

**ГОСУДАРСТВЕННОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ «УРАЛЬСКАЯ  
ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ ФЕДЕРАЛЬНОГО  
АГЕНТСТВА ПО ЗДРАВООХРАНЕНИЮ И СОЦИАЛЬНОМУ  
РАЗВИТИЮ»**

На правах рукописи

Громов Владимир Сергеевич

Соотношение показателей центральной и церебральной гемодинамики у  
больных с острой церебральной недостаточностью и внутричерепной  
гипертензией

14.00.37 – Анестезиология и реаниматология

**ДИССЕРТАЦИЯ**  
на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель  
доктор медицинских наук,  
А.Л. Левит

Екатеринбург – 2008

## Оглавление

<b>Список сокращений</b>	3
<b>Введение</b>	4
Актуальность проблемы	4
Цель исследования	5
Задачи исследования	6
Научная новизна	6
Практическая значимость	7
Основные положения, выносимые на защиту	7
<b>Глава 1. Внутричерепная гипертензия – центральный механизм патогенеза синдрома церебральной недостаточности</b>	9
1.1 Исторические аспекты изучения взаимосвязи внутричерепного давления и мозгового кровотока	9
1.2 Особенности церебральной ликворо и гемодинамики в норме и при внутричерепной гипертензии	12
1.3 Церебральное перфузионное давление как компонент системы церебральной защиты у больных с внутричерепной гипертензией	17
1.4 Общие подходы использования симпатомиметиков для поддержания церебральной перфузии	23
<b>Глава 2. Материалы и методы исследования</b>	31
2.1 Описание исследования	31
2.2 Клиническая характеристика больных	34
2.3 Методы исследования	38
2.4 Методы статистической обработки материала	41
<b>Глава 3. Взаимоотношение центральной и церебральной гемодинамики у больных с острой церебральной недостаточностью и внутричерепной гипертензией</b>	43
<b>Глава 4. Основные закономерности влияния изменения показателей центральной гемодинамики на показатели церебральной гемодинамики при разных уровнях внутричерепной гипертензии</b>	49
<b>Заключение</b>	62
<b>Выводы</b>	67
<b>Практические рекомендации</b>	67
<b>Список литературы</b>	69

## Список сокращений

АД	- Артериальное давление
ВЧГ	- Внутричерепная гипертензия
ВЧД	- Внутричерепное давление
ДЛА	- Давление легочной артерии
ДЗЛА	- Давление заклинивания легочной артерии
ИПР	- Индекс перфузионной регуляции
КТ	- Компьютерная томография
ЛСК	- Линейная скорость кровотока
МОК	- Минутный объем кровообращения
ОАР	- Отделение анестезиологии-реанимации
ИПСС	- Индекс периферического сосудистого сопротивления
САД	- Среднее артериальное давление
САК	- Субарахноидальное кровоизлияние
СВ	- Сердечный выброс
СИ	- Сердечный индекс
СМА	- Среднемозговая артерия
СЦЗ	- Система церебральной защиты
ТКДГ	- Транскраниальная доплерография
ЦПД	- Церебральное перфузионное давление
Са	- Сосудистый комплайнс
Сс	- Краниоспинальный комплайнс
GCS	- Шкала ком Глазго
КО	- Коэффициент овершута
Pi	- Пульсативный индекс
Ri	- Резистивный индекс

## **Введение**

### **Актуальность проблемы**

В нейрореаниматологии развитие научных представлений о патогенезе острой церебральной недостаточности способствует созданию протоколов терапии, направленных на профилактику развития нейропатологического синдрома. При этом поддержание адекватной церебральной перфузии является важным компонентом комплексной системы церебральной защиты от внутричерепной гипертензии [5].

Увеличенное внутричерепное давление может являться результатом диффузного или фокального повреждения мозга. Массивное повреждение, мозговой отёк, и гидроцефалия – являются самыми частыми причинами внутричерепной гипертензии [88].

Когда внутричерепная гипертензия превышает компенсаторные возможности системы кровообращения, мозговой кровоток падает и развивается ишемическая гипоксия мозга [60].

Краниоспинальный комплайнс позволяет внутричерепному давлению оставаться в нормальном диапазоне . Увеличение внутричерепного объема сопровождается снижением внутричерепного комплайнса и даже небольшое дальнейшее увеличение внутричерепного объема могут заканчиваться драматическим увеличением внутричерепного давления. Прямые последствия увеличения внутричерепного давления включают глобальную ишемию связанную с низким церебральным перфузионным давлением и дислокацию мозговой ткани. Поэтому, по мере истощения резерва краниоспинального комплайнса эффективное церебральное перфузионное давление обеспечивается за счет повышения системного давления, что позволяет преодолевать возросшее периферическое сопротивление кровотоку [5].

В неповрежденном мозге, мозговой кровоток благодаря ауторегуляции поддерживается в широком диапазоне церебрального перфузионного давления. Ауторегуляция мозгового кровотока определяется, как способность мозга поддерживать мозговой кровоток относительно постоянным, несмотря на изменения церебрального перфузионного давления. Этот механизм часто нарушается после даже умеренного повреждения мозга [97], и приводит к неблагоприятному результату[ 141,124] Считается, что этот механизм - мощная защита поврежденного мозга от перфузионно обусловленного вторичного инсульта.

Таким образом, проблема адекватного гемодинамического обеспечения мозга у больных с внутричерепной гипертензией и сосудистой патологией головного мозга представляется особенно важной. В связи с этим экстренное восстановление и поддержание оксигенации и перфузии головного мозга является одной из приоритетных задач интенсивной терапии[ 53].

Несмотря на большое количество публикаций, в литературе нет данных о том, насколько эффективно повышение среднего артериального давления (САД) и сердечного выброса (СВ), как компонентов системы церебральной защиты у больных с разным уровнем внутричерепной гипертензии , каковы пределы этой компенсации. Не решенным остался вопрос оптимального выбора симпатомиметиков для проведения управляемой артериальной гипертензии у больных с разной степенью выраженности внутричерепной гипертензии.

Изучению этих нерешенных вопросов и посвящено настоящее исследование.

## Цель работы

Выявить взаимоотношения центральной и церебральной гемодинамики у больных с разной степенью выраженности внутричерепной гипертензии и пути регуляции церебрального перфузионного давления.

## **Задачи исследования**

1. Выяснить роль церебрального перфузионного давления как компонента церебральной защиты при различных уровнях внутричерепной гипертензии.
2. Оценить влияние изменений показателей центральной гемодинамики на мозговой кровоток у больных с разной степенью выраженности внутричерепной гипертензии.
3. Оценить влияние симпатомиметических препаратов на мозговой кровоток, церебральное перфузионное и внутричерепное давление у больных с разной степенью выраженности внутричерепной гипертензии.

## **Научная новизна**

1. Определена роль повышения церебрального перфузионного давления как компонента церебральной защиты при разной степени выраженности внутричерепной гипертензии.
2. Впервые показано, что для сохранения адекватного церебрального перфузионного давления в условиях внутричерепной гипертензии повышение среднего артериального давления является гетерогенным процессом.

Первый этап – это централизация кровообращения, когда за счет повышения общего периферического сосудистого сопротивления кровоток перераспределяется в сердце, почки, мозг.

Второй этап – это увеличение сердечного индекса, необходимого для поддержания диастолической составляющей мозгового кровотока, когда собственная ауторегуляция уже исчерпана.

3. Впервые доказаны различия взаимосвязи изменений показателей центральной гемодинамики и мозгового кровотока при использовании различных симпатомиметиков у больных с разной степенью внутричерепной гипертензии.

## **Практическая значимость**

1. Показана необходимость мониторинга центральной и церебральной гемодинамики у больных с внутричерепной гипертензией.

2. Выявлена степень внутричерепной гипертензии, при достижении которой увеличение минутного объема кровообращения не приводит к увеличению мозгового кровотока.

3. На основании проведенных исследований разработан оптимальный алгоритм применения симпатомиметических препаратов в зависимости от исходной степени внутричерепной гипертензии.

### **Апробация работы:**

Результаты работы доложены на заседаниях проблемной комиссии по анестезиологии и реаниматологии УГМА в 2008г, на конференции молодых ученых Городской клинической больницы №40 г. Екатеринбурга, на областном обществе анестезиологов – реаниматологов (Екатеринбург, 2008), на научно практической конференции молодых ученых (Екатеринбург, 2008).

### **Публикации:**

По теме диссертации опубликовано 5 работы, в том числе 4 в центральной печати.

### **Объем и структура работы:**

Содержание диссертации изложено на 86 листах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, 4 глав, заключения, выводов, указателя использованной литературы, включающего 65 источников на русском языке и 107 иностранных источников. Работа иллюстрирована 19-ю таблицами и 7-ю рисунками.

### **Положения, выносимые на защиту:**

1. Характер взаимосвязи изменения показателей центральной гемодинамики и мозгового кровотока при применении симпатомиметиков обусловлен наличием внутричерепной гипертензии и зависят от степени ее выраженности.

2. Компенсаторная роль повышения церебрального перфузионного давления, как компонента церебральной защиты ограничена степенью внутричерепной гипертензии.

3. Повышение церебральной перфузии и снижение внутричерепного давления имеют самостоятельное значение в системе церебральной защиты и зависят от степени внутричерепной гипертензии .

4. Применение симпатомиметических препаратов является эффективной мерой профилактики вторичной церебральной ишемии у больных с внутричерепной гипертензией.

## **Глава 1**

**Внутричерепная гипертензия- центральный механизм патогенеза синдрома церебральной недостаточности**

### **1.1 Исторические аспекты изучения взаимосвязи внутричерепного давления и мозгового кровотока.**

Внутричерепная гипертензия (ВЧГ) является наиболее важным синдромом в нейрореаниматологии, во многом определяющим течение и исход церебральной недостаточности[5].

Первые попытки научного обоснования физиологической сущности внутричерепного давления связаны с именами A. Monro (1783); G. Kellie, (1824) [129], которые предположили, что головной мозг и наполняющая его кровь являются несжимаемыми, помещенными в ригидный и нерастяжимый череп, чей объем оставался постоянным.

H.Cushing (1901, 1902, 1903), описал как в эксперименте, так и клинических исследованиях замкнутую взаимосвязь между внутричерепным давлением (ВЧД) и артериальным давлением (АД) и предположил, что АД растет для того, чтобы обеспечить адекватное кровоснабжение продолговатого мозга. Предполагалось, что стимулом для подобной вазопрессорной реакции является мозговая ишемия.

Основной этап в изучении вопроса ВЧД начался в 50-60-е годы, когда были опубликованы N.Lundberg et al. Ими были разработаны и применены в клинической практике простые и безопасные методы измерения и мониторинга ВЧД, приведены убедительные факты зависимости выраженности неврологической симптоматики от уровня внутричерепного давления.

Впервые количественные данные о соотношение между внутричерепной гипертензией и величиной мозгового кровотока были получены Kety, Schmidt в

1948. Авторы обнаружили понижение мозгового кровотока до 50% против нормы [121].

Ryder с соавт(1951) [139] исследуя мозговой кровоток при внутричерепной гипертензии, показал, что основной переменной величиной, регулирующей внутричерепное давление, является скорость мозгового кровотока.

В последующие годы были опубликованы исследования Espagno(1952) [100]; Bernsmeier, Siemons(1953) [76]; Brobeil, Hermann, Kramer(1954) [172] общим для которых являлось то, что при опухолях головного мозга, сопровождающихся внутричерепной гипертензией было выявлено различной степени выраженности уменьшение мозгового кровотока и повышение сосудистого сопротивления.

Tonnis (1956) [105] считали, что если не принимать во внимание высоту кровяного давления и химизм крови, то степень повышения внутричерепного давления, является единственным фактором, который оказывает влияние на мозговой кровоток[40,44,45,46].

ВЧД часто рассматривается, как некое равномерно распределенное давление в пределах полости черепа [4,20,22,24], нормальная величина внутричерепного давления составляет – 7-15 мм рт. ст[61,62,88].

Внутричерепное давление формируется статическими и динамическими силами, действующими в интракраниальном пространстве [Фитч У., 1997].

### **Причины ВЧГ:**

- внутричерепные объемные образования (опухоль, гематома, абсцесс);
- вазогенный отек мозга (повреждение гематоэнцефалического барьера) - травма,

инфекция, геморрагический и ишемический инсульт; - цитотоксический отек мозга - гипоксическое повреждение клеток мозга (после остановки сердца, в результате тяжелой дыхательной недостаточности), ранняя стадия ишемии мозга, почечная и печеночная энцефалопатия, синдром неадекватной продукции андидиуретического гормона, гипонатриемия. - интерстициальный отек (нарушение оттока ликвора) - гидроцефалия, чаще окклюзионная [38,43,52,55].

