии. Особую группу представляют пациенты с кранио-фациальной травмой, что не редкость в зоне боевых действий,



катастроф и аварий. Следует учитывать, что введение пациента в состояние наркоза и использование миорелаксантов для интубации может представлять большую опасность для пациента с поврежденным мозгом, если возникнут сложности с интубацией.

*Крикотиреотомия* (коникотомия). У пациентов с переломами верхней и нижней челюсти, травмой языка, кровотечением в области ротоглотки и отеком гортани коникотомия является методом выбора. Наиболее простым и доступным действием является пункция перстне-щитовидной мембраны толстой иглой и инсуффляция кислорода через иглу, как первый этап помощи. Далее через иглу может быть проведен гибкий проводник (специальный или из набора для пункции сосудов) и по проводнику установлена трахеостомическая или интубационная трубка соответствующего размера. При установке трубки в трахею стому расширяют скальпелем, специальным коническим бужом, расширителем Труссо или раздвигая бранши кровоостанавливающего зажима. Использование инструментов определяется их наличием и оснащенностью места оказания помощи. Рекомендации МЗ РФ предписывают оснащать места интубации и укладки для интубации наборами для коникотомии [13]. Существует метод хирургической коникотомии, когда выполняется рассечение кожи и перстне-щитовидной мембраны скальпелем с установкой трубки по бужу. Если у бужа есть внутренний канал, по каналу можно удалить секрет из трахеи и затем инсуффлировать кислород. В качестве бужа для заведения трубки в трахею может быть использован санационный катетер. Для коникотомии у пациентов с поврежденным мозгом, если возможно, предпочтительно использовать трубку с манжеткой для защиты от аспирации. В тех случаях, когда пациенту противопоказана укладка с валиком под плечами, коникотомия выполняется без валика.

Коникотомию следует использовать как метод экстренной помощи и не дольше суток. Для дальнейшего обеспечения респираторной поддержки выполняют трахеостомию.

Интубация с гибким эндоскопом показана в тех ситуациях, когда пациенту нельзя придать стандартное положение с валиком под плечами и разгибанием шеи.

*Интубацию с гибким эндоскопом* следует выполнять на спонтанном дыхании. Если пациент доступен контакту и адекватен, ему объясняют предстоящую процедуру, если нет, используются седативные препараты, не выключающие спонтанного дыхания. Слизистую оболочку ротоглотки и входа в гортань обезболивают инстилляцией водного раствора анестетика (наиболее часто это лидокаин). Спиртовые растворы не рекомендованы, т.к. они могут спровоцировать кашель, негативные реакции и ларингоспазм. Интубационная трубка заранее надевается на эндоскоп и удерживается у рукоятки прибора до введения эндоскопа в трахею. Во избежание зкусывания прибора и трубки используется загубник. В некоторых случаях для улучшения обзора, ассистент врача, выполняющего интубацию, выводит нижнюю челюсть или использует шпатель, приподнимая язык. Если в силу любых причин мышечный тонус пациента снижен, челюсть и язык западают, то без выведения челюсти и языка интубация по эндоскопу невозможна.

### **Трахеостомия**

В лечении респираторных проблем у пациентов с повреждением мозга трахеостомия играет значительную роль: при проведении длительной ИВЛ, в ходе перевода на самостоятельное дыхание и при реабилитации пациентов с дисфагией.

Показания для трахеостомии в нейрохирургической клинике те же, что и показания для интубации:

1. Обеспечение проходимости дыхательных путей
2. Защита от аспирации
3. Длительная ИВЛ

Противопоказания для трахеостомии:

- наличие гнойно-септических процессов в области наложения трахеостомы;
- возраст пациентов до 1,5 лет (относительное).

Выбор между интубацией и трахеостомией делается на основе прогноза длительности протекции дыхательных путей.

**Если прогнозируемая длительность протекции дыхательных путей превышает 7–10 суток – рекомендована ранняя трахеостомия в 1–2 сутки**

Преимущества ранней трахеостомии перед пролонгированной интубацией:

1. Облегчается санация трахеобронхиального дерева и сокращается время санации; замена трахеостомической трубки осуществляется легче, чем интубационной.
2. Облегчается санация ротоглотки, туалет полости рта.
3. Снижается риск развития синуситов, отитов, аспирационных пневмоний, на фоне повышения достоверности микробиологических тестов, облегчается проведение ингаляционной терапии и бронхоскопии.
4. Пациент легче переносит трахеостомическую трубку. Нет необходимости вводить седативные препараты при вентиляции во вспомогательных режимах. Облегчается синхронизация больного с ИВЛ, снижается риск ателектазов и пневмотораксов.
5. Облегчается прекращение респираторной поддержки: 1) за счет снижения сопротивления в дыхательных путях; 2) у трахеостомированного больного возможно безопасно применять протоколы прекращения ИВЛ, предписывающие пробные и тренировочные временные отключения больного от респиратора.
6. При сохранной функции дыхания использование трахеостомической трубки с герметизирующей манжетой позволяет отключать больного от ИВЛ и переводить на самостоятельное дыхание пациентов с дисфагией.
7. У трахеостомированного больного можно провести оценку состояния ротоглотки и гортани. Это принципиально важно для профилактики контаминации ротоглотки и снижения риска аспирационных пневмоний. Также появляется возможность адекватно, своевременно оценивать регресс бульбарных нарушений (подвижность надгортанника и голосовых складок) в том числе с помощью фиброскопа [5; 7; 8].

8. Больному с грубыми нарушениями глотания жизненно необходима протекция дыхательных путей от аспирации, но интубационная трубка блокирует движения надгортанника и голосовых складок – чем раньше выполнена трахеостомия, позволяющая использовать трахеостомическую трубку с герметизирующей манжеткой, тем раньше с пациентом начинают работать реабилитологи и восстановится глотание [5].
9. Длительное воздействие герметизирующей манжетки на аппарат гортани и повторные переинтубации повышает риск гнойно-воспалительных повреждений гортани с последующим формированием грубых рубцов и стенозов.
10. Активизация и реабилитация интубированного пациента крайне сложна, рискованна, а зачастую просто невозможна, в то время как пациент с трахеостомой после соответствующей подготовки может быть выписан домой и наблюдаться амбулаторно [5].

**Алгоритм принятия решения о трахеостомии у интубированного пациента поступающего в отделение реанимации из операционной или приёмного покоя.**

1. Оценка уровня сознания

- А. Коматозное состояние продлится более 7 суток – трахеостомия.
- Б. Сознание восстановилось – второй шаг алгоритма.

2. Оценка Respiratory drive (респираторного драйва) оценивается способность дыхательного центра задавать необходимую частоту и ритм дыхания, и эффективность работы дыхательной мускулатуры

- А. Недостаточность респираторного драйва продлится более 7 суток – трахеостомия.
- Б. Ритм, частота и глубина дыхания соответствуют индивидуальной норме – третий шаг алгоритма.

3. Оценка вентиляционно – перфузионных соотношений оценивается способность легких насыщать кровь кислородом и выводить углекислоту (обходиться без ИВЛ). Причиной вентиляционно-перфузионных нарушений могут быть и ОРДС и тяжелая пневмония и кардиальная патология

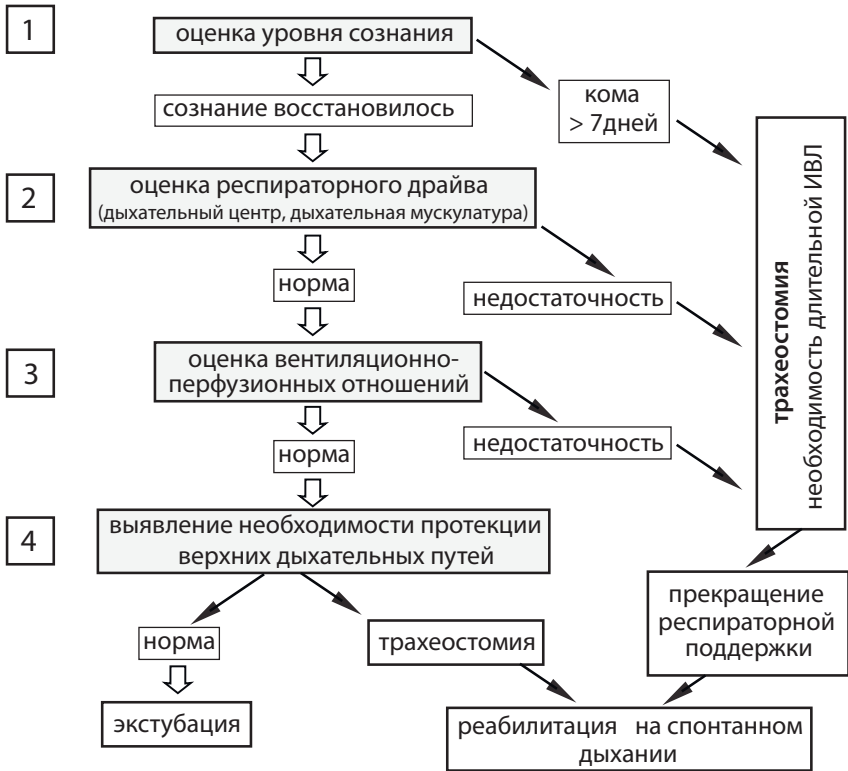


Рис. V-12 (3)

А. Вентиляционно-перфузионные нарушения, требующие ИВЛ, продлятся более 7 суток – трахеостомия

Б. Вентиляционно-перфузионные нарушения отсутствуют или незначительны (не требующие ИВЛ) – четвертый шаг алгоритма.