Исследования, выполненные в 1980-х и начале 2000-х годов, обеспечили хорошую базу для современной концепции церебральной недостаточности.

Было доказано, что снижение церебральной перфузии и плохой исход у больных с черепно-мозговой травмой связаны как с артериальной гипотензией ( Seelig,1986; Socchetti,1996; Jones 1994; Manley,2001) , так и интракраниальной гипертензией (Margarou,1991; Miller,1981; Narayan,1981; Struchen,2001).

Полученные данные о взаимном влиянии артериальной гипотензии и ВЧД на прогноз заболевания привели к попыткам интегрировать этот показатель с величиной среднего артериального давления (САД). С этой целью в клинической практике стал использоваться расчетный параметр - церебральное перфузионное давление (ЦПД) (Ploughmann et al., 1994) [98].

Под ЦПД понимается разница между средним артериальным и средним внутричерепным давлением, при этом его нормальная величина составляет 70-90мм.рт.ст.( Steiner LA, Andrews PJ., 2006) [ 158] . Считается, что ЦПД ниже 70 мм.рт.ст. является фактором, провоцирующим ишемию нейронов и вторичную церебральную гипоксию (Tolias C, Sgouros S. 2003.; Czosnyka M, Pickard JD 2004) [ 166,89].

Вероятность плохого прогноза у пациентов с ЧМТ повышается, если ЦПД падает ниже этого порога[72,84,49,52] (Struchen et al, 2001., Marín-Caballos AJ et al 2005.).

Поэтому мероприятия по снижению ВЧД и поддержанию адекватной церебральной перфузии занимают центральное место в современных протоколах интенсивной терапии острой церебральной недостаточности[38,39,41,64,70].

## **1.2. Особенности церебральной ликворо и гемодинамики в норме и при внутричерепной гипертензии.**

Поддержание церебрального гомеостаза основано на таких первичных церебральных реакциях, как ауторегуляция мозгового кровообращения, перераспределение объемов внутричерепных компонентов (паренхимы мозга, спинномозговой жидкости, крови) с последующим вовлечением всей системы гомеостаза(дыхание,кровообращение, эндокринная система и т.д.) [134,120,33]. Значимыми параметрами, количественно описывающими эти реакции, являются внутричерепное и церебральное перфузионное давление[1,10,175,176,177].

В условиях нормального внутричерепного давления динамика мозгового кровотока тесно связана с понятием его ауторегуляции, означающим способность мозговых сосудов сохранять относительно неизменной объемную скорость мозгового кровотока при изменении ЦПД в широких пределах (от 50 до 170 мм рт.ст. )[60,142]. При наличии внутричерепной гипертензии происходит "срыв" ауторегуляции, и мозговой кровоток начинает линейно следовать за изменениями САД. (Качков И. А., 1999 Haller J., 1980) [25,31,110,18].

Нормальные величины ВЧД составляют 5-15 мм.рт.ст. Оно определяется совокупностью давлений в дуральных венозных синусах, продукции спинномозговой жидкости и сопротивления ее резорбции[152].

Поскольку мозг не способен запасать энергию, то ему требуется постоянное поступление оксигенированной крови, содержащей достаточную концентрацию глюкозы, для поддержания функциональной и структурной целостности. При этом состояние мозгового кровотока является решающим фактором в обеспечении метаболизма мозговой ткани, что достигается оптимизацией баланса между церебральной кислородной доставкой и потребностями в кислороде. [М. Самуэльс, 1997; В.Д. Трошин, А.В. Густов, О.В. Трошин, 1997]. [60]

Компонентами внутричерепного содержимого являются : паренхима мозга, спинномозговая жидкость, кровь. Если один из компонентов увеличивается в объеме ( рост опухоли, кровоизлияние, клеточный отек, нарушение соотношения между резорбцией и продукцией), то по принципу Monro-Kellie должно произойти компенсаторное уменьшение объема других компонентов[129]. После того, как будут исчерпаны резервы данной компенсации, произойдет повышение ВЧД. Скорость развития клинических проявлений повышенного ВЧД зависит от темпа прогрессирования и характера патологического процесса [120,170,62]. Комплекс механизмов компенсации определяется свойством податливости (то есть способностью адаптироваться к увеличению объема) краиноспинальной системы и церебральной сосудистой системы. Податливость краиноспинальной системы (комплайнс) обеспечивается соответствием между продукцией и резорбцией спинномозговой жидкости [132]. При увеличении объема внутричерепного содержимого продукция спинномозговой жидкости сокращается, а резорбция увеличивается, что и обеспечивает постоянство ВЧД [147]. По мере снижения комплайнса ВЧД повышается. Так как соотношение между объемом и давлением внутри черепа имеет нелинейный характер, наступает момент экспоненциального увеличения ВЧД в ответ на незначительный прирост объема внутричерепного содержимого[152,7].

Клинические проявления повышения ВЧД начинаются с того момента, когда происходит патологическое разобщение различных отделов содержимого черепа[135,27]. В результате разобщения, давление, создаваемое спинномозговой жидкостью и пульсовыми колебаниями артерий, не может больше свободно распространяться вдоль расположенных внутри черепа и позвоночного канала пространств. При этом возникают градиенты давления между различными частями краиноспинальной полости, которые на фоне снижения комплайнса, приводят к дислокации и вклиниению стволовых структур[137,170] . На этом этапе всегда отмечается угнетение сознания, которое означает, что резервы краиноспинальной податливости исчерпаны (Kuchiwaki H,1986) [123].

Степень обратимости данного процесса в этом случае зависит от эффективности второго механизма компенсации, связанного с церебральной сосудистой системой (Durward QJ,1983) [96,111,119,163,].

Сущность этого механизма состоит в следующем. При достаточном системном давлении в систолу емкостные сосуды наполняются кровью, при этом стенка сосуда растягивается и таким образом происходит накопление энергии, необходимой для поддержания мозгового кровотока в диастолу[67]. Показатель, описывающий данную зависимость, называют артериальный сосудистый комплайнс( Са) [169]:

$$Ca = \Delta V / \Delta P,$$

Где  $\Delta V$  изменение объема крови и  $\Delta P$  изменение артериального давления.

Определить уровень снижения перфузионного давления, при котором возникают существенные нарушения кровообращения весьма не просто. Так, если вещество мозга увеличивается в размерах относительно медленно и не смещается в такой степени, чтобы привести к прекращению кровотока, либо к окклюзии путей циркуляции спинномозговой жидкости, то повышение ВЧД не

влияет на функциональное состояние центральной нервной системы[94,68]. Следовательно, до тех пор, пока обеспечивается поддержание достаточного для метаболических потребностей нервных клеток уровня ЦПД, процесс компенсирован[155,51].

Когда внутричерепная гипертензия превышает компенсаторные возможности системы кровообращения, мозговой кровоток падает, и возникают метаболические признаки ишемии и снижение электрической активности мозга [М. Самуэльс,1997; А.А. Старченко, 2002] [ 60].

Когда наступает ишемия, метаболические и клинические последствия ишемии головного мозга зависят не только от последовательности событий, вызванных возникновением сосудистого каскада, но также от места, тяжести, продолжительности мозговой ишемии, наличия коллатерального кровотока и уровня метаболических потребностей мозга. Наиболее чувствительными к ишемии клетками мозга являются нейроны, за которыми в порядке уменьшения следуют клетки олигодендроглии, астроциты и эндотелиальные клетки. Поэтому, для предотвращения необратимых изменений в мозге важно не просто поддержание притока крови к мозгу, а соответствие доставки к мозгу необходимых метаболитов и потребности нейронов в них. [Ч.П. Ворлоу, 1998]. Bouma, Muizelaar[77] (1997) формулируют эту задачу следующим образом: "Поддержание оптимального притока к мозгу богатой кислородом крови". Поэтому мониторинг ВЧД и ЦПД является ключевым звеном всей системы церебральной защиты[56,61,59,64].

Доказано[113,159], что контроль ВЧД на уровне < 20-25 мм.рт.ст., и ЦПД > 60-70 мм.рт.ст. был достоверно связан с улучшением исхода у больных с ЧМТ.

Общепринято расценивать, как критический уровень повышения ВЧД, величину 25-30 мм.рт.ст.( Saul,1982;Timofeev,2006;) [ 151,165]

Для оценки оптимального уровня ЦПД широко используют непрямые методы измерения МК, включающие транскраниальную допплерографию, и методики, основанные на принципе Фика.

Транскраниальная допплерография оценивает скорость кровотока в средней мозговой артерии (в меньшей степени - в других крупных церебральных артериях). Ограничением метода является определение скоростных показателей кровотока, а не объемных[8,65,15].

В то же время сопоставление различных характеристик скорости кровотока продемонстрировало хорошие возможности для оценки сосудистой реактивности (Czosnka M et al., 1994) [91]. Считается, что достижение нижнего порога ЦПД должно сопровождаться вазодилатацией для поддержания достаточного мозгового кровотока. Допплерографическим индексом вазодилатации является коэффициент овершута (КО), предложенный Д.В.Свистовым (1997), который отражает состояние вазодилататорного резерва динамической, миогенной ауторегуляции системы церебрального кровообращения и позволяет определить степень его компенсации при критических изменениях в центральной гемодинамике и параметрах вентиляции.

А.В. Семенютин с соавт. отмечают, что для оценки показателей мозгового кровотока не обязательно использовать методы измерения объемных характеристик кровотока, и транскраниальная допплерография (ТКДГ) вполне может служить методом косвенной оценки церебральной гемодинамики учитывая тот факт, что просвет базальных артерий мозга при физиологических тест-нагрузках изменяется незначительно по сравнению с диаметром артерий малого калибра. Таким образом, динамика линейной скорости кровотока (ЛСК) в базальных сегментах отражает, в основном, изменения объемного кровотока в бассейнах соответствующих артерий. В настоящее время ТКДГ является основным методом изучения регуляции мозгового кровотока в клинике.

Суммируя приведенные выше материалы, можно констатировать, что основными механизмами реализации компенсаторных процессов являются краниоспинальный и сосудистый комплайнс, а также состояние системной гемодинамики, в частности церебральное перфузионное давление.

Поэтому протокол мониторинга больного с церебральным повреждением, помимо определения ВЧД и краниоспинального комплайнса, должен включать контроль церебральной гемодинамики, используя для этого наиболее информативные показатели транскраниальной допплерографии: скорость, индекс резистивности, коэффициент овершута, ЦПД.

### **1.3. Церебральное перфузионное давление, как компонент системы церебральной защиты у больных с внутричерепной гипертензией.**

Теоретические аспекты современной интерпретации механизмов компенсации при нарастании мозгового объема разработаны Белкиным А.А. Им же предложено название синдрома –«Система церебральной защиты», объединяющего эти механизмы[6].

Под термином «Система церебральной защиты» в настоящее время понимается синдром, в основе которого лежит комплекс механизмов, направленных на преодоление прогрессирования внутричерепной гипертензии при острой церебральной недостаточности.

В общих чертах патогенез данного синдрома выглядит следующим образом.

В результате полученного первичного повреждения в паренхиме мозга появляется популяция пострадавших клеток в состоянии цитотоксического отека из-за нарушенного трансмембранныго транспорта электролитов. В силу увеличившегося объема отечные клетки оказывают компримирующее воздействие на соседние клетки, вызывая тем самым масс-эффект[136,37]. Так

происходит распространение отека на интактные клетки. Продолжающееся увеличение патологического объема вызывает компрессию капиллярно-пиального русла. Это нарушает микроциркуляцию, вызывает гипоксию-ишемию в зонах, непосредственно не связанных с первичным масс-эффектом, и приводит к патологическому разобщению различных отделов содержимого черепа[81,3]. В результате разобщения давление, создаваемое спинномозговой жидкостью и пульсовыми колебаниями артерий, не может больше свободно распространяться вдоль расположенных внутри черепа и позвоночного канала тканей и пространств спинномозговой жидкости. Между вовлеченными в отек и сохранными структурами возникает разница паренхиматозного давления, что инициирует дислокацию в направлении более низкого давления. Итогом этого процесса становится диффузный отек всего головного мозга и его смещение в направлении единственного (если нет трепанационного дефекта) открытого выхода из полости черепа отверстия - большого затылочного. Там происходит финальная компрессия стволовых структур с угнетением первичных центров дыхания и кровообращения и прекращение жизнедеятельности мозга[54]. Важно подчеркнуть, что неврологическая симптоматика появляется тогда, когда нарушается мозговое кровообращение.

Очевидно, что на каждом этапе прогрессирования ВЧГ действует соответствующий механизм системы церебральной защиты (СЦЗ).