4. Оценка необходимости протекции дыхательных путей оценивается проходимость дыхательных путей и качество глотания (выявляется наличие бульбарных нарушений)

А. Если у пациента нет необходимости в протекции дыхательных путей – экстубация

Б. Выявлены бульбарные нарушения, требующие протекции дыхательных путей – трахеостомия и дальнейшая реабилитация на спонтанном дыхании.

## **Сроки выполнения операции трахеостомии**

Во всех случаях, когда длительность выхода из коматозного состояния, потребность в ИВЛ или необходимость протекции дыхательных путей от аспирации превысит 7–10 дней, рекомендуется выполнять трахеостомию в первые – вторые сутки. [14]. Ранняя трахеостомия приводит к уменьшению продолжительности ИВЛ, снижению риска инфекционных осложнений, создает возможности реабилитации функции глотания, понижает риск осложнений от реинтубации [14; 15; 16; 17]. Если откладывать операцию более 5–7 дней, растёт риск осложнений, связанных с пролонгированной интубацией. Выполнение трахеостомии после длительной интубации на фоне развившегося трахеобронхита повышает количество осложнений трахеостомии [14; 15; 16; 17].

## **Пункционно-дилатационная трахеостомия (ПДТ) в нейрохирургической клинике**

Основание для предпочтения ПДТ открытой хирургической трахеостомии при одинаковом уровне владения обеими методиками:

1. сокращается время выполнения трахеостомии;
2. ПДТ менее травматична;
3. отсутствие раневой инфекции;
4. меньший косметический дефект;
5. возможность выполнения без валика под плечами, и с поднятым головным концом кровати (при наличии фиброскопического контроля).

Выполнение ПДТ без валика под плечами жизненно важно для пациентов с повреждением шейного отдела позвоночника. Возможность выполнения без валика под плечами [18] и с поднятым головным концом кровати позволяет производить операцию у пациентов с повышенным внутричерепным давлением [19].

## Патофизиологические модели дыхательной недостаточности при повреждении мозга

На схеме приведены патологические механизмы формирования респираторных проблем, приводящих к вторичным повреждениям мозга.

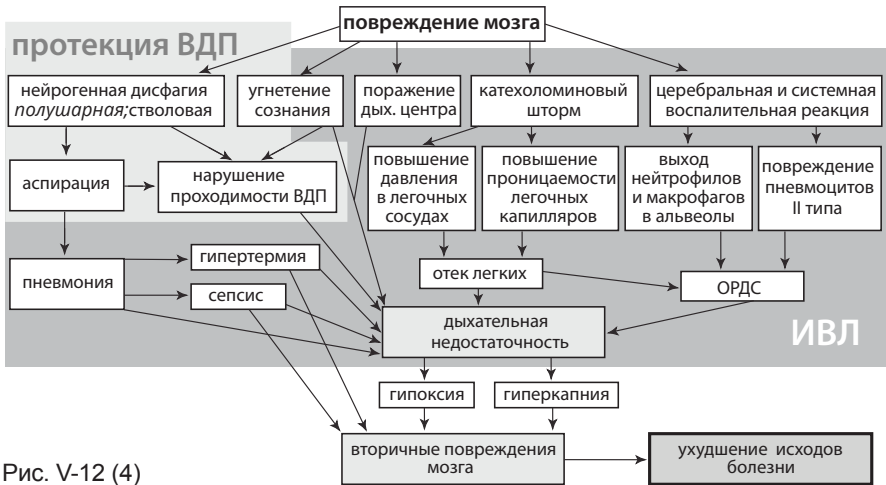


Рис. V-12 (4)

Необходимость обеспечения проходимости верхних дыхательных путей (на схеме слева вверху) рассмотрена выше. Угнетение сознания до комы, как и повреждение дыхательного центра в стволе головного мозга приводит к нарушению глубины, частоты и ритма дыхания и дыхательная недостаточность развивается сразу после повреждения мозга. Если вследствие аспирации развивается пневмония, то помимо дыхательной недостаточности возникают дополнительные факторы вторичного повреждения мозга в виде гипертермии, интоксикации и распространение инфекции вплоть до сепсиса. При повреждении мозга может возникнуть бурная вегетативная реакция, повышение концентрации катехоламинов в крови (катехоламиновый шторм) и запуск системного и церебрального воспалительного ответа [20]. Эти факторы, опосредованно повышая давление крови в малом круге и проницаемость легочных капилляров, могут приводить к нейрогенному отеку легких.

Сочетание отека с повреждением альвеолярного эпителия и активацией макрофагов приводит к формированию ОРДС. Во всех случаях развитие дыхательной недостаточности, приводя к нарушению газового состава крови, запускает вторичные повреждения мозга. Для защиты мозга от вторичных повреждений и разрыва порочного круга используется инвазивная ИВЛ.

### Влияние напряжения $PO_2$ и $PCO_2$ и артериального давления на просвет мозговых сосудов и мозговой кровотока

Проводя ИВЛ необходимо учитывать влияние напряжения газов крови на мозговой кровотока.

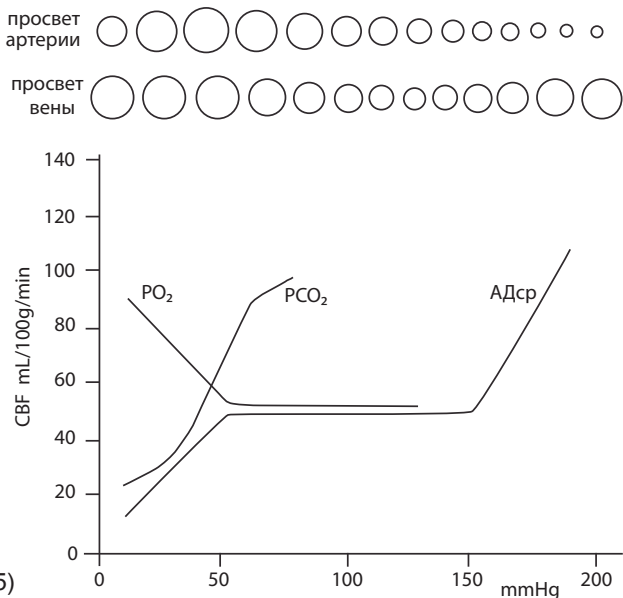


Рис. V-12 (5)

На представленном графике из руководства Миллера [21] показано, как меняется просвет сосудов и мозговой кровотока при изменении напряжения кислорода и углекислого газа. Когда при угнетении дыхательного центра снижается респираторный драйв, глубина и частота дыхания ниже потребностей (гиповентиляция). Гиповентиляция приводит к росту  $PCO_2$  и снижению  $PO_2$  в крови.



Каждый из этих факторов приводит к расширению церебральных сосудов увеличению мозгового кровотока и увеличению внутрисудистого объема крови. В результате повышается внутричерепное давление (ВЧД). Если одновременно на фоне катехоламинового шторма повышается АД, наблюдается ещё большее повышение ВЧД. Внутричерепная гипертензия, важнейший фактор вторичного повреждения мозга. Гипервентиляция, приводящая к гипокании, приводит к церебральному вазоспазму, снижению мозгового кровотока и вторичным ишемическим повреждениям мозга.

### **ИВЛ как замещение утраченной функции дыхания**

Создание первых отделений интенсивной терапии и широкое внедрение ИВЛ в Европе связано с эпидемией полиомиелита в Копенгагене в 1952 г. [23]. У пациентов развивался бульбарный паралич и слабость дыхательной мускулатуры. Этим пациентов интубировали и трахеостомировали. Достаточного количества аппаратов ИВЛ не было и утраченную функцию замещали студенты-медики-добровольцы, круглосуточно проводя ИВЛ вручную [23]. Такой подход к замещению утраченной функции дыхания привел к снижению смертности пациентов и улучшению результатов лечения. Вскоре фирма «Engstrom» выпустила аппарат «Engstrom-150» для инвазивной вентиляции в отделениях ОРИТ, который получил в среде медиков название «железный студент». Отечественная промышленность выпускала копию этого аппарата под маркой «АНД-2». Основной задачей ИВЛ у пациента с повреждением ЦНС является полноценное замещение утраченной или грубо нарушенной функции спонтанного дыхания [24]. Существует особая категория пациентов с заболеваниями ЦНС, которые являются хроническими канюленосителями и постоянно находятся на ИВЛ. Для таких пациентов нужно поддерживать нормальное напряжение  $O_2$  и  $CO_2$  в крови, используя щадящие и протективные параметры ИВЛ. Если помимо нарушения функции дыхательного центра и/или дыхательной мускулатуры присоединилось поражение легких (пневмония, отек легких или ОРДС) задача респираторной поддержки усложняется.

### Шкала оценки тяжести дыхательной недостаточности у нейрохирургических пациентов.

	0 баллов	1 балл	2 балла	3 балла	4 балла
Возбуждение и седация - оценка по шкале RASS Угнетение сознания (сомноленция; оглушение, сопор, кома)	По RASS 0: Спокойствие и внимательность (ясное сознание)	По RASS -1/+1: Беспокойство/ /сонливость (сомноленция)	По RASS -2/+2: Ажитация / /Легкая седация (оглушение)	По RASS -3-4/+3+4: Выраженная агитация с агрессией; Умеренная или глубокая седация (сопор)	По RASS -5: Отсутствие пробуждения (кома)
Нарушения глотания, кашля, проходимости дыхательных путей	Глотание сохранено Кашель эффективный Проходимость дыхательных путей сохранена	Глотание сохранено Кашель неэффективный Проходимость дыхательных путей сохранена	Глотание нарушено Кашель эффективный Проходимость дыхательных путей сохранена	Глотание нарушено Кашель неэффективный Проходимость дыхательных путей сохранена	Глотание нарушено Кашель неэффективный Проходимость дыхательных путей нарушена
Индекс $pO_2/FiO_2$	>300	250-300	220-250	200-220	<200
При ожирении пациента (индекс массы тела > 30) общая сумма баллов увеличивается на 1 балл.					

При ожирении пациента (индекс массы тела > 30) общая сумма баллов увеличивается на 1 балл.

### Комплексный (многофакторный) подход к показателям для ИВЛ

Сложными для принятия решения об интубации и начале ИВЛ являются состояния пациента, когда есть несколько факторов, каждый из которых может быть основанием для начала ИВЛ, но выраженность каждого фактора по отдельности не является критической. Например, выявляется угнетение сознания до уровня сомноленции-сопора, некоторое ухудшение функции глотания и признаки формирующейся дыхательной недостаточности. Методом одновременной оценки нескольких факторов является «Шкала оценки тяжести дыхательной недостаточности у нейрохирургических пациентов» разработанная в НИИ нейрохирургии им.Н.Н.Бурденко [22]. Шкала состоит из трех блоков. Первый блок – это оценка по шкале RASS, второй блок – оценка выраженности нарушений глотания, кашля, проходимости дыхательных

путей, третий блок – это оценка степени паренхиматозного повреждения легких. По данной шкале сумма в 4 и более баллов является показанием к ИВЛ. Разработанная шкала была апробирована в клинических условиях.

### **Оптимальный уровень оксигенации для пациентов с поврежденным мозгом**

Гипоксия – это фактор вторичного повреждения мозга. Кроме того снижение насыщения крови кислородом приводит к расширению мозговых сосудов, увеличению внутрисосудистого объема крови и повышению ВЧД. Доказанных данных о том, что гипероксия улучшает результаты лечения, нет. Рекомендуется проводить респираторную поддержку так, чтобы напряжение  $O_2$  и насыщение гемоглобина кислородом были в границах физиологической нормы. Норма  $PaO_2$  75–100 mmHg;  $SaO_2$  93–100%.

### **Оптимальный уровень напряжения $CO_2$ в крови для пациентов с поврежденным мозгом**

Феномен  $CO_2$ -регуляции просвета мозговых сосудов хорошо изучен [25; 26]. Гипервентиляция, приводящая к гипокапнии вызывает сужение мозговых сосудов. В результате уменьшается внутрисосудистый объем крови и снижается ВЧД. Этот феномен подробно рассмотрен в главах IV-18 и IV-19.

### **Синхронизация дыхательной активности пациента с аппаратом ИВЛ**

Рекомендуется не допускать развития асинхроний пациента с аппаратом ИВЛ, поскольку это повышает энергозатраты и ухудшает результаты лечения [27]. При угнетении спонтанного дыхания синхронизация пациента с аппаратом ИВЛ не представляет сложности. При ослаблении спонтанной дыхательной активности следует использовать режимы ИВЛ обеспечивающие немедленное замещение угнетенной работы дыхательного центра. К таким режимам относятся ASV и его аналоги, MMV, AutoMode и его аналоги [27]. Хорошо показали себя режимы ИВЛ, позволяющие сочетать принудительные вдохи с поддержкой спонтанной дыхательной

активности пациента, – это SIMV и двухуровневые режимы, типа ВІРАР. Если на фоне повреждения мозга возникает патологическая гиперактивация дыхательного центра и синхронизация пациента с аппаратом ИВЛ невозможна, следует использовать седацию. В особо трудных случаях применять миорелаксанты и проводить ИВЛ в режимах принудительной вентиляции, ориентируясь на показатели оксигенации крови и напряжения  $\text{CO}_2$ .

### **Повреждение мозга и ОРДС**

ОРДС – это тяжелая гипоксическая дыхательная недостаточность, которая приводит к повреждению мозга как независимый фактор [28]. ОРДС, развивающийся вследствие повреждения мозга, отличается ранней активацией симпатической нервной системы и неблагоприятным взаимодействием между ИВЛ, ауторегуляцией мозгового кровотока и нарушениями микроциркуляции [29]. ОРДС – независимый предиктор смертности и плохого неврологического исхода у пациентов с острым повреждением мозга [30]. Stevens и Puybasset описали «ось мозг-легкие-мозг», указав, что тяжелое повреждение мозга может приводить к сопутствующему повреждению легких, что, в свою очередь, ухудшает нейрокогнитивные исходы [31]. У 25–30% пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой развивается ОРДС и до 50% – отек легких, причем первый из них увеличивает вероятность смерти или вегетативного состояния в три раза [32–34]. Пациенты с черепно-мозговой травмой подвергаются наибольшему риску развития ОРДС в первые 2–3 дня после травмы и примерно через 1 неделю после травмы [35; 36]. Активация симпатической нервной системы, системное воспаление, легочная недостаточность и шок увеличивают риск ОРДС на ранних сроках госпитализации [35, 36]. Второй пик риска ОРДС связан с вентилятор-ассоциированной пневмонией и сепсисом [35; 36]. Пациенты, находящиеся в коме, чаще заболевают пневмонией между 4–7 днями госпитализации и имеют риск аспирации ротоглоточного секрета во время и после интубации [37].

В качестве факторов риска ОРДС при ЧМТ указано употребление наркотиков и смещение мозга по средней линии более 5 мм [32]. Пациенты с сочетанием ОРДС и ЧМТ имели более низкое

системное артериальное давление, более высокое внутричерепное давление и более низкое церебральное перфузионное давление и у них отмечались худшие исходы заболевания [32]. Среди пациентов с внутримозговым кровоизлиянием у 27% развивается ОРДС, при этом ИВЛ с высоким дыхательным объемом представляет собой наибольший фактор риска, за которым следует положительный баланс жидкости и переливание крови [38].