Комплекс механизмов компенсации определяется свойством податливости, то есть способностью адаптироваться к увеличению объема краиноспinalьной системы[7,101]. Первым ответом на появление и распространение дополнительного объема является использование резерва эластичности мозгового вещества и свободных пространств внутри черепной коробки. Податливость краиноспinalьной системы (Cc) обеспечивается соответствием между продукцией и резорбцией спинномозговой жидкости[154]. Именно преобладание резорбции позволяет освободить дополнительные пространства для "отекающего" мозга,

сдерживая развитие микроциркуляторных нарушений. По мере исчерпания резерва краниоспинального комплайнса эффективное церебральное перфузионное давление (ЦПД) обеспечивается за счет повышения системного давления, что позволяет преодолевать возросшее периферическое сопротивление кровотоку[169]. Система ауторегуляции мозгового кровообращения противодействует этому за счет резерва вазодилатации. Если терапия ВЧГ оказывается неадекватной - перфузионное давление начинает снижаться, чему способствует уменьшение церебральной фракции крови. Гипоперфузия провоцирует формирование новых участков ишемизированной ткани. В этих участках возрастает экстракция О<sub>2</sub>, достигая 100%. Таковы основные известные нам из литературы механизмы компенсации ВЧГ.

Таким образом, несмотря на разнообразие этиологических факторов внутричерепной гипертензии, всем им присуща однотипность патогенетических механизмов повреждения головного мозга, которая определяет во многом унифицированный лечебный подход[19,23,26,54]. Предупреждая и ограничивая влияние вторичных патологических факторов, можно существенно улучшить прогноз повреждений и заболеваний головного мозга (Царенко С.В., Крылов В.В., 1998г.) [63].

Согласно современным представлениям, для предотвращения развития вторичных ишемических повреждений необходимо обеспечить соответствие между потребностями в кислороде и возможностями его доставки. Для создания этого соответствия можно или повысить доставку, или снизить потребление кислорода[17,11,9,13].

Известно[16], например, что при сохраненном уровне кровотока транспорт кислорода к клеткам может возрасти в 3 раза за счет увеличенной утилизации кислорода при продвижении крови к клеткам. Следовательно, без увеличения кровотока (минутного объема кровообращения) потребление

кислорода может быть увеличено максимум в 3 раза и снижение минутного объема кровообращения (МОК) только на 1/3 приведет к тяжелым нарушениям жизнедеятельности клеток. Отсюда следует, что если МОК будет поддерживаться на достаточном уровне, обеспечивающим транспорт кислорода, то транспорт других веществ, необходимых для реализации обмена веществ, будет поддерживаться автоматически. Логично предположить, что процессы транспорта кислорода, его потребления, интенсивности обмена веществ и уровня жизнедеятельности организма, должны быть тесно связаны, а потребление кислорода является фактором регуляции МОК.

В связи с этим экстренное восстановление и поддержание оксигенации и перфузии головного мозга за счет увеличения МОК является одной из приоритетных задач интенсивной терапии (Потапов А.А. и соавт.,1998) [53].

Интегральным показателем МОК является артериальное давление.

Оптимальная величина АД остается предметом дискуссий, из-за существующих противоречий относительно оптимального уровня АД у больных с острой церебральной недостаточностью различного генеза и недостаточного количества современных исследований (Chobanian,2003;Jack C. Rose,2004). [153,118]

Важность поддержания адекватного АД у больных с острой церебральной недостаточностью вследствие ишемии, травмы либо субарахноидального кровоизлияния обусловлена тем, что в зоне повреждения происходит нарушение ауторегуляции мозгового кровообращения и мозговой кровоток начинает пассивно следовать за изменениями АД[74,60,63,35]. При этом большое значение придается активации барорецепторных рефлексов, прессорных и депрессорных центров ствола головного мозга и взаимодействие между бульбоспинальными прессорными и медуллярными депрессорными путями как защитный ответ против дальнейшего церебрального повреждения (Chalmers J,1998 ) [127].

При снижении цереброспинального комплайнса в результате роста опухоли, кровоизлияния, прогрессирования отека мозга, вызванная ауторегуляцией вазодилатация увеличивает внутричерепной объем крови и может приводить к увеличению ВЧД и снижению ЦПД (M.J. Rosner,1992) [149], а также возрастанию смертности и ухудшению исхода у больных с ЧМТ [86,102,131,163].

Чтобы воспрепятствовать этому процессу, добиваются увеличения среднего АД, что ведет к увеличению ЦПД и сужению сосудов мозга. Эта вазоконстрикция ведет к уменьшению внутричерепного объема крови, что далее приводит к снижению ВЧД и еще более повышает ЦПД[28,29,32]. Этот терапевтический подход с помощью создания предпосылок для вазоконстрикции в неповрежденных отделах мозга, ведет к увеличению перфузии в его поврежденных отделах, (Steiner LA,2004; Robertson C,1999)[93,146] и приводит к улучшению исходов у больных с ЧМТ( Eker C,1998; Juul N,2000 ) [115,117].

Клинически это реализуется увеличением объема циркулирующей плазмы и применением вазопрессоров, если в них есть необходимость. Однако следует подчеркнуть, что управляемая гипертензия оказывает положительный эффект при сохранности механизмов ауторегуляции МК и гипертензия не должна выходить за пределы ауторегуляции для данного больного, т.е. от 80 до 100 мм рт.ст. (по ЦПД) [30,34,52].

При заболеваниях головного мозга, особенно при геморрагических инсултах многие исследователи высказывают опасения повторного кровоизлияния в мозг из-за повышения АД[57,38].

В то же время, основываясь на теоретических предположениях об опасности снижения перфузии мозга, Johnston KC,2003; Boysen G.,2004; Adams HP,2004 [79,109] считают необходимым снижать АД при ишемическом инсульте только при превышении уровня систолического АД  $> 200$  мм рт. ст., или диастолического АД  $> 120$ . Другие исследователи гипотензивную терапию

проводят при систолическом АД 190 мм рт. ст. [12,174]. Следует отметить, что выбор «критического» уровня АД носит в этих и других работах декларирующий характер.

В противоположность теории Рознера исследователи (P.O. Grände, C.-H. Nordström, 1998) [108] из шведского университета г. Лунд (Lund) считают, что избыточное давление крови в головном мозге может быть опасным. Согласно их взглядам, необходимо не повышение перфузионного давления, а ограничение ЦПД величиной 50 мм рт.ст. Авторы концепции рассматривают артериальную гипертензию как пусковой фактор вазогенного отека мозга из-за развития феномена «роскошной перфузии» и избыточного гидростатического давления в сосудах мозга. Эти исследователи предполагают, что избыточный кровоток в церебральных сосудах может приводить к транскапиллярному переходу жидкой части крови в интерстициальное пространство, развитию отека и дислокации мозга.

Недавние исследования показали (Nordstrom CH,2003), что эта концепция применима для больных с крайне тяжелыми церебральными повреждениями, которые протекают с утратой механизмов ауторегуляции МК и/или реактивности на CO<sub>2</sub>. При этом также допускается прорыв гемато-энцефалического барьера (ГЭБ) с проницаемостью его для электролитов [73]. В этой ситуации перемещение жидкости через мембранны зависит от градиента гидростатических давлений между церебральными капиллярами и интерстицием. У этих больных, когда механизмы ауторегуляции не работают, среднее АД передается непосредственно на мозговые капилляры и образование отека является пропорциональным градиенту давлений артерии/интерстиций. Период управляемой артериальной гипотензии в этой ситуации должен поддерживаться до восстановления функции ГЭБ.

В настоящее время неясно, какая из гипотез, Rosner или Lund, ближе к истине, так как прямого сравнения этих двух методик не было сделано (Jack C. Rose, 2004) [118]

В настоящее время ведется активная дискуссия, какой из показателей - ЦПД или ВЧД - должен быть основным критерием при выборе лечебной тактики. В то время, как концепция университета в г. Ланде, Швеция (Lund concept) основное внимание уделяет контролю за ВЧД (Grande , Nordstrom, 1998) [108], другие исследователи (Lang, 1998) [125] приоритетным считают контроль ЦПД. По мнению Chestnut (1998) [86] анализ стратегии, направленной на контроль ЦПД, демонстрирует снижение летальности на 10% с соответствующим увеличением хороших исходов по сравнению со стратегией, ориентированной на контроль ВЧД.

Таким образом, отсутствие единого взгляда на определение роли ЦПД как компонента СЦЗ свидетельствует о необходимости более углубленного изучения вопросов взаимосвязи системной и церебральной гемодинамики у больных с ВЧГ. А это имеет большое практическое значение , т.к. определяет особенности тактики интенсивной терапии ОЦН.

#### **1.4. Общие подходы использования симпатомиметиков для поддержания церебральной перфузии.**

Симпатомиметические препараты широко используются в интенсивной терапии для поддержания на достаточном уровне минутного объема кровообращения (МОК) и транспорта кислорода в организме у пациентов имеющих нарушения церебральной циркуляции вследствие травмы [40,42,43,82], сепсиса [78], субарахноидального кровоизлияния (САК) [48,58,145,161].

С одной стороны, у больных с острой нейрохирургической патологией, сопровождающейся подъемом внутричерепного давления (ВЧД), неадекватное кровоснабжение головного мозга является ведущим фактором, провоцирующим повторные ишемические повреждения[6,35,50,55].

С другой стороны, у этих больных нередко возникают нарушения сердечно-сосудистой деятельности как в результате первичного повреждения отдельных участков мозга, его мезенцефальных и мезенцефалобульбарных образований, так и вследствие осложнений травматических повреждений мозга и его заболеваний (САК, дислокации мозга) [35].

Учитывая то, что удельный вес мозгового кровотока в общей системе кровообращения достигает 20% сердечного выброса, снижение МОК может приводить к нарушениям церебральной циркуляции. В связи с этим экстренное восстановление и поддержание оксигенации и перфузии головного мозга является одной из приоритетных задач интенсивной терапии[53] Использование симпатомиметиков одно из эффективных средств обеспечения адекватной перфузии головного мозга [48] .

Однако использование этих средств несет ряд потенциально опасных эффектов для нейрохирургических больных:

1. Нарушения сердечного ритма;
2. Угроза почечной недостаточности при гиповолемии;
3. Возможность повышения ВЧД из-за углубления ангиоспазма и нарастания вазогенного отека мозга.

Царенко С.В. отмечает, что использование симпатомиметиков (допамин, адреналин, норадреналин, мезатон) для повышения ЦПД является безопасной мерой и приводит к улучшению неврологического статуса. Эффект всех симпатомиметиков отмечается практически немедленно, хорошо контролируется при изменении дозы. Дозу подбирают, исходя из гипертензивного эффекта и ориентируясь на отсутствие побочных осложнений:

тахикардии более 140 ударов в 1 минуту и гемодинамически значимых суправентрикулярных и желудочковых нарушений сердечного ритма. Начальные дозы допамина составляют 5-6 мкг/кг•мин, адреналина – 0,06-0,1 мкг/кг•мин, норадреналина – 0,1-0,3 мкг/кг•мин. Дозы постепенно повышают до достижения уровня ЦПД более 70 мм рт. ст. Если нет возможности измерения ВЧД и расчета ЦПД, то в качестве ориентира при введении прессорных аминов принимают уровень среднего АД 100 мм рт.ст. Увеличение дозировок вазопрессорных препаратов прекращают при достижении необходимого уровня АД, ЦПД или возникновении побочных осложнений. Средние дозы допамина, при которых удается получить необходимый гипертензивный эффект, составляют  $12\pm2,5$  мкг/кг•мин, адреналина –  $0,15\pm0,05$  мкг/кг•мин, норадреналина –  $0,3\pm0,1$  мкг/кг•мин. Мезатон (фенилэфрин), как правило, применяют вместе с допамином и используют в дозах 0,2-0,5 мкг/кг•мин.

Все симпатомиметики индуцируют полиурию (при условии купирования гиповолемии). Темп диуреза увеличивается в 2-5 раз и достигает 200-400 мл/ч, что требует соответствующего увеличения скорости инфузационной терапии (количество вводимых кристаллоидных растворов у отдельных пациентов может достигать 12-15 мл/кг•сут).

В. В. Вахницкая и соавт[54] оценивали применение симпатомиметиков для интенсивной терапии вторичных ишемических эпизодов, обследовали 51 больного до и после проведения оперативного вмешательства, из них 17 пациентов с черепно-мозговой травмой (ЧМТ) после удаления внутричерепной гематомы и 34 больных после клипирования артериальных аневризм (АА) головного мозга. Всем больным в послеоперационном периоде проводили инфузию симпатомиметиков в таких дозировках, чтобы уровень повышения САД составлял 30-40% от “рабочих” цифр САД пациента. Дополнительным показанием к назначению симпатомиметиков у больных после клипирования АА было снижение больным оценки по ШКГ, сопровождавшееся ускорением

ЛСК по интракраниальным артериям более 150 см/сек что расценивалось как признаки развития церебрального ангиоспазма. Авторы показатели, что УЗДГ, rSO<sub>2</sub>, ВЧД и ЦПД позволяют с большой достоверностью предсказывать возможность возникновения вторичных церебральных ишемических эпизодов. УЗДГ и регистрация rSO<sub>2</sub> позволяют в более ранние сроки распознать ухудшение церебральной перфузии и начать интенсивную терапию, в том числе и симпатомиметиками или проводить ее коррекцию. По данным авторов, колебания величины rSO<sub>2</sub> и ЛСК практически всегда опережали изменения неврологического и соматического статуса больного. При этом авторы считают, что использование симпатомиметиков у пациентов с тяжелой ЧМТ и разрывом АА – один из безопасных методов экстренного восстановления и поддержания МК, не сопровождающейся нарастанием ВЧД, развитием фатальных аритмий и нарушением функции почек, который следует расценивать как элемент комплексного лечения ишемии мозга.

Хотя симпатомиметические препараты широко используют для увеличения мозгового кровотока[36,48,83,140,142], эффекты этих препаратов на церебральную ауторегуляцию, церебральное перфузионное давление у больных с разной степенью выраженности внутричерепной гипертензии полностью не исследованы. Знание любых таких эффектов важно для более эффективного использования этих препаратов у пациентов с внутричерепной гипертензией(I. K. Moppett at all) [99]. При этом церебральное перфузионное давление (ЦПД) может изменяться независимо от внутричерепного давления (ВЧД) [176].

Bette and coll[95] показал, что инфузия добутамина (10 µg/ кг/ мин) септическим пациентам с измененным уровнем сознания, приводит к увеличению средней скорости мозгового кровотока параллельно с увеличением СИ и САД.

Хотя нет единого отношения к терапии индуцированной артериальной гипертензии, но данный метод широко используется в лечении пациентов с

церебральным ангиоспазмом после субарахноидального кровоизлияния [130,69,133]. Спорность вопроса, на что следует воздействовать в первую очередь, приводят к разным подходам в реализации этого метода лечения. Большинство авторов увеличивает САД, другие увеличивают сердечный индекс (СИ). Joseph M and coll [116] исследовали прямое независимое влияние волемического статуса, СИ, и САД на мозговой кровоток и регресс церебрального ангиоспазма. Они показали, что возрастание СИ без изменения в САД может увеличивать мозговой кровоток. Это имеет непосредственное клиническое применение, т.к. манипулирование СИ более безопасно, чем увеличение САД.

Ряд авторов Keller TS, Vander Ark GD [173,171] сообщили о регрессировании ишемических повреждений после увеличения сердечного выброса. Pritz et al [167] докладывают о регрессе неврологического дефицита вследствие церебрального ангиоспазма, когда сердечный выброс был увеличен, без увеличения САД. Davis and Sundt [92] показали существенное снижение мозгового кровотока у котов, когда сердечный выброс был снижен на эксфузию крови или на введение пропранолона, даже притом, что САД оставалось постоянным.

Darby JM [66] сообщает, что индуцированная допамином гипертензия у пациентов с субарахноидальным кровоизлиянием, улучшает мозговой кровоток в ишемизированной области.

Miller J.M. at al [131], изучая безопасность гипертензивной терапии и ее значение для предотвращения неврологического дефицита также приходят к выводу, что у больных после субарахноидального кровоизлияния, индуцированная гипертония может произвести к клиническому улучшению, при минимальном системном воздействии. У таких пациентов, индуцированная артериальная гипертония увеличивает мозговой кровоток [133,87] и приводит к обратимости очагового неврологического дефицита.

Индуцированная гипертония, как считают, улучшает лептоменингиальный коллатеральный кровоток и улучшает мозговой кровоток в ишемизированной области [87]. Хотя эта терапия не была оценена проспективным рандомизированным клиническим исследованием, в последние годы ее проводят во многих медицинских центрах. [168,122,80,167].

В экспериментальной модели фокальной церебральной ишемии, исследовались эффекты индуцированной артериальной гипертензией, на увеличение мозгового кровотока, уменьшение церебрального повреждения, и улучшения неврологического статуса [164,144,114,75,107,112]. Доказано, что индуцированная гипертензия реализуется через увеличение коллатерального кровообращения, что приводит к увеличению перфузии в ишемизированной ткани. [144,103,]

Недавно полученные данные от PET и MRI при остром ишемическом инсульте у людей подтверждают, что индуцированная фенилэфрином (мезатоном) артериальная гипертензия приводит к увеличению мозгового кровотока и доставки кислорода[143] в области повреждения у пациентов с вазоспазмом после САК[101]. Эффект гипертензивной терапии может проявляться в предотвращении постишемической гипоперфузии [127,148,138,128].

Guy Rordorf, MD в проведенном исследовании отмечают безопасность применения фенилэфрина (мезатона) при остром ишемическом инсульте не выявив неврологических и радиологических осложнений из-за использования системной гипертензивной терапии, включая геморрагическую трансформацию и прогрессирование отека мозга. Фенилэфрин ,как вазопрессорный агент был препаратом выбора, поскольку мозговые сосуды имеют низкую плотность  $\alpha_1$  рецепторов,что не производило существенной церебральной вазоконстрикции [140] не вызывает тахикардии и тахиаритмии. Однако фенилэфрин может вызывать прямую вазоконстрикцию коронарных артерий и может вызывать

кордиальную ишемию, почечную недостаточность и гастро-интестинальную ишемию[157]. При этом 75% пациентов вошедших в исследование имели один или более сердечно-сосудистых факторов риска и только у нескольких пациентов развились не значительные кордиальные осложнения и никому из пациентов не прекратили фенилэфрин из-за системных или неврологических осложнений. Т.о индуцированная фенилэфрином артериальная гипертензия относительно безопасна и не связана с неврологическими и системными осложнениями, способствует регрессу неврологического дефицита и уменьшению размеров зоны ишемического повреждения.

Nau R, Sander D, Klingelhofer J исследовали влияние инфузии допамина на изменение церебральной гемодинамики у пациентов с внутричерепной гипертензией. Допамин, в дозе 1-10 микрограммов/кг/мин был вселен в 6-ти пациентам, с церебрально-васкулярной патологией, увеличенным внутричерепным давлением и критическим ЦПД. При этом инфузия допамина приводила к снижению внутричерепного давления у трех пациентов ,а у других трех пациентов привела к умеренному его повышению. У всех пациентов, вызванное допамином повышение САД приводило к увеличению ЦПД. Т.О авторы показали, что инфузия допамина может улучшить мозговой кровоток у некоторых пациентах с выраженным отеком головного мозга.

Представленный обзор свидетельствует, что внутричерепная гипертензия (ВЧГ) вне зависимости от ее этиологии во многом определяет течение и исход церебральной недостаточности. Поэтому обоснованность мероприятий направленных на сдерживание прогрессирования внутричерепной гипертензии занимают центральное место в современных протоколах интенсивной терапии острой церебральной недостаточности.

Установлено, что одним из основных механизмов реализации компенсаторных процессов является состояние системной гемодинамики, в частности церебральное перфузионное давление. Не вызывает сомнения, что

углубленное изучения взаимосвязи изменения показателей системной гемодинамики и мозгового кровотока при разной степени выраженности внутричерепной гипертензии позволит наиболее эффективно реализовывать методы интенсивной терапии ВЧГ . В доступной литературе мы не нашли работ посвященных влиянию симпатомиметиков на мозговой кровоток при разной степени выраженности ВЧГ.

## Глава 2

### Материалы и методы исследования

#### 2.1 Описание исследования

Уральской государственной медицинской академией Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию в период с 2004 по 2006 гг. проводилось проспективное исследование влияния центральной гемодинамики на показатели мозгового кровотока у больных с внутричерепной гипертензией. Исследование проводилось в отделениях анестезиологии-реанимации (ОАР) №3 (нейрореанимационного профиля) Уральского межобластного центра микронейрохирургии Городской клинической больницы №40 (Екатеринбург). Сведения о пациентах собирались непосредственно автором.

Критериями включения пациентов в исследование являлись:

1. Наличие структурного церебрального повреждения подтвержденными данными КТ или МРТ.
2. Обязательный контроль ВЧД (установка датчика для измерения ВЧД)
3. Отсутствие гиповолемии (ЦВД не ниже 5 см.водн.ст.)
4. Проведение ИВЛ.

Критериями исключения пациентов из исследования являлись:

1. Возраст старше 75-ти лет.
2. Гиповолемия (ЦВД ниже 5 см.водн.ст.), как фактора возможной провокации гипоперфузии тканей при управляемой артериальной гипертензии.
3. Наличие декомпенсированной сердечно-сосудистой недостаточности.

4. Крайне тяжелое состояние с наличием полиорганной недостаточности.

Больные поступали в ОАР тремя путями: 1) после осложненных плановых нейрохирургических операций из операционного блока, 2) с помощью Экспертной службы терминальных состояний из других больниц г. Екатеринбурга, 3) с помощью Центра медицины катастроф из больниц Свердловской области и других регионов Российской Федерации. Всем пациентам выполнена компьютерная томография или магнитно-резонансная томография головного мозга в день поступления в ОАР №3 ГКБ №40 с целью подтверждения или исключения острой первичной церебральной патологии.

Наличие критериев включения в исследования оценивались ежедневно у всех больных ОАР №3 ГКБ №40. Больные включались в исследования с дополнительной рандомизацией на группы в день соответствия всем критериям. Фиксировались инициалы, пол, возраст больного, диагноз, дата начала заболевания, дата поступления в ОАР, дата начала и вид ИВЛ.

Всем больным проведено синхронное исследование центральной и церебральной гемодинамики на фоне применения симпатомиметиков для поддержания адекватного церебрального перфузионного давления. Центральная гемодинамика исследовалась, терmodиллюционным методом (Termodilution balloon catheter «Corodyn TD» , монитор «Elecath COC-5000»). Транскраниальная допплерография осуществлялась в режиме мониторинга при инсонации средней мозговой артерии (Nicolet, Companion «Legenda wc 20»).

Для поддержания церебральной гемодинамики использовались: адреналин 0,1-0,5 мкг/кг/мин, мезатон от 0,1 до 0,5 мкг/кг/мин с шагом 0,1 мкг/кг/мин, допамин от 5-7 мкг/кг/мин с шагом 0,1 мкг/кг/мин до повышения среднего артериального давления на 30% от исходного.

Анализировались показатели центральной гемодинамики: среднее артериальное давление (САД), сердечный выброс (СВ), сердечный индекс (СИ),

индекс периферического сосудистого сопротивления (ИПСС), давление в легочной артерии (ДЛА), давление заклинивания легочной артерии (ДЗЛА) и допплерографических параметров церебрального кровообращения: линейная скорость мозгового кровотока ( $V_m$ ), пульсационный индекс ( $P_i$ ), коэффициент овершута (КО),  $R_i$  - резистивный индекс.

Проведение исследования включало два этапа:

1-й этап – синхронно регистрировались показатели центральной гемодинамики (САД, СВ, СИ, ИПСС, ДЛА, ДЗЛА) и допплерографических параметров мозгового кровотока:  $V_m$ ,  $P_i$ , КО,  $R_i$  - в исходном состоянии.

2-й этап – регистрировались изменения показателей центральной гемодинамики и мозгового кровотока после проведения инфузии симпатомиметического препарата с повышением САД на 30% от исходного.

Центральная и церебральная гемодинамика исследовалась у всех 53 больных при наличии ВЧГ и у 17 (контрольная группа) из 53 больных после нормализации ВЧД. Для выявления основных закономерностей взаимного влияния изменений показателей центральной и церебральной гемодинамики все больные (53 пациента) были разделены на три группы в зависимости от исходного уровня внутричерепной гипертензии(табл. 1)

Таблица 1. Распределение больных в зависимости от исходного уровня ВЧД и нозологических форм.