### **Особенности ИВЛ у пациентов с повреждением мозга и ОРДС**

Многоцентровое международное исследование 2020 года [39] показало, что варианты и параметры ИВЛ, целевые значения и протоколы ведения взрослых пациентов с тяжелой ЧМТ с дыхательной недостаточностью и без нее сильно различаются в разных отделениях интенсивной терапии. В соответствии с международными и отечественными рекомендациями [9–12] ИВЛ следует проводить так, чтобы оксигенация крови и напряжение  $\text{CO}_2$  оставались в границах нормальных значений. Норма  $\text{PaO}_2$  75–100 mmHg;  $\text{SaO}_2$  93–100%. Норма  $\text{PaCO}_2$  35–45 mmHg. Гиперкапния, даже в контексте протективной ИВЛ, пациентам с повреждением мозга противопоказана. Главная сложность ИВЛ у пациента с поврежденным мозгом и заболеванием (повреждением) респираторной системы – это решение о допустимости использования ПДКВ выше 5 мбар и выполнения рекрутмент маневров [39; 40]. Повышение внутригрудного давления может приводить к гемодинамическим изменениям [41; 42], которые в свою очередь влияют на мозговой кровоток. Повышение ЦВД приведет к ухудшению венозного оттока по системе яремных вен [41; 42] или напротив, в присутствии резистора Старлинга, за счет замыкания резистора, увеличения оттокабудет приводить к снижению ВЧД [43; 44].

Вторым неблагоприятным фактором высокого внутригрудного давления является уменьшение венозного возврата, что приводит к снижению сердечного выброса, падению АД и ухудшению перфузии мозга. Вместе с тем, крайне важно учитывать, что повышение внутригрудного давления в ответ на изменение ПДКВ и

проведение рекрутмента всегда индивидуально и зависит от конституции пациента, комплайенса его легких и наличия/отсутствия внутрибрюшной гипертензии. Понимание взаимоотношений между респираторной механикой и гемодинамикой позволяют прогнозировать, как изменение параметров ИВЛ отразится на внутричерепном давлении [45–47; 58]. В исследовании 2017 года, где выполнялся мониторинг ВЧД [47] у пациентов с ОРДС и ЧМТ, не было выявлено существенного неблагоприятного влияния повышения ПДКВ на ВЧД. В подробном обзоре литературы [40] на основе анализа 100 источников указывается, что при снижении комплайенса респираторной системы (что имеет место при ОРДС и пневмонии) использование высокого ПДКВ и значительных давлений в дыхательных путях при ИВЛ не приводит к критическому повышению ВЧД.

При ИВЛ у пациентов с повреждением мозга и заболеванием (повреждением) респираторной системы рекомендуется: индивидуально подбирать режим ИВЛ с учетом влияния на гемодинамику, использовать дыхательные объемы 6–8 мл/кг ИМТ, поддерживать оксигенацию и напряжение  $\text{CO}_2$  в границах нормы, в сложных случаях использовать датчик пищеводного давления. При тяжелом ОРДС возможно проведение ИВЛ в положении на животе (прон-позиция) [48].

### **Прекращение ИВЛ и перевод на самостоятельное дыхание**

У пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой неуспех экстубации и перевода на самостоятельное дыхание достигает 38% [49]. В настоящее время для пациентов с черепно-мозговой травмой не описано надежной стратегии перевода на самостоятельное дыхание и экстубации [50]. Неудачная экстубация приводит к следующим проблемам: нозокомиальная пневмония, большая продолжительность ИВЛ, увеличение продолжительности пребывания в ОИТ и более высокая смертность [51–53]. Отсутствие надежных критериев готовности к экстубации у больных с поражением мозга часто является основанием для продления периода интубации [51]. Этическая проблема трахеостомии в отделении нейрореанимации заключается в том, что трахеостомия облегчает отлучение

пациента от ИВЛ, но пациенты с необратимым неврологическим повреждением остаются беспомощными инвалидами в вегетативном состоянии. Моноцентровое исследование [54] показало, что прекращение ИВЛ и экстубация является причиной 50% смертей в популяции пациентов с сосудистым поражением (инсульт, внутримозговое кровоизлияние или субарахноидальное кровоизлияние). Перевод на самостоятельное дыхание пациентов с грубым неврологическим дефицитом и/или в вегетативном состоянии без угрозы для жизни зачастую возможен только при сохранении трахеостомы, использовании трубок с герметизирующей манжеткой и питании через зонд или гастростому [51–53; 55]. Для пациентов с тяжелым повреждением мозга, прогнозируемой длительной ИВЛ и трудным переводом на самостоятельное дыхание, ранняя трахеостомия – метод выбора для обеспечения проходимости дыхательных путей. Снижение респираторной поддержки и перевод на самостоятельное дыхание у пациентов с поражением ЦНС следует рассматривать только после стабилизации неврологического состояния [56; 57].

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. **Pelosi P, Rocco P.R.** The lung and the brain: a dangerous cross-talk *Crit Care*. 2011;15(3):168. Epub 2011 Jun 30. PMID: 21722336 PMCID: PMC3219008 DOI: 10.1186/cc10259
2. **Mrozek S. , Constantin J-M., Geeraerts T.** Brain-lung crosstalk: Implications for neurocritical care patients *World J Crit Care Med*. Aug 4, 2015; 4(3): 163-178 Published online Aug 4, 2015. PMID: 26261769 PMCID: PMC4524814 DOI: 10.5492/wjccm.v4.i3.163
3. **Dong Woo Han Brain and lung:** dangerous crosstalk *Korean J Anesthesiol*. 2017 Apr; 70(2): 116–117. Published online 2017 Feb 21. doi: 10.4097/kjae.2017.70.2.116 PMCID: PMC5370297 PMID: 28367279
4. **Hemanshu Prabhakar Charu Mahajan Brain and Lung Crosstalk** ISBN 978-981-15-2344-1 ISSN 2524-8294 ISBN 978-981-15-2345-8 (eBook) <https://doi.org/10.1007/978-981-15-2345-8> © Springer Nature Singapore Pte Ltd. 2020
5. **Logeman Jeri A.** Evaluation and Treatment of Swallowing Disorders. – 2-nd Ed. — Texas, 1998.
6. **Rosenbek J. C., Robbins J., Roecker E. B., Coyle J.L., Wood J. L.** A penetration-aspiration scale. *Dysphagia*, 11, 93–98. (1996)