Формы	Распределение больных по уровню ВЧД			Кол-во больных	%
	группа 1 ВЧД 15-25 ммHg	группа 2 ВЧД 26-35 ммHg	группа 3 ВЧД >35 ммHg		
Субарахноидальное кровоизлияние	6	4	5	15	28
Внутримозговое кровоизлияние	3	5	6	14	27
Удаление в/м гематомы с отеком г/м	3	2	2	7	13
Ишемический инфаркт	2	3	-	5	9
Черепно-мозговая травма	1	2	2	5	9
Опухоли г/м	3	3	1	7	14
Всего	18	19	16	53	100

Такое разделение представляется целесообразным, поскольку раскрывает характер изменений центральной и церебральной гемодинамики в зависимости

от сохранности церебрально-сосудистых ауторегуляторных и компенсаторных механизмов. Чтобы исследовать связь между изменениями показателей системной и церебральной гемодинамики с церебральной ауторегуляцией, нами был использован индекс церебральной перфузионной регуляции - "ИПР". Этот индекс является коэффициентом корреляции между изменениями показателей среднего артериального давления и скоростью мозгового кровотока [90]. Для количественного выражения соотношений между изменениями среднего артериального давления и внутричерепного давления мы использовали коэффициент корреляции Спирмена [126]. Дополнительно для оценки церебральной ауторегуляции при проведении ТКДГ проводился каротидный компрессионный тест (ККТ) для определения коэффициента овершута (КО), отражающего реакцию пиально-капиллярной системы на резкое снижение перфузии мозга при компрессии общей сонной артерии и рефлекторную гиперемию после декомпрессии (резерв дилатации) [156,82]

## **2.2 Клиническая характеристика больных**

В исследование были включены 53 пациента, мужчин 57,14% , женщин 42,85% в возрасте от 20 до 75 лет, медиана 45. Основное число исследований проводилось у пациентов с уровнем сознания по Glasgow от 6 до 8 баллов, нуждающихся в мониторинге ВЧД для принятия решений по ведению больных. Продолжительность лечения в реанимации составила от 14 до 95 дней, медиана 21,5 дней. Летальность составила 61% (ДИ 49%; 72%). Высокую летальность в группе обеспечивал высокий процент больных с геморрагическим инсультом (субарахноидальное кровоизлияние 24%, внутримозговая гематома 27%), осложнённым гипертензионно-гидроцефальным или дислокационным синдромом

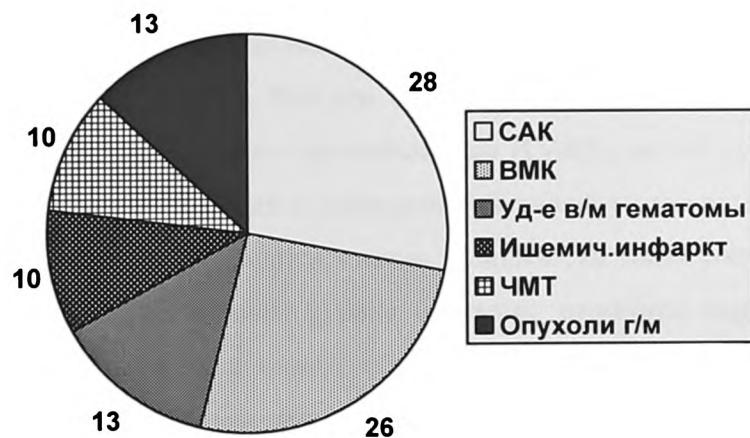
Распределение по возрасту и нозологическим формам представлено в таблице 2 и на рисунке 1.

Таблица 2. Распределение больных по возрасту и нозологическим формам

Формы	Возраст (годы)					Кол-во больных	%
	18-30	31-40	41-50	51-60	Более 60		
Субарахноидальное кровоизлияние	1	4	6	4	-	15	28
Внутримозговое кровоизлияние	1	1	3	6	3	14	26
Удаление в/м гематомы с отеком г/м	-	2	1	2	2	7	13
Ишемический инфаркт	-	2	2	1	-	5	10
Черепно-мозговая травма	1	3	1	-	-	5	10
Опухоли г/м	-	-	4	1	2	7	13
Всего	3	10	15	14	7	53	100

Рисунок 1

Распределение больных по нозологическим формам



Клиническое течение у всех больных сопровождалось развитием синдрома острой церебральной недостаточности, обусловленного наличием очагового повреждения и разной степени выраженности внутричерепной гипертензии.

На момент исследования, степень угнетения сознания по шкале комы Глазго у всех обследуемых пациентов составляло: 4-5 баллов у 7 больных

(14%), 6-8 баллов у 25 больных (51%), 9-10 баллов у 6 больных (12%), 11-12 баллов у 11 больных (23%).

Двое пострадавших из пяти с ЧМТ были оперированы. Пациентам проводилась костно-пластика трепанация черепа с удалением внутричерепных гематом, очагов размозжения головного мозга. Учитывая наличие у всех пациентов очагов геморрагического ушиба головного мозга, сохраняющегося диффузного отека головного мозга устанавливался датчик для мониторирования ВЧД.

У 5 из 15 обследуемых пациентов с разрывом артериальных аневризм (АА) источником внутричерепного кровоизлияния являлась аневризма средней мозговой артерии (СМА), у 7 -аневризма передней соединительной артерии (ПСА), у 3 - аневризма внутренней сонной артерии (ВСА). Тяжесть состояния 11 пациентов с разрывом АА расценивалась как 4 степени по Hunt-Hess и у 4 больных как 5 степени по Hunt-Hess. Все эти больные были оперированы в ранние сроки после субарахноидального кровоизлияния (САК) : от 3-8 суток. Причиной тяжелого состояния больных с разрывом АА являлся отек-ишемия головного мозга на фоне развившегося ангиоспазма. Клинически спазм сосудов головного мозга проявлялся снижением уровня сознания, наличием парезов конечностей, глазодвигательной и псевдобульбарной симптоматикой. Также сосудистый спазм подтверждался данными ТКДГ. У двух пациентов после клипирования аневризм СМА и ВСА ранний послеоперационный период осложнился развитием полушарного ишемического инсульта. Всем пациентам был установлен датчик для измерения ВЧД и контроля проведения ЗН терапии в послеоперационном периоде.

В исследование были включены больные с геморрагическим инсультом и наличием внутримозговых гематом ( 21 пациент). Восьми пациентам с латеральным расположением внутримозговых гематом по отношению к внутренней капсуле была выполнена резекционная трепанация с удалением внутримозговых гематом. Тринадцати пациентам с наличием медиально-

расположенных внутримозговых гематом проводилась консервативная терапия. Всем пациентам были установлены датчики для измерения ВЧД. Первоначально не планировалось включать этих больных в исследование, из-за опасений провокации повторного внутричерепного кровоизлияния на фоне проведения управляемой артериальной гипертензии. Однако по витальным показаниям, вследствие наличия относительной артериальной гипотонии, этим больным были назначены симпатомиметики. Учитывая возможность контроля ВЧД и факт использования симпатомиметических средств, данные обследования этих больных были включены в исследование.

Следует подчеркнуть, что в исследование были включены больные с наиболее тяжелым течением геморрагического инсульта. Тяжесть состояния этих пациентов по ШКГ составляла - 6-8 баллов.

В исследование были включены 5 больных с обширными полушарными ишемическими инфарктами. Тяжесть состояния этих пациентов по ШКГ составляла: у 2 больных - 7 баллов; у 3 больных - 9 баллов. Всем этим больным в 1-2 сутки после поступления был установлен датчик для мониторирования ВЧД, с целью определения показаний для дальнейшей хирургической тактики, а также проводилась симпатомиметическая терапия для повышения церебрального перфузационного давления. Учитывая наличие возможности мониторирования ВЧД и показаний к симпатомиметической терапии, эти больные также были включены в исследование.

Также в исследование было включено 7 больных с опухолями головного мозга. У 5 больных это были опухоли головного мозга, течение которых в раннем послеоперационном периоде осложнялось кровоизлиянием в оставшуюся массу, прогрессированием отека головного мозга, наличием дислокационного симптома, что потребовало установки датчика ВЧД для мониторирования внутричерепного давления.

Всем пациенты получали стандартный объем терапии острой церебральной недостаточности (ОЦН), в том числе, дегидратацию,

искусственная вентиляция легких (ИВЛ) в режиме нормовентиляции, имели изоволемический гидробаланс и т.д. (кроме декомпрессивной краниотомии).

ИВЛ проводилась с использованием триггерных режимов, под контролем газового состава крови и капнографии в режиме нормовентиляции. Инфузионная терапия пациентам проводилась с использованием кристаллоидных и коллоидных растворов для поддержания нормоволемии. Все больные с первых суток после поступления в стационар получали энтеральное питание стандартными смесями через назогастральный зонд, в объеме 1,5-2 л/сут (2000 ккал/сут), при необходимости проводилось парентеральное питание.

## **2.3 Методы исследования**

**2.3.1 Оценка тяжести состояния по шкале GLASGOW COMA.** Шкала GLASGOW COMA разработана для оценки тяжести пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии. Для каждого значения выбирается наихудший показатель за сутки.

### **2.3.2 Неврологический осмотр**

Неврологический осмотр начинался с оценки уровня сознания, используя шкалу комы Глазго, представленную в таблице . Мышечный тонус во всех конечностях и рефлексы (сгибательно-локтевой, запястно-лучевой, коленный, ахиллов) оценивались по следующим градациям: отсутствие, снижение, норма, повышение. Сохранность болевой чувствительности тестировалось для каждой конечности нанесением болевого стимула (давление) в области ногтевого ложа. На сохранность болевой чувствительности указывала двигательная или мимическая реакция. При отсутствии реакции на боль во всех конечностях дополнительно наносился болевой стимул (давление) в точке выхода первой ветви тройничного нерва (с двух сторон) для исключения центральной анальгезии.

Таблица 3. Оценка нарушения сознания при помощи шкалы "GLASGOW COMA"

<b>I. РЕЧЕВАЯ РЕАКЦИЯ:</b>		<b>Баллы:</b>
правильная речь		5
спутанная речь		4
членораздельная речь (отдельный набор слов)		3
нечленораздельная речь (непонятные звуки)		2
отсутствие речевой продукции		1
<b>II. ДВИГАТЕЛЬНАЯ РЕАКЦИЯ:</b>		
по команде или просьбе выполняет двигательные задания		6
локализация боли		5
удаление конечности от источника раздражения		4
аномальное сгибание (декортикационная регидность)		3
аномальное разгибание (декеребрационная регидность)		2
отсутствие реакции на боль		1
<b>III. ОТКРЫВАНИЕ ГЛАЗ:</b>		
по просьбе, на ожидание		3
на болевое раздражение		2
отсутствие реакции		1

\*Ориентировочное соотношение с Российской классификацией нарушения сознания:

- 3 балла - смерть мозга;
- 4-8 баллов - кома;
- 9-12 баллов - сопор;
- 13-14 баллов - оглушение;
- 15 баллов - ясное сознание.

### **2.3.3 Показатели гемодинамики**

Центральная гемодинамика исследовалась термодиллюционным методом путем катетеризации легочной артерии катетером Сван-Ганца (Termoindilution balloon catheter «Corodyn TD»), соединенного через систему "Combitrans-Datex" с инвазивным каналом монитора "Datex Ohmeda" и монитором сердечного выброса «Elecath COC-5000».

Для мониторинга артериального давления использовался осциллометрический метод (монитор "Datex Ohmeda").

По стандартной методике [21] регистрировались следующие показатели:

1. СВ- сердечный выброс, л/мин (измеряли путем проведения трехкратных процедур термодиллюции)
2. СИ – сердечный индекс, л/мин/м<sup>2</sup>
3. ДЛА – среднее давление в легочной артерии, мм.рт.ст.
4. ДЗЛА – давление заклинивания легочной артерии, мм.рт.ст.
5. ЦВД – центральное венозное давление, мм.рт.ст.
6. ИПСС –индекс периферического сосудистого сопротивления
7. САД – среднее артериальное давление, мм.рт.ст.

### **2.3.4 Непрямая оценка мозгового кровотока**

С целью непрямой оценки мозгового кровотока всем пациентам проводили ТКУЗДГ в режиме мониторинга при инсонации средней мозговой артерии (Nicolet, Companion «Legenda wc 20») по специальному протоколу для отделений реанимации и интенсивной терапии [71] регистрировались следующие ТКДГ показатели:

1. Vs - sistолическая скорость, см/с
2. Vd - диастолическая скорость кровотока, см/с (в нашем исследовании эти показатели измерялись в средней мозговой артерии как основном интракраниальном сосуде, хорошо доступном для локации).
3. Vm - средняя скорость =  $(Vs+2Vd) \cdot 3/2$  см/с

4. Рi - пульсативный индекс =  $(V_s + V_d) V_m - 1$ .
5. R<sub>i</sub> - резистивный индекс =  $(V_s + V_d) V_s - 1$
6. КО - коэффициент овершута

### **2.3.5 Верификация характера патологии,**

Верификация характера патологии, размера, локализации объемного образования, признаков наличия ВЧГ осуществлялись с помощью компьютерной томографии ("Philips Tomoscan CX/Q") и магнитно-резонансной томографии ("Philips Gyroscan T5").

### **2.3.6 Оценка ВЧД**

Оценка ВЧД проводилось с использованием субдурального датчика "Codman", установленного через трецинационное отверстие и соединенного через трансдюссер с инвазивным каналом регистрации давления монитора "Datex Ohmeda".