7. Langmore Susan E. Endoscopic Evaluation and Treatment of Swallowing disorders. — New York, 2001.
8. Горячев А.С., Савин И.А., Пуцилло М.В., Брагина Н.Н., Соколова Е.Ю., Щепетков А.Н., Фокин М.С., Кроптова М.В. Шкала оценки и терапевтическая стратегия при нарушении глотания у больных с повреждением ствола головного мозга Вопросы нейрохирургии №4 2006 стр 24-28 (<http://nsicu.ru/posts/8>)
9. Потапов А.А., Крылов В.В., Гаврилов А.Г., Кравчук А.Д., Лихтерман Л.Б., Петриков С.С., Талыпов А.Э., Захарова Н.Е., Ошоров А.В., Сычев А.А., Александрова Е.В., Солодов А.А. Рекомендации по диагностике и лечению тяжелой черепно-мозговой травмы. Часть 2. Интенсивная терапия и нейромониторинг Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. 2016. Т. 80. № 1. С. 98-106.
10. Рекомендации проведению респираторной поддержки при острой дыхательной недостаточности у больных с острой церебральной недостаточностью ФАР 2013
11. Brain Trauma Foundation, American Association of Neurological Surgeons, Congress of Neurological Surgeons. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. J Neurotrauma (2007) 24(Suppl 1):S1–106. doi: 10.1089/neu.2007.9999 9. Neumann JO, Chambers IR
12. Carney N, Totten AM, O'Reilly C, Ullman JS, Hawryluk GW, Bell MJ, et al. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury, fourth edition. Neurosurgery (2017) 80:6–15. doi:10.1227/NEU.0000000000001432
13. Обеспечение проходимости верхних дыхательных путей в стационаре. рекомендации ФАР утвержденные МЗ РФ 2018
14. Rumbak MJ, Newton M, Truncale T, Schwartz SW, Adams JW, Hazard PB. A prospective, randomized, study comparing early percutaneous dilational tracheotomy to prolonged translaryngeal intubation (delayed tracheotomy) in critically ill medical patients. Crit Care Med 2004;32:1689-94
15. Hyde GA, Savage SA, Zarzaur BL, et al. Early tracheostomy in trauma patients saves time and money. Injury. 2015;46:110–4.
16. Alali AS, Scales DC, Fowler RA, et al. Tracheostomy timing in traumatic brain injury. J Trauma Acute Care Surg. 2014;76:70–8.
17. Bosel J, Schiller P, Hook Y, et al. Stroke-related early tracheostomy versus prolonged orotracheal intubation in neurocritical care trial (SETPOINT): a randomized pilot trial. Stroke. 2012;44:21–8.
18. Mayberry JC, Wu IC, Goldman RK, Chestnut RM. Cervical spine clearance and neck extension during percutaneous tracheostomy in trauma patients. Crit Care Med. 2000;28:3436–3440. doi: 10.1097/00003246-200010000-00011.
19. Савин И.А., Горячев А.С., Горшков К.М., Щепетков А.Н., Фокин М.С. Транскутанная дилатационная трахеостомия в остром периоде у больных с проникающей краниофациальной травмой, осложненной внутричерепной гипертензией Анестезиология и реаниматология 2006 №6 стр 65-68. (<http://nsicu.ru/posts/9>)
20. Mascia L: Acute lung injury in patients with severe brain injury: a double hit model. Neurocrit Care 2009, 11: 417-426. 10.1007/s12028-009-9242-8
21. Miller, Ronald D., Miller's anesthesia Ronald D. Miller ; associate editors, Neal H. Cohen, Lars I. Eriksson, Lee A. Fleisher, Jeanine P. Wiener-Kronish, William L. Young. – Eighth edition. 2015 by Saunders, an imprint of Elsevier Inc. ISBN 978-0-7020-5283-5 ISBN 978-0-323-28078-5
22. Полугаев К.А., Савин И.А., Горячев А.С., Соколова Е.Ю., Ошоров А.В., Полупан А.А., Сычев А.А., Табасаранский Т.Ф. Шкала оценки тяжести дыхательной недостаточности у нейрохирургических пациентов. Анестезиология и Реаниматология 2010 №4 стр. 42-50 (<http://nsicu.ru/posts/76>)
23. West J.B. The physiological challenges of the 1952 Copenhagen poliomyelitis



epidemic and a renaissance in clinical respiratory physiology *J Appl Physiol*. 2005 Aug; 99(2): 424–432. doi: 10.1152/jappphysiol.00184.2005 PMID: PMC1351016 NIHMSID: NIHMS5206 PMID: 16020437

**24. Попова Л.М.** Нейрореаниматология Москва: Медицина 1983 г.

**25. Brian J.E. Jr.** Carbon dioxide and the cerebral circulation. *Anesthesiology*. 1998 May; 88(5): 1365–86. PMID: 9605698 DOI: 10.1097/00000542-199805000-00029

**2. Meng L. et Gelb A.W.** Regulation of cerebral autoregulation by carbon dioxide. *Anesthesiology*. 2015 Jan; 122(1):196–205. doi: 10.1097/ALN.0000000000000506.

**27. Полупан А.А., Горячев А.С., Савин И.А.** Асинхронии и графика ИВЛ (руководство) Москва 2017

**28. Sasannejad C., Ely E. W., Lahiri S.** Long-term cognitive impairment after acute respiratory distress syndrome: a review of clinical impact and pathophysiological mechanisms *Critical Care* volume 23, Article number: 352 (2019)

**29. Oddo M, Citerio G.** ARDS in the brain-injured patient: what's different? *Intensive Care Med*. 2016;42(5):790–3.

**30. Holland MC, Mackersie RC, Morabito D, Campbell AR, Kivett VA, Patel R, et al.** The development of acute lung injury is associated with worse neurologic outcome in patients with severe traumatic brain injury. *J Trauma*. 2003;55(1):106–11.

**31. Stevens RD, Puybasset L.** The brain-lung-brain axis. *Intensive Care Med*. 2011;37:1054–6.

**32. Contant CF, Valadka AB, Gopinath SP, Hannay HJ, Robertson CS.** Adult respiratory distress syndrome: a complication of induced hypertension after severe head injury. *J Neurosurg*. 2001;95(4):560–8.

**33. Mascia L, Andrews PJ.** Acute lung injury in head trauma patients. *Intensive Care Med*. 1998; 24(10):1115–6.

**34. Hendrickson C.M., Howard B.M, Kornblith L.Z., Conroy A.S, Nelson M.F., Zhuo H., Liu K.D., Manley G.T., Matthay M.A., Calfee C.S., Cohen M.J.** The acute respiratory distress syndrome following isolated severe traumatic brain injury Observational Study *J Trauma Acute Care Surg* . 2016 Jun;80(6):989-97. doi: 10.1097/TA.0000000000000982 PMID: 26881489 PMID: PMC5851280

**35. Mascia L, Zavala E, Bosma K, Pasero D, Decaroli D, Andrews P, et al.** High tidal volume is associated with the development of acute lung injury after severe brain injury: an international observational study. *Crit Care Med*. 2007;35(8):1815–20.

**36. Piek J, Chesnut RM, Marshall LF, van Berkum-Clark M, Klauber MR, Blunt BA, et al.** Extracranial complications of severe head injury. *J Neurosurg*. 1992;77(6):901–7.

**37. Bronchard R, Albaladejo P, Brezac G, Geffroy A, Seince P-F, Morris W, et al.** Early onset pneumonia: risk factors and consequences in head trauma patients. *Anesthesiology*. 2004;100:234–9.

**38. Elmer J, Hou P, Wilcox SR, Chang Y, Schreiber H, Okechukwu I, et al.** Acute respiratory distress syndrome after spontaneous intracerebral hemorrhage\*. *Crit Care Med*. 2013;41(8):1992–2001.

**39. Picetti E, Pelosi P, Taccone F.S., Citerio G, Mancebo J, Robba C.** & on the behalf of the ESICM NIC/ARF sections VENTILatOry strategies in patients with severe traumatic brain injury: the VENTILO Survey of the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) *Critical Care* volume 24, Article number: 158 (2020) Published: 17 April 2020

**40. Chen H., Menon D.K., Kavanagh B.P.** Impact of Altered Airway Pressure on Intracranial Pressure, Perfusion, and Oxygenation: A Narrative Review *Crit Care Med* . 2019 Feb;47(2):254-263. doi: 10.1097/CCM.0000000000003558 PMID: 30653472

**41. Magder S., Guerard B.** Heart-lung interactions and pulmonary buffering: Lessons

from a computational modeling study. *Respir Physiol Neurobiol* 2012; 182:60–70

**42. Marini JJ, Culver BH, Butler J** Mechanical effect of lung distention with positive pressure on cardiac function. *Am Rev Respir Dis* 1981; 124:382–386

**43. Luce JM, Huseby JS, Kirk W, et al A** Starling resistor regulates cerebral venous outflow in dogs. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol* 1982; 53:1496–1503

**44. DE Simone R, Ranieri A, Bonavita V** Starling resistors, autoregulation of cerebral perfusion and the pathogenesis of idiopathic intracranial hypertension. *Panminerva Med* 2017; 59:76–89 *Panminerva Med* 2017 Mar;59(1):76-89. doi: 10.23736/S0031-0808.16.03248-1.Epub 2016 Sep 6. PMID: 27598891

**45. Burchiel KJ, Steege TD, Wyler AR** Intracranial pressure changes in brain-injured patients requiring positive end-expiratory pressure ventilation. *Neurosurgery* 1981; 8:443–449

**46. Caricato A, Conti G, Della Corte F, et al** Effects of PEEP on the intracranial system of patients with head injury and subarachnoid hemorrhage: The role of respiratory system compliance. *J Trauma* 2005; 58:571–576

**47. Boone MD, Jinadasa SP, Mueller A, et al** The Effect of Positive End-Expiratory Pressure on Intracranial Pressure and Cerebral Hemodynamics *Neurocrit Care* 2017; 26:174–181 PMID: 27848125 PMCID: PMC6613349 DOI: 10.1007/s12028-016-0328-9

**48. Roth C., Ferbert A., Deinsberger W., Kleffmann J., Kästner S., Godau J., Schüler M., Tryba M., Gehling M.** Does prone positioning increase intracranial pressure? A retrospective analysis of patients with acute brain injury and acute respiratory failure *Neurocrit Care* . 2014 Oct; 21(2): 186-91. PMID: 24985500 DOI: 10.1007/s12028-014-0004-x

**49. Namen AM, Ely EW, Tatter SB, et al.** Predictors of successful extubation in neurosurgical patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163:658–64.