Дополнительно рассчитывалось церебральное перфузионное давление (ЦПД) на основании известного соотношения ЦПД=САД - ВЧД, где САД=(АДс + 2АДд)/3 , ВЧД – давление регистрируемое по датчику ВЧД.

Исследование было одобрено Этическим комитетом ГКБ №40 (протокол заседания №6 от 12.04.05).

### **2.3.7. Методы математической обработки материала**

Для статистического анализа данных использовались программы «SPSS 13.0 » (SPSS Inc.), «MedCalc Version 9.2.0.0.»(автор Frank Schoonjans), «Primer of Biostatistics 4.03» (автор S. A. Glantz). Все количественные признаки тестировались на соответствие их нормальному распределению критерием Шапиро-Уилка. Параметрические данные описаны в виде среднего и, через знак «плюс-минус», стандартного квадратичного отклонения. Непараметрические данные представлены в виде медианы и в скобках границы

межквартильного интервала. Сравнительный анализ непараметрических количественных признаков проводился с помощью критериев Манна-Уитни и Уилкоксона. Для всех сравнений ошибка первого рода ( $\alpha$ ) устанавливалась равной 0,05. нулевая гипотеза об отсутствии различий между группами отвергалась, если вероятность ошибки ( $p$ ) отклонить эту нулевую гипотезу не превышала 0,05. Корреляционный анализ проводился с использованием критерия ранговой корреляции Спирмена.

## Глава 3

### **Взаимоотношение центральной и церебральной гемодинамики у больных с острой церебральной недостаточностью и внутричерепной гипертензией.**

Синдром острой церебральной недостаточности (ОЦН) [5] представляет собой полиэтиологичный, но монопатогенетический процесс, который в большинстве случаев сопровождается внутричерепной гипертензией. Тяжесть проявлений ОЦН определяется уровнем снижения церебрального перфузионного давления (ЦПД), что определяет наибольшую ценность этого показателя в практике интенсивной терапии [98].

Мы исследовали соотношение между изменениями показателей системной и церебральной гемодинамики у больных с внутричерепной гипертензией при нарушенной церебрально-васкулярной реактивностью и нарушенной ауторегуляцией.

Наша гипотеза заключалась в том, что линейная корреляция между изменением показателей системной гемодинамики и скоростью мозгового кровотока появляется только при нарушении церебральной ауторегуляции, обусловленной наличием острой церебральной недостаточности и внутричерепной гипертензии.

Для подтверждения гипотезы, мы исследовали изменения показателей системной и церебральной гемодинамики в ответ на применение симпатомиметиков у 53-х больных при наличии ВЧГ и у 17 из этих 53-х больных после нормализации ВЧД (контрольная группа).

Результаты, представленные в таблицах 4 и 5, свидетельствуют о том, что только у больных с ВЧГ было получено достоверное влияние изменения параметров центральной гемодинамики на мозговой кровоток (таблица 4).

Таблица 4. Показатели центральной и церебральной гемодинамики до и после индуцированной гипертензии у больных с ВЧГ >15мм.рт.ст.

Параметр	Основные параметры.		Значимость
	До n=53	После n=53	
Vm	62 (37; 88,5)	76 (53,7; 110)	<0,0001
Pi	0,9 (0,7;1,2)	0,92 (0,76;1,2)	0,24
Ri	0,55 (0,48; 0,65)	0,57 (0,49;0,66)	0,2
КО	1,13 (1,1;1,17)	1,12 (1,1;1,16)	0,45
ЦПД	63 (46,5; 80)	89 (71;102)	<0,0001
СИ	3,3 (2,9; 3,9)	4,0 (3,5; 5,1)	<0,0001
ИПСС	480,4 (398,17;664,82)	586,6 ( 462,62; 763)	<0,0001
САД	92 (80,5; 106,25)	129 (110;135)	<0,0001
ДЗЛА	8.0 (6,0;10,2)	12 (9; 16)	< 0,0001
ЦВД	4 (2; 6)	6 (4; 7)	< 0,0001
ВЧД	26 (20 ;36,2)	30 (21,7; 49)	< 0,0001

Непараметрические данные представлены в виде медианы ( нижний quartиль; верхний quartиль)

У больных без ВЧГ, несмотря на достоверно значимое изменение параметров центральной гемодинамики, мозговой кровоток значимо не изменялся( таб.5).

Таблица 5. Показатели центральной и церебральной гемодинамики до и после индуцированной гипертензии у больных после нормализации ВЧД.

Параметр	Основные параметры.		P по Wilcoxon
	До n=17	После n=17	
Vm	70 (63,5; 85)	71(62,25; 87,25)	>0,2
Pi	0,76 (0,61; 0,85)	0,8 (0,8; 0,99)	< 0,05
Ri	0,52 (0,44; 0,54)	0,52 (0,45; 0,57)	>0,2
КО	1,3 (1,28; 1,3)	1,28 (1,25; 1,32)	>0,2
ЦПД	88 (73,5; 95)	114 (103,75; 122)	< 0,01
СИ	3,5 (2,9; 4)	4,5 (3,7; 5,12)	< 0,01
ИПСС	550 (468,5; 739,6)	572 (415,1; 681)	< 0,05
САД	94 (82,5; 103,5)	123 (114,75; 132,75)	< 0,01
ДЗЛА	8 (5,75; 8,25)	11 (9; 12)	< 0,01
ЦВД	3 (2; 5,2)	5,11 (4; 6)	< 0,01
ВЧД	10 (7,7; 11)	9 (8; 11)	>0,2

Непараметрические данные представлены в виде медианы ( нижний quartиль; верхний quartиль)

Таким образом, у больных с ВЧГ (таб.4) изменения показателей центральной гемодинамики сопровождались статистически значимым изменением показателей мозгового кровотока в виде увеличения средней линейной скорости мозгового кровотока ( $V_m$ ). При этом изменения КО, Рi и R<sub>i</sub> были статистически не значимы. Увеличение САД в ответ на введение симпатомиметиков составляло приблизительно 30%, однако уровень САД во всех случаях был значительно ниже верхнего предела для регуляции мозгового кровотока по давлению.

Чтобы исследовать соотношение между изменениями показателей системной и церебральной гемодинамики, нами были определены коэффициенты корреляции между изменениями этих показателей (таб.6).

Из представленной таблицы можно сделать вывод, что использование симпатомиметиков приводило к статистически достоверным изменениям показателей системной и церебральной гемодинамики: увеличение САД с 92 (80,5; 106,25) до 129 (110;135), сердечного индекса с 3,3 (2,9; 3,9) до 4,0 (3,5; 5,1) и ЦПД с 63 (46,5; 80) до 89 (71;102) статистически достоверно

Таблица 6. Корреляционная зависимость между показателями системной и церебральной гемодинамики у больных с ВЧГ.

	ΔДЗЛА		Δ СИ		Δ ИПСС		Δ САД		Δ ЦПД	
	г	p	г	p	R	p	г	p	г	p
Δ $V_m$ n=53	0,08	0,527	0,37	0,008	0,103	0,458	0,725	0,0066	0,52	0,0001
Δ Рi n=53	-0,053	0,703	-0,084	0,543	0,183	0,186	-0,08	0,563	-0,25	0,066
ΔR <sub>i</sub> n=53	-0,071	0,62	0,062	0,662	-0,06	0,676	-0,039	0,786	-0,077	0,58
Δ КО n=53	0,192	0,189	-0,17	0,244	0,11	0,42	-0,29	0,04	-0,084	0,564
Δ ЦПД n=53	0,084	0,546	0,383	0,006	0,23	0,09	0,69	0,0001		
Δ ИПСС n=53	0,042	0,762	-0,266	0,055			0,33	0,016	0,23	0,093
Δ САД n=53	-0,161	0,246	0,378	0,006	0,33	0,016			0,69	0,0001

коррелировали с увеличением с 62 (37; 88,5) до 76 (53,7; 110) средней линейной скорости по среднемозговой артерии ( $r = 0,725$   $p = 0,0066$ ), ( $r = 0,37$   $p = 0,008$ ) и ( $r = 0,52$   $p = 0,0001$ ) соответственно.

Таким образом, было выявлено, что ЛСК( $V_m$ ) по СМА линейно зависит от САД, СИ и ЦПД.

Чтобы исследовать связь между изменениями показателей системной и церебральной гемодинамики с церебральной ауторегуляцией были рассчитаны (таб.7) значения индекса церебральной перфузионной регуляции (ИПР).

Таблица 7. Показатели церебрального кровотока и ИПР на фоне инфузии симпатомиметиков.

Показатель	Больные с ВЧГ (n=53)		Больные без ВЧГ (n=17)	
	Исходно	После	Исходно	После
САД	92 (80,5; 106,25)	129 * (110;135)	94 (82,5; 103,5)	123* (114,75; 132,75)
$V_m$	62 (37; 88,5)	76 (53,7; 110)*	70 (63,5; 85)	71(62,25; 87,25)
КО	1,13 (1,1;1,17)	1,12 (1,1;1,16)	1,3 (1,28; 1,3)	1,28 (1,25; 1,32)
ИПР	0,725 *		0,18	

\* Отличие от исходных значений при  $p < 0,05$

Расчетное значение ИПР у больных с ВЧГ составило =0,725.

По данным Czosnyka M, Piechnik SK у больных без ВЧГ величина ИПР составляет 0,21 - 0,18 [162,160], а диапазон «нормальных» значений КО, свидетельствующих о сохраненной ауторегуляции, лежит в пределах от 1.23 до 1.54.

При наличии ВЧГ и нарушении ауторегуляции величина ИПР возрастает до 0,43-0.5[126,89], а значения КО становятся менее 1,2[82].

Анализируя результаты, представленные в таблице 7, можно констатировать, что только у больных с ВЧГ при нарушенной церебральной ауторегуляции было получено достоверное влияние изменения параметров центральной гемодинамики на мозговой кровоток.

Нормализация ВЧД приводит к восстановлению нормальных показателей ауторегуляции. При этом, мозговой кровоток значимо не изменяется, несмотря на достоверно значимые изменения параметров центральной гемодинамики (таб.7).

Полученные нами значения показателей индекса церебральной перфузионной регуляции и коэффициента овершута подтверждают наличие нарушенной церебральной ауторегуляции у больных с острой церебральной недостаточностью и внутричерепной гипертензией.

При этом мы не получили достоверных различий влияния изменения САД и СИ на ВЧД(  $P=0,13$ ;  $P=0,31$ ;), но выявили обратную зависимость изменения ЦПД на изменение ВЧД (  $r = -0,432$   $p = 0,002$ ).

Таким образом, проведенное исследование показало, что у больных с острой церебральной недостаточностью и внутричерепной гипертензией при нарушенной церебральной ауторегуляции индуцированное симпатомиметиками увеличение САД и СИ вызывает отчетливое повышение мозгового кровотока.

Становится понятным, насколько важен контроль среднего артериального давления при интенсивной терапии ОЦН. Основная сложность состоит в том, что САД – интегральный показатель гемодинамики, состояние которой определяется уровнем МОК. Регуляция последнего осуществляется преднагрузкой, контракtilностью миокарда и постнагрузкой. На сегодняшний день остается невыясненным, какой из механизмов регуляции МОК имеет наибольшее значение для поддержания ЦПД. Возможно, что ударный объем (УО) наиболее важен для церебрального кровотока. Это предположение исходит из модели «Windkessel» [ 67].

Суть этой модели заключается в следующем: при достаточном системном давлении в систолу емкостные сосуды наполняются кровью, при этом стенка сосуда растягивается. Таким образом, накапливается энергия, необходимая для поддержания давления мозгового кровотока в диастолу. Отсюда следует, что при повышении периферического сопротивления капиллярно-пиального русла церебральных сосудов уровень ЦПД поддерживается за счет повышение УО. При декомпенсации, связанной с максимальным повышением ВЧД, имеющегося ударного выброса становится недостаточно для обеспечения церебрального кровотока в диастолу, и это состояние соответствует остановке

кровотока, то есть смерти мозга. Допплерографически это описывается как паттерн исчезновения диастолического компонента мозгового кровотока.

Приведенная концепция представляется логичной, но требует сложных экспериментальных подтверждений. Между тем, клиническая практика требует конкретных рекомендаций. На сегодня они ограничиваются предложением повышать САД так, чтобы разница САД-ВЧД было больше 65-70 мм рт.ст. При этом нет ясных указаний о том, какой способ регуляции центральной гемодинамики предпочтеть: увеличение волемии, стимуляцию контракtilной активности миокарда, повышение периферического сопротивления или комбинацию всех методов.

## Глава 4

### Основные закономерности влияния изменения показателей центральной гемодинамики на показатели церебральной гемодинамики при разных уровнях внутричерепной гипертензии.

Первая группа (Таб.8) была представлена больными (18) с уровнем ВЧД от 15-25 ммHg . Средний возраст больных этой группы  $48,8 \pm 13,7$  лет.

Таблица 8. Нозологические формы у больных с уровнем ВЧД от 15-25 мм.рт.ст.

Формы	Возраст (годы)					Кол-во больных	%
	18-30	31-40	41-50	51-60	Более 60		
Субарахноидальное кровоизлияние	-	2	2	2	-	6	33
Внутримозговое кровоизлияние	-	-	-	-	3	3	17
Удаление в/м гематомы с отеком г/м	-	1	1	1		3	17
Ишемический инфаркт	-	-	1	1	-	2	11
Черепно-мозговая травма	1	-	-	-	-	1	5
Опухоли г/м	-	-	1	-	2	3	17
Всего	1	2	5	4	5	18	100

Для этой группы больных были характерны следующие изменения показателей центральной и церебральной гемодинамики в ответ на применение симпатомиметиков (таб 9).

Таблица 9. Показатели центральной и церебральной гемодинамики до и после индуцированной гипертензии у больных с ВЧД 15-25 мм рт.ст.

Параметр	Основные параметры.		P по Wilcoxon
	До n=18	После n=18	
Vm	67,5 (51,5; 102)	92,5(65,5; 118)	< 0,01
Pi	0,79 (0,62; 0,91)	0,79 (0,67; 0,93)	>0,2
Ri	0,53 (0,45; 0,57)	0,52 (0,46; 0,59)	>0,2
КО	1,15 (1,11; 1,17)	1,14 (1,1; 1,19)	>0,2
ЦПД	77,5 (56; 95)	103,5 (88; 115)	< 0,01
СИ	3,2 (2,45; 4,45)	4 (3,05; 5,05)	< 0,01
ИПСС	557,2 (341,1; 828,05)	620,25 (402,6; 904,7)	< 0,01
САД	93,5 (74; 113)	118 (99,5; 134,5)	< 0,01
ДЗЛА	7,5 (5,5; 15)	13,5 (9; 18,5)	< 0,01
ЦВД	3,5 (2; 6)	6 (3,5; 7)	< 0,01
ВЧД	19 (18;21,5)	19 (17,5;22)	< 0,1

Непараметрические данные представлены в виде медианы (нижний quartиль; верхний quartиль).

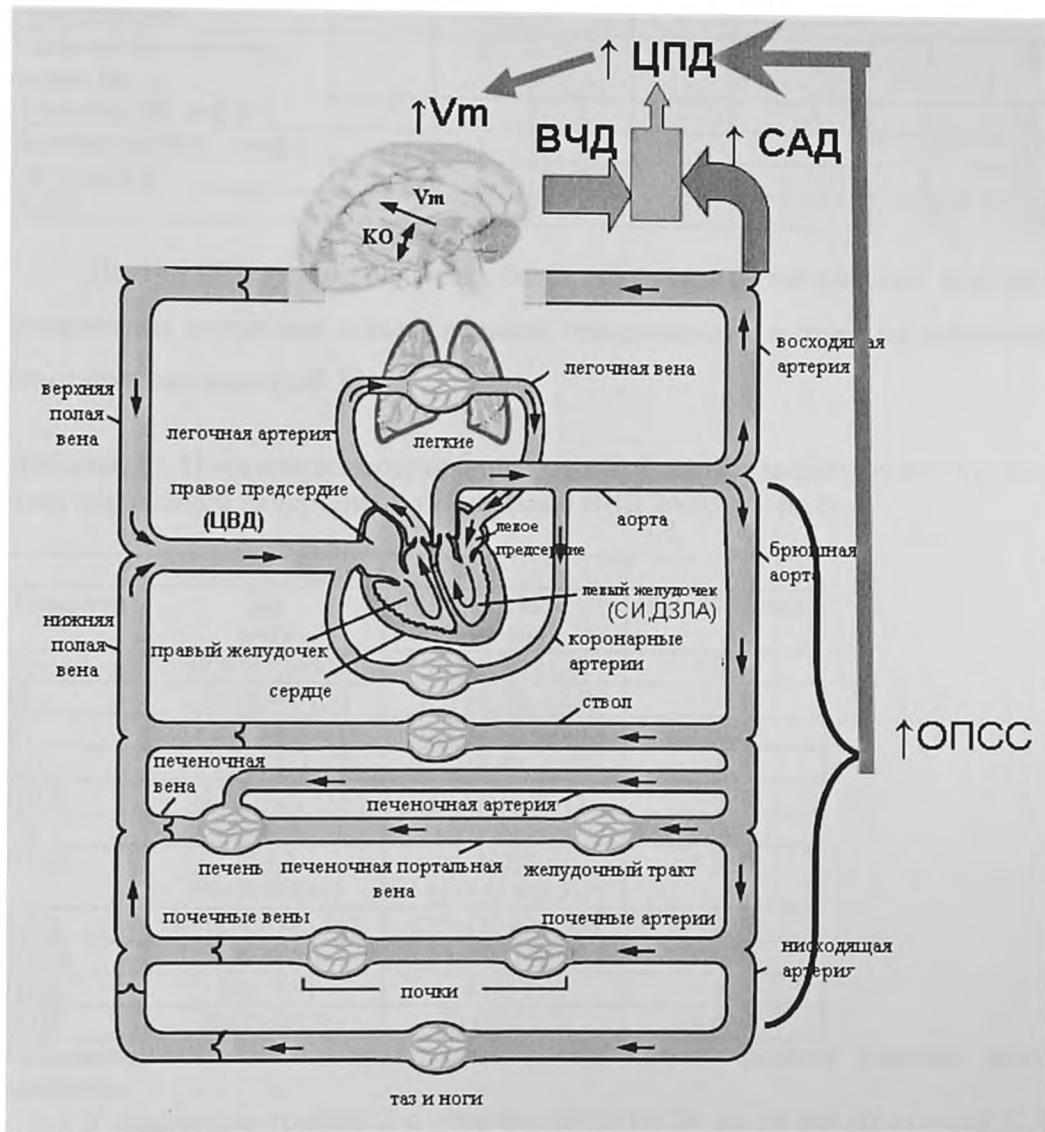
Таблица 10. Корреляционная зависимость между показателями системной и церебральной гемодинамики по Спирмену.

	ΔДЗЛА		Δ СИ		Δ ИПСС		Δ САД		Δ ЦПД	
	г	p	г	p	г	p	г	p	г	p
Δ Vm n=18	0,001	0,997	-0,056	0,816	0,566	0,02	0,456	0,06	0,431	0,076
Δ Pi n=18	0,271	0,264	-0,093	0,701	-0,195	0,422	-0,494	0,042	-0,510	0,036
Δ Ri n=18	0,016	0,948	0,392	0,116	-0,198	0,429	-0,009	0,973	0,051	0,838
Δ КО n=18	-0,041	0,873	-0,503	0,052	0,481	0,062	0,380	0,141	0,389	0,132
Δ ЦПД n=18	-0,046	0,851	-0,079	0,746	0,605	0,013	0,98	0,0001		
Δ ИПСС n=18	0,01	0,966	-0,354	0,144			0,616	0,011	0,605	0,013
Δ САД n=18	-0,12	0,621	-0,176	0,468					0,98	0,0001

При анализе данных центральной и церебральной гемодинамики больных с уровнем ВЧД от 15 до 25 мм рт.ст. (таб. 10) оказалось, что увеличение линейной скорости мозгового кровотока (Vm) с 67,5 (51,5; 102) до 92,5(65,5; 118) достоверно коррелировало с увеличением ИПСС с 557,2 (341,1; 828,05) до 620,25 (402,6; 904,7) ( $r_s = 0,566$   $p = 0,02$ ). При этом нами не было получено достоверной связи увеличения линейной скорости мозгового кровотока с увеличением СИ ( $r_s = -0,056$   $p = 0,816$ ) и САД ( $r_s = 0,456$   $p = 0,06$ ). Также оказалось, что увеличение ЦПД с 77,5 (56;95) до 103,5 (88;115) достоверно коррелировало с увеличением САД с 93,5 (74;113) до 118(99,5;134;5) ( $r_s = 0,98$   $p = 0,0001$ ) и увеличением ИПСС ( $r_s = 0,605$   $p = 0,013$ ). При этом изменение САД было достоверно связано с изменением ИПСС ( $r_s = 0,616$   $p = 0,011$ ). Вероятно, что использование симпатомиметиков в этой группе приводило к увеличению мозгового кровотока за счет повышения периферического сопротивления и увеличения венозного возврата к сердцу.

Выявленные взаимоотношения центральной и церебральной гемодинамики можно представить графически (Рис.2).

Рисунок 2. Взаимоотношение параметров системной и церебральной гемодинамики у больных с ОЦН при уровне ВЧД от 15-25 мм.рт.ст.



Вторая группа (таб.11) представлена 19-ю больными с уровнем ВЧД от 26-35 мм.рт.ст. Средний возраст больных этой группы  $46,6 \pm 10,6$  лет.

Таблица 11. Нозологические формы у больных с уровнем ВЧД от 26-35 мм рт.ст.

Формы	Возраст (годы)					Кол-во больных	%
	18-30	31-40	41-50	51-60	Более 60		
Субарахноидальное кровоизлияние	-	1	2	1	-	4	21
Внутримозговое кровоизлияние	-	1	1	3	-	5	27
Удаление в/м гематомы с отеком г/м	-	1	-	1	-	2	10
Ишемический инфаркт	-	2	1	-	-	3	16
Черепно-мозговая травма	-	1	1	-	-	2	10
Опухоли г/м	-	-	2	1	-	3	16
Всего	-	5	6	9	-	19	100

Для этой группы больных были характерны следующие изменения показателей системной и церебральной гемодинамики в ответ на применение симпатомиметиков (таб.12).

Таблица 12. Показатели центральной и церебральной гемодинамики до и после индуцированной гипертензии у больных с ВЧД 26-35 мм рт.ст.

Параметр	Основные параметры.		P по Wilcoxon n=19
	До n=19	После n=19	
Vm	62,5 (41,5; 91)	90,5(65; 121,5)	< 0,01
Pi	1,01 (0,66; 1,5)	1,91 (0,74; 1,25)	>0,2
Ri	0,62 (0,54; 0,67)	0,6 (0,54; 0,69)	>0,2
КО	1,11 (1,91; 1,17)	1,12 (1,92; 1,15)	>0,2
ЦПД	54,5 (36,5; 73)	91,5 (70; 96,5)	< 0,01
СИ	3,4 (2,8; 4,07)	4,3 (3,8; 5,52)	< 0,01
ИПСС	459,2 (424,9; 508,07)	493,2 (473,8; 593,3)	< 0,01
САД	86 (77,5; 103,75)	125 (113,25; 132)	< 0,01
ДЗЛА	8 (6; 9,75)	11 (10; 17,25)	< 0,01
ЦВД	3 (2; 5,5)	6 (4; 7)	< 0,01
ВЧД	26 (26;28,5)	30 (27;31,5)	< 0,01

Непараметрические данные представлены в виде медианы (нижний quartиль; верхний quartиль).

У пациентов группы 2 с уровнем ВЧД от 26 до 35 мм рт.ст. (таб.12,13) при использовании симпатомиметиков также получено достоверное увеличение скорости мозгового кровотока (Vm). При этом увеличение средней линейной скорости по средней мозговой артерии с 62,5 (41,5;91) до 90,5 (65;121,5)

коррелировало с увеличением СИ с 3,4 (2,8;4,07) до 4,3 (3,8;5,52) ( $r_s = 0,612$   $p = 0,009$ ).

Таблица 13.Корреляционная зависимость между показателями системной и церебральной гемодинамики по Спирмену при ВЧД от 26-35 мм.рт.ст.