**50. Boles J-M, Bion J, Connors A, et al.** Weaning from mechanical ventilation. *Eur Respir J*. 2007;29:1033–56

**51. Coplin WM, Pierson DJ, Cooley KD, et al.** Implications of extubation delay in brain-injured patients meeting standard weaning criteria. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161:1530–6.

**52. Asehounne K, Seguin P, Lasocki S, et al.** Extubation success prediction in a multicentric cohort of patients with severe brain injury. *Anesthesiology*. 2017;127:338–46.

**53. Godet T, Chabanne R, Marin J, et al.** Extubation failure in brain-injured patients: risk factors and development of a prediction score in a preliminary prospective cohort study. *Anesthesiology*. 2017;126:104–14.

**54. Holloway RG, Ladwig S, Robb J, et al.** Palliative care consultations in hospitalized stroke patients. *J Palliat Med*. 2010;13:407–12.

**55. McCredie VA, Ferguson ND, Pinto RL, et al.** Airway management strategies for brain-injured patients meeting standard criteria to consider extubation. a prospective cohort study. *Ann Am Thorac Soc*. 2017;14:85–93.

**56. Савин И.А.** Интенсивная терапия осложненного течения послеоперационного периода у детей с опухолями головного мозга Дисс ДМН Москва 2007

**57. Щепетков А.Н., Савин И.А., Горячев А.С., Соколова Е.Ю., Ошоров А.В.** Выбор оптимальной респираторной терапии у больных, оперированных по поводу опухолей задней черепной ямки *Анестезиология и Реаниматология* 2008 №2 стр. 68-69 (<http://nsicu.ru/posts/17>)

**58. Ошоров А.В., Полуван А.А., Бусанкин А.С., Тарасова Н.Ю.** Особенности настройки уровня ПДКВ у пациентов с ОРДС и внутричерепной гипертензией *Вестник анестезиологии и реаниматологии*, том 14, № 5, с. 82-90 DOI: 10.21292/2078-5658-2017-14-5-82-90 (<http://nsicu.ru/posts/553>)

## V-13 Коррекция анемии у пациентов с острым церебральным повреждением

**Кратко:** 1) при анемии снижается транспорт кислорода кровью, что усиливает вторичное гипоксическое повреждение мозга; 2) снижение содержания кислорода в крови при анемии приводит к рефлекторному расширению просвета мозговых сосудов, увеличению внутрисосудистого объема крови и повышению внутричерепного давления (ВЧД). Для пациентов с повреждением мозга снижение гемоглобина < 80 г/л требует коррекции. Расширенный мониторинг позволяет принимать решения об индивидуальных целевых значениях гемоглобина.

**Подробно:** Гипоксия – это фактор вторичного повреждения мозга. Доставка кислорода к мозгу зависит от кровотока и содержания кислорода в артериальной крови:

$$DO_2 = CBF \times CaO_2$$

$DO_2$  – доставка кислорода к головному мозгу

$CaO_2$  – содержание кислорода в артериальной крови

$CBF$  – мозговой кровоток

Нарушения оксигенации мозга при сосудистых поражениях и при респираторных проблемах вполне очевидны. Для дыхательной недостаточности характерно снижение  $PO_2$  и  $SaO_2$ . Но при анемии кровотока и показатели  $PO_2$  и  $SaO_2$  могут оставаться в границах нормальных значений, а содержание кислорода в крови ( $CaO_2$ ) снижено. Это связано с тем, что основным переносчиком  $O_2$  является гемоглобин,  $SaO_2$  зависит от  $PO_2$ , а растворимость кислорода в плазме мала. При снижении содержания кислорода в артериальной крови для адекватной его доставки требуется увеличение мозгового кровотока [1]. Изолированное снижение уровня гемоглобина не приводит к явному снижению доставки кислорода к головному мозгу до тех пор, пока кровоток увеличивается за счет рефлекторного расширения сосудов. При снижении гемоглобина до 50–60 г/л, компенсаторные механизмы по увеличению мозгового кровотока

исчерпаны. Доставка кислорода снижена и метаболические потребности головного мозга обеспечиваются за счет увеличения экстракции кислорода (OER – oxygen extraction rate). Экстракция кислорода в головном мозге оценивается как артерио-венозная разница между сатурацией кислорода в артерии и в луковице внутренней яремной вены. Формула  $O_2ER = (SaO_2 - SvjO_2) / SaO_2$  в абсолютных единицах, или упрощенно:  $O_2ER = 100\% - SvjO_2(\%)$  в процентах. При анемии доставка кислорода к мозгу снижается, а экстракция растет [1].

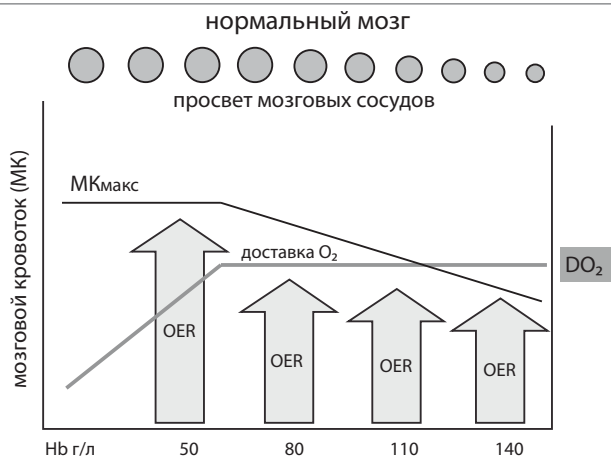


Рис. V-13 (1)

На рисунке V-13 (1) из публикации [1] представлено соотношение доставки кислорода ( $DO_2$ ), мозгового кровотока и экстракции кислорода (OER) в неповрежденном мозге при снижении уровня гемоглобина.

При остром церебральном повреждении возможности увеличения мозгового кровотока могут быть ограничены за счет внутричерепной гипертензии, церебрального вазоспазма, гиперемии головного мозга и др. На рисунке V-13 (2) из публикации [1] показано, что при повреждении мозга снижение доставки возникает при менее выраженном снижении уровня гемоглобина, а компенсация за счет увеличения экстракции кислорода играет более значительную роль [1].

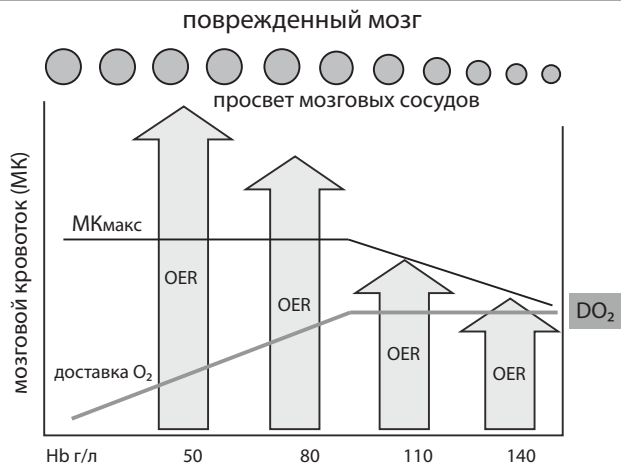


Рис. V-13 (2)

Измерение сатурации в оттекающей от головного мозга венозной крови в луковице внутренней яремной вены ( $SvjO_2$ ) позволяет судить о соответствии доставки кислорода мозгу и его потребления. Снижение  $SvjO_2$  свидетельствует об увеличении экстракции кислорода вследствие уменьшения его доставки ( $DO_2$ ) и может быть показанием для гемотрансфузии даже на фоне умеренного снижения гемоглобина. Нормальное значение  $SvjO_2$  свидетельствует о соответствии доставки кислорода его потреблению и может служить основанием для отказа от гемотрансфузии [1]. Аналогичным образом можно использовать данные о напряжении кислорода в веществе головного мозга ( $PbrO_2$ ), как суррогат соответствия доставки и потребления кислорода мозгом.

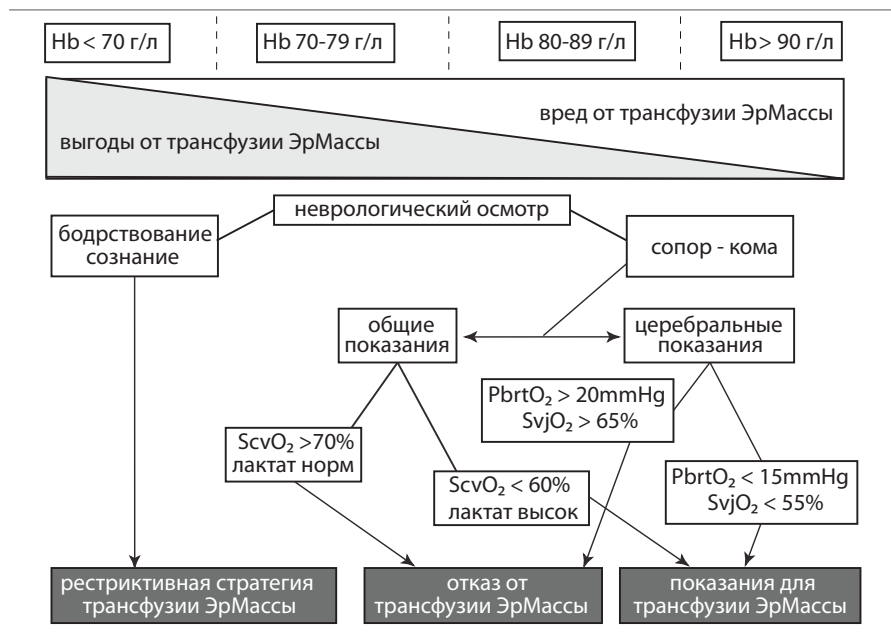
Принятие решение о целевом уровне гемоглобина должно основываться на анализе клинической картины.

При предполагаемом снижении церебрального кровотока в условиях внутричерепной гипертензии, отека головного мозга, вазоспазма и т.д. или при наличии дополнительных факторов, влияющих на системную доставку кислорода, таких как сердечная недостаточность или гипоксемия, *целесообразно поддержание более высокого уровня гемоглобина.*

Рекомендованная в настоящее время рестриктивная стратегия гемотрансфузий, согласно которой показано переливание

эритроцитарной массы при снижении гемоглобина ниже 70 г/л, в ряде случаев оказывается не состоятельной у пациентов с острой церебральной патологией [2]. В ряде работ было продемонстрировано, что у пациентов с ЧМТ и нетравматическими САК снижение гемоглобина менее 90–100 г/л сопровождалось повышением риска гипоксии головного мозга по данным церебральной оксиметрии и нарушения метаболизма по данным церебрального микродиализа [3; 4]. Также в ряде исследований было показано ухудшение исходов у данной категории пациентов при наличии анемии со снижением гемоглобина менее 90 г/л [5–7]. Логичным представляется использование у пациентов с острым повреждением мозга либеральной стратегии переливания крови для поддержания гемоглобина выше 90–100 г/л [8; 9]. Однако данные исследований, посвященных сравнению различных подходов к гемотрансфузии в нейрореанимации противоречивы [10]. В ряде работ продемонстрировано преимущество либеральной стратегии гемотрансфузии при коррекции анемии у пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой, нетравматическими кровоизлияниями и острыми нарушениями мозгового кровообращения [11], в то время как в других работах использование либеральной стратегии не было сопряжено с улучшением исходов по сравнению с рестриктивной стратегией [7] и приводило к увеличению частоты посттрансфузионных осложнений и росту стоимости лечения [12–17]. В отсутствие убедительной доказательной базы по целевому уровню гемоглобина представляется *оправданным персонифицированным* подход к переливанию компонентов крови, основанный на комплексной оценке состояния пациента.

Применение расширенного нейромониторинга позволяет персонифицировано принимать решения о необходимости гемотрансфузии. В ряде случаев выполнение гемотрансфузии целесообразно при снижении уровня гемоглобина менее 90–100 г/л. При низкой вероятности ишемии головного мозга целесообразно использовать в качестве триггера к переливанию эритроцитарной массы крови снижение гемоглобина ниже 70 г/л. На представленной ниже схеме из [1] предложен вариант принятия решения о целесообразности переливания эритроцитарной массы, исходя из показателей сатурации венозной



крови в луковице внутренней яремной вены ( $SvjO_2$ ), напряжения кислорода в веществе головного мозга ( $PbrO_2$ ), исходного уровня гемоглобина, лактата крови и неврологического статуса пациента.

В заключение процитируем отечественные клинические рекомендации [18] по использованию эритроцитсодержащих компонентов донорской крови (ЭСК) для пациентов нейрохирургического профиля:

**Рекомендация 5.** При развитии внутричерепной гипертензии (внутричерепное давление выше 20 ммHg), устойчивой к консервативной терапии (гипнотики, наркотические препараты, гипервентиляция, гиперосмолярные растворы, наружное ликворное дренирование), которая сопровождается снижением церебрально-перфузионного давления до менее чем 60 ммHg, снижением сатурации гемоглобина кислородом в луковице внутренней яремной вены ( $SvjO_2 < 55\%$ ) и/или напряжения кислорода в веществе головного мозга ( $PbrO_2 < 20$  ммHg), трансфузию ЭСК рекомендуется проводить при концентрации гемоглобина ниже 100 г/л (уровень доказательности IV, степень надежности рекомендации D).

**Рекомендация 6.** При развитии церебрального вазоспазма (отсроченной церебральной ишемии) у больных с субарахноидальным кровоизлиянием и тяжестью состояния по шкале Ханта – Хесса III–V степеней, устойчивого к проводимой консервативной терапии (повышение церебрально-перфузионного давления (ЦПД) до более чем 70 ммHg или среднего артериального давления до более чем 100–110 ммHg), трансфузию ЭСК рекомендуется выполнять при концентрации гемоглобина ниже 100 г/л (уровень доказательности IV, степень надежности рекомендации D).

Решение о трансфузии ЭСК принимается консилиумом из четырех врачей (анестезиолог-реаниматолог; нейрохирург; невропатолог; трансфузиолог) на основании комплекса данных нейровизуализации (компьютерная томография, магнитно-резонансная томография с возможными режимами перфузии и ангиографии), клинико-неврологической картины, инструментального обследования (транскраниальная доплерография), данных мультимодального нейромониторинга (внутричерепное давление, ЦПД, SvjO<sub>2</sub>, PbrO<sub>2</sub>).

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

---

1. Lelubre C., Bouzat P., Crippa I.A., Taccone F.S. Anemia management after acute brain injury Critical Care (2016) 20:152 DOI 10.1186/s13054-016-1321-6
2. Carson JL, Grossman BJ, Kleinman S, Tinmouth AT, Marques MB, Fung MK, et al. Red blood cell transfusion: a clinical practice guideline from the AABB. Ann Intern Med. 2012;157(1):49-58.
3. Oddo M, Milby A, Chen I, Frangos S, MacMurtrie E, Maloney-Wilensky E, et al. Hemoglobin concentration and cerebral metabolism in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Stroke. 2009;40(4):1275–81.
4. Kurtz P, Schmidt JM, Claassen J, Carrera E, Fernandez L, Helbok R, et al. Anemia is associated with metabolic distress and brain tissue hypoxia after subarachnoid hemorrhage. Neurocrit Care. 2010;13(1):10–6.
5. Utter GH, Shahlaie K, Zwieneberg-Lee M, Muizelaar JP. Anemia in the setting of traumatic brain injury: the arguments for and against liberal transfusion. J Neurotrauma. 2011;28(1):155–65.



- 6. Sahuquillo J, Poca MA, Garnacho A, Robles A, Coello F, Godet C, et al.** Early ischaemia after severe head injury. Preliminary results in patients with diffuse brain injuries. *Acta Neurochir (Wien)*. 1993;122(3-4):204-14.
- 7. Cruz J, Jaggi JL, Hoffstad OJ.** Cerebral blood flow and oxygen consumption in acute brain injury with acute anemia: an alternative for the cerebral metabolic rate of oxygen consumption? *Crit Care Med*. 1993;21(8):1218-24.
- 8. Cruz J, Hoffstad OJ, Jaggi JL.** Cerebral lactate-oxygen index in acute brain injury with acute anemia: assessment of false versus true ischemia. *Crit Care Med*. 1994;22(9):1465-70.
- 9. Oddo M, Levine JM, Kumar M, Iglesias K, Frangos S, Maloney-Wilensky E, et al.** Anemia and brain oxygen after severe traumatic brain injury. *Intensive Care Med*. 2012;38(9):1497-504.
- 10. Chang JJ, Youn TS, Benson D, Mattick H, Andrade N, Harper CR, et al.** Physiologic and functional outcome correlates of brain tissue hypoxia in traumatic brain injury. *Crit Care Med*. 2009;37(1):283-90.
- 11. Fluckiger C, Bechir M, Brenni M, Ludwig S, Sommerfeld J, Cottini SR, et al.** Increasing hematocrit above 28 % during early resuscitative phase is not associated with decreased mortality following severe traumatic brain injury. *Acta Neurochir (Wien)*. 2010;152(4):627-36.
- 12. Marik PE, Corwin HL.** Efficacy of red blood cell transfusion in the critically ill: a systematic review of the literature. *Crit Care Med*. 2008;36(9):2667-74.
- 13. Vamvakas EC, Blajchman MA.** Transfusion-related immunomodulation (TRIM): an update. *Blood Rev*. 2007;21(6):327-48.
- 14. Li G, Rachmale S, Kojacic M, Shahjehan K, Malinchoc M, Kor DJ, et al.** Incidence and transfusion risk factors for transfusion-associated circulatory overload among medical intensive care unit patients. *Transfusion*. 2011;51(2):338-43.
- 15. Benson AB, Moss M, Silliman CC.** Transfusion-related acute lung injury (TRALI): a clinical review with emphasis on the critically ill. *Br J Haematol*. 2009;147(4):431-43.
- 16. Lelubre C, Vincent JL.** Relationship between red cell storage duration and outcomes in adults receiving red cell transfusions: a systematic review. *Crit Care*. 2013;17(2):R66.
- 17. Bennett-Guerrero E et al.** Evolution of adverse changes in stored RBCs. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104(43):17063-8.
- 18. Аксельрод Б.А., Балашова Е.Н., Баутин А.Е., Баховадинов Б.Б., Бирюкова Л.С., Буланов А.Ю., Быстрых О.А., Виноградова М.А., Галстян Г.М., Гапонова Т.В., Головкина Л.Л., Гороховский В.С., Еременко А.А., Жибурт Е.Б., Журавель С.В., Кохно А.В., Кузьмина Л.А., Кулабухов В.В., Купряшов А.А., Лубнин А.Ю., Мазурок В.А., Меньшугин И.Н., Минеева Н.В., Михайлова Е.А., Никитин Е.А., Оловникова Н.И., Ошоров А.В., Певцов Д.Э., Попцов В.Н., Рогачевский О.В., Салимов Э.Л., Титков К.В., Трахтман П.Е., Троицкая В.В., Федорова Т.А., Фидарова З.Т., Цветаева Н.В., Чжао А.В., Шестаков Е.Ф.** Клиническое использование эритроцитсодержащих компонентов донорской крови. (Клинические рекомендации) *Гематология и трансфузиология*. 2018;63(4):427-429. <https://doi.org/10.25837/HAT.2019.62.39.006>

# Предметный указатель

- амплитуда пульсовой волны ВЧД (AMP) – 199, 202, 205, 215, 216, 224, 367, 501, 506
- астроциты – 59
- вентрикулярный датчик ВЧД – 107
- Вирхова-Робина пространство – 62, 195, 209, 278, 465
- внутриклеточные рецепторы – 392
- внутричерепной комплайнс (комплаинс мозга) – 127, 133, 136, 198, 208
- восприятие сигнала – 391
- гемато-ликворный барьер – 67
- гемато-энцефалический барьер – 54
- гипервентиляция – 415, 416, 426, 438
- гипокапния – 415, 416
- гиперкапния – 415, 416
- граница безопасного ВЧД – 159
- декомпрессивная краниотомия (ДК) – 161, 377, 454, 552, 567,
- диффузионная корреляционная спектроскопия (DCS) – 301
- дренирование ликвора – 110, 115
- интракраниальный комплайнс (комплаинс мозга) – 127, 130,
- комплаинс мозга – 127, 130, 136, 195, 196, 364,
- компьютерная томография с ксеноном (Хенон-СТ) – 284
- краниоспинальный комплайнс – 133, 135, 141, 182, 206
- критерии CDC – 116
- критический уровень ВЧД(ВЧГ) – 160, 205, 207, 208
- количественная оценка внутричерепной гипертензии – 164
- лазерная доплеровская флоуметрия (LDF) – 299
- лиганды, ligands – 391
- ликвор – 60
- магнитно-резонансная бесконтрастная ASL-перфузия (ASL-MRI) – 286
- мембранные рецепторы – 391
- методы разведения индикатора – 281
- метод Кети-Шмидта – 281
- набухание клетки (swelling) – 78
- нейрососудистое взаимодействие – 464, 466
- одnofотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) – 292
- осмолит – 42
- отек мозга вазогенный – 72
- отек мозга цитотоксический – 73
- отек мозга интерстициальный – 74
- отек мозга осмотический – 75
- осмотический стресс – 78
- паренхиматозный датчик ВЧД– 107
- передача сигнала – 393
- периваскулярное пространство – 62, 195, 209, 278, 465
- перфузия мозга – 152, 163, 275, 515, 564, 572
- перфузионная компьютерная томография (КТ-перфузия) – 285
- перфузионно-взвешенная МРТ (PW-MRI; PWI; DSC-MRI) – 286
- пики пульсовой волны ВЧД – 191-201
- плотные контакты – 56
- позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) – 291
- простагландин E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) – 400

простациклин – 400  
 радиоактивные фармацевтические препараты (РФП) – 288  
 радиоизотопное исследование объемного кровотока – 288  
 резервные пространства – 131, 132, 147, 209, 211  
 сигнал – 390  
 сморщивание клетки (shrink) – 78  
 строение мозговых капилляров – 54  
 спектроскопия ближнего инфракрасного диапазона (NIRS) – 303  
 спектроскопия когерентной гемодинамики (CHS) – 307  
 тензометрический датчик ВЧД – 107  
 термодиффузионная флоуметрия (thermal diffusion flowmetry; TDF) – 293  
 транскраниальная доплерография (ТКДГ) – 295  
 ультразвуковая доплеровская флоуметрия – 296  
 упругость (elastance) – 127, 128, 140, 142, 143  
 функциональная магнитно-резонансная томография – 293  
 церебральный комплайнс (комплаинс мозга) – 127  
 цитоплазматические рецепторы – 392  
 щелевые соединения – 406  
 ядерные рецепторы – 392  
 яремная термодилуция – 283  
 20-гидрокси-эйкозатетраеновая кислота (20-HETE) – 400  
 COI (cerebral oxygenation index) – 504, 506  
 COR (CPP oxygen reactivity) – 505, 506  
 COx – 504, 506  
 Dx-CPP (diastolic flow velocity index) – 502, 503, 506  
 Dx-ABP (diastolic flow velocity index) – 502, 503, 506  
 Dx-ABP (Dxa; Dx\_a) – 502, 503, 506  
 Flx (Flow-ICP index) – 502, 503, 506  
 flow-mediated vasodilatation – 473, 474  
 HVI (hemoglobin volume index) – 504, 506  
 HVx – 504, 506  
 Lx\_a – 505, 506  
 Lx (LDF-based autoregulatory index) – 505, 506  
 L-PRx – 501, 506  
 MOCAIP (the morphological clustering and analysis of ICP pulse) – 245  
 Mx-ABP (Mxa; Mx\_a) mean flow velocity index – 502, 503, 506  
 Mx-ABP – 502, 503, 506  
 Mx-CPP (mean flow velocity index) – 502, 503, 506  
 neurovascular coupling – 464, 466  
 nTHI (Normalised Tissue Haemoglobin Index) – 504, 506  
 ORx – 505, 506  
 P1 (percussion wave) – 193  
 P2 (tidal wave) – 194  
 P3 (dicrotic wave) – 194  
 PVI (pressure-volume index) – 138-144  
 PAx – 501, 506  
 RAC – 501, 506  
 Richmond bolt – 106, 110  
 Sx-CPP (systolic flow velocity index) – 502, 503, 506  
 Sx-ABP (systolic flow velocity index) – 502, 503, 506  
 Sx-ABP (Sxa; Sx\_a) – 502, 503, 506  
 THx – 504, 506  
 THx\_a – 504, 506  
 TOI (Tissue Oxygenation Index) – 504, 506  
 TOx\_a – 504, 506  
 TOx – 504, 506