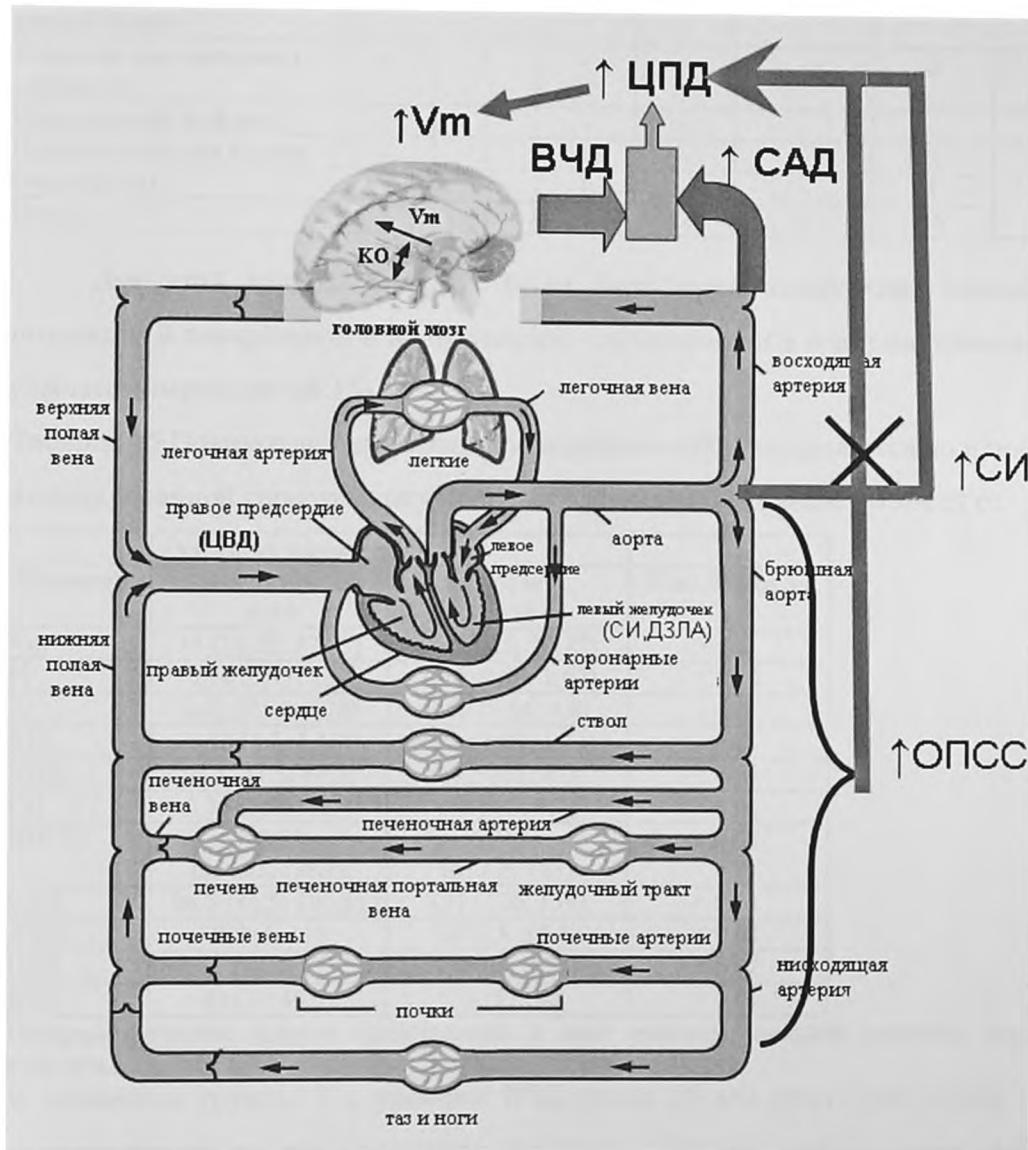
	ΔДЗЛА		Δ СИ		Δ ИПСС		Δ САД		Δ ЦПД	
	г	р	г	р	г	р	г	р	г	р
Δ Vm n=19	-0,225	0,340	0,612	0,009	-0,245	0,299	0,379	0,108	0,441	0,054
Δ Рi n=19	0,147	0,533	0,447	0,058	0,215	0,363	0,031	0,894	0,059	0,797
Δ Ri n=19	-0,163	0,528	0,182	0,48	0,069	0,788	0,297	0,251	0,343	0,170
Δ КО n=19	-0,163	0,543	-0,207	0,438	-0,331	0,215	-0,04	0,888	-0,081	0,753
Δ ЦПД n=19	0,320	0,175	0,497	0,035	0,154	0,514	0,974	0,0001		
Δ ИПСС n=16	0,328	0,163	-0,058	0,806			0,114	0,630	0,263	0,265
Δ САД n=19	0,294	0,212	0,542	0,021						

При сравнении изменений САД с Vm ( $r_s = 0,379$   $p = 0,108$ ) и ОПСС с Vm ( $r_s = -0,245$   $p = 0,299$ ) мы не получили достоверных корреляций. Также оказалось, что увеличение ЦПД с 54,5 (36,5;73) до 91,5 (70;96,5) достоверно коррелировало с увеличением САД с 86 (77,5;103,75) до 125(113,25;132) ( $r_s = 0,974$   $p = 0,0001$ ) и увеличением СИ ( $r_s = 0,497$   $p = 0,035$ ). При этом изменение САД было достоверно связано с изменением СИ ( $r_s = 0,542$   $p = 0,021$ ).

Исходя из модели «Windkessel», данное изменение взаимоотношений параметров гемодинамики можно объяснить так: в условиях умеренной внутричерепной гипертензии, когда ауторегуляция мозгового кровотока предельно напряжена и централизация кровообращения недостаточно эффективна, увеличение сердечного выброса обеспечивает поддержку sistолической компоненты ЦПД.

Схематично данные взаимоотношения могут быть представлены следующим образом (Рис.3)

Рисунок 3. Схема взаимоотношений параметров центральной и церебральной гемодинамики у больных с ОЦН с уровнем ВЧД от 26-35 мм.рт.ст.



Третья группа (таб.14) представлена 16-ю больными с уровнем ВЧД выше 35 мм.рт.ст. Средний возраст этих больных  $40,9 \pm 12,6$  лет.

Таблица 14. Нозологические формы у больных с уровнем ВЧД выше 35 мм.рт.ст.

Формы	Возраст (годы)					Кол-во больных	%
	18-30	31-40	41-50	51-60	Более 60		
Субарахноидальное кровоизлияние	1	1	2	1	-	5	
Внутримозговое кровоизлияние	1	1	2	2	-	6	
Удаление в/м гематомы с отеком г/м	-	1	-	-	-	2	
Ишемический инфаркт	-	-	-	-	-	-	
Черепно-мозговая травма	-	2	-	-	-	2	
Опухоли г/м	-	-	1	-	-	1	
Всего	2	4	4	2	-	16	

Для этой группы больных были характерны следующие изменения показателей центральной и церебральной гемодинамики в ответ на применение симпатомиметиков(таб.15).

Таблица 15.Показатели центральной и церебральной гемодинамики до и после индуцированной гипертензии у больных с уровнем ВЧД выше 30 мм рт ст.

Параметр	Основные параметры.		P по Wilcoxon
	До n=16	После n=16	
Vm	37 (35,25; 67,75)	46(38,25; 70,75)	< 0,2
Pi	0,98 (0,77; 1,5)	1,28 (0,96; 1,67)	< 0,05
Ri	0,61 (0,54; 0,78)	0,66 (0,56; 0,8)	< 0,2
КО	1,12 (1,1; 1,16)	1,11 (1,07; 1,13)	< 0,2
ЦПД	50,5 (41,5; 67,5)	69,5 (61; 81)	< 0,01
СИ	3,35 (3,05; 3,7)	4,0 (3,5; 4,7)	< 0,01
ИПСС	588,15 (354,55; 738,9)	657,15 (477,2; 748)	< 0,01
САД	96,5 (86,5; 106,5)	131 (126; 139)	< 0,01
ДЗЛА	8,5 (6; 11)	11 (8,5; 15,5)	< 0,01
ЦВД	5 (3,25; 7)	7 (5,25; 8,75)	< 0,01
ВЧД	40 (37;46,5)	59 (52;68)	< 0,01

Непараметрические данные представлены в виде медианы (нижний квартиль; верхний квартиль).

У пациентов группы 3 с уровнем ВЧД выше 35 мм рт.ст. (таб.15,16) при использовании симпатомиметиков отмечена сильная прямая связь между изменениями ОПСС и Pi ( $r_s = 0,561$ ;  $p = 0,03$ ) , что может свидетельствовать о полной утрате ауторегуляции мозгового кровообращения.

Таблица 16.

Корреляционная зависимость между показателями центральной и церебральной гемодинамики по Спирмену у больных с ОЦН при уровне ВЧД выше 35 мм.рт.ст.

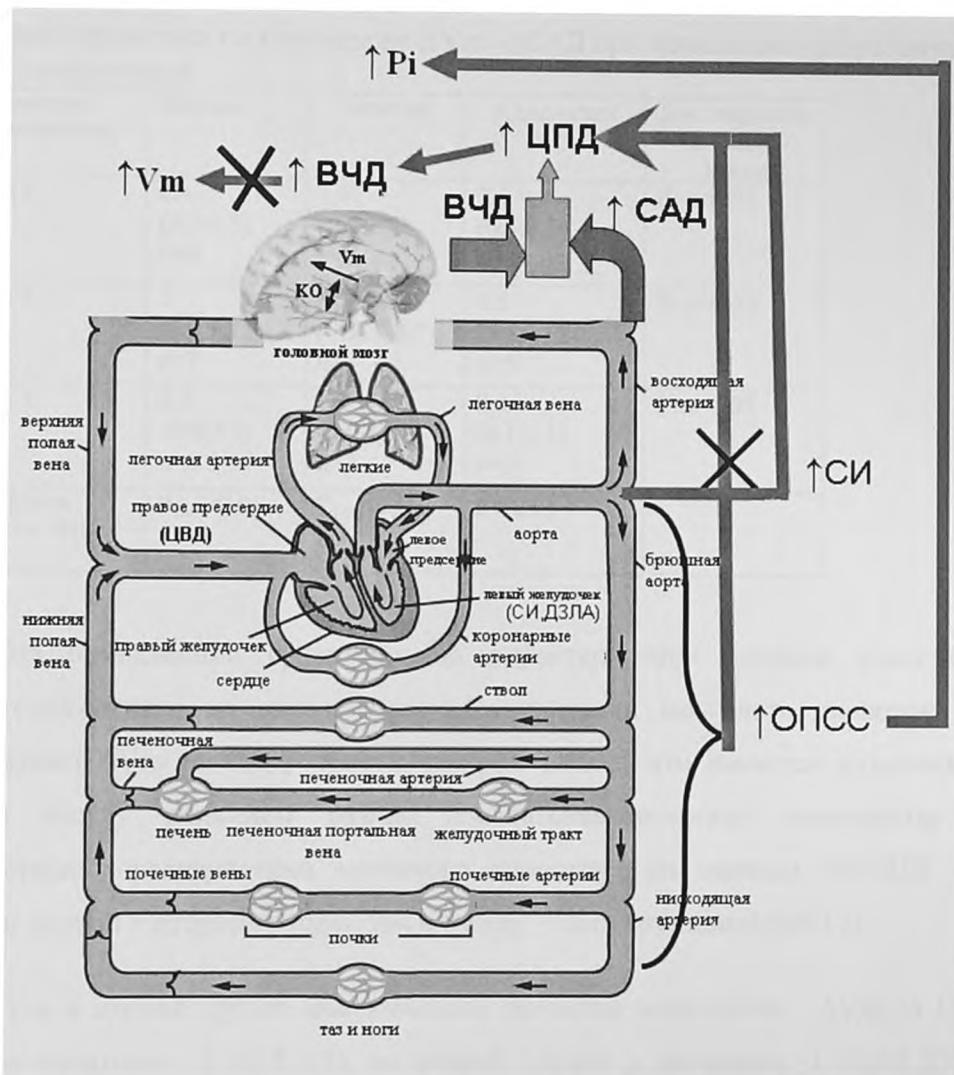
	ΔДЗЛА		Δ СИ		Δ ИПСС		Δ САД		Δ ЦПД	
	г	р	г	р	г	р	г	р	г	р
Δ Vm n=16	0,211	0,415	0,108	0,677	-0,158	0,540	-0,285	0,270	-0,162	0,530
Δ Pi n=16	-0,489	0,058	-0,250	0,333	0,561	0,03	0,283	0,274	0,035	0,893
Δ Ri n=16	-0,297	0,250	0,314	0,224	-0,244	0,345	0,211	0,413	0,321	0,214
Δ КО n=16	0,03	0,907	-0,638	0,014	0,299	0,246	-0,556	0,031	-0,761	0,003
Δ ЦПД n=16	-0,191	0,459	0,685	0,008	-0,031	0,905	0,760	0,003		
Δ ИПСС n=16	-0,227	0,380	-0,379	0,149			0,155	0,548	-0,031	0,905
Δ САД n=16	-0,508	0,049	0,459	0,076	0,155	0,548				

При этом увеличение ЦПД с 50,5 (41,5; 67,5) до 69,5 (61; 81) приводило к росту ВЧД с 40 (37;46,5) до 59 (52;68) без достоверного изменения линейной скорости мозгового кровотока. При этом увеличение ЦПД достоверно коррелировало с увеличением СИ ( $r_s = 0,685$ ;  $p = 0,008$ ) и САД ( $r_s = 0,760$ ,  $p = 0,003$ ).

Схематично данные взаимоотношения между системной и церебральной гемодинамикой можно представить следующим образом (Рис.5)

При оценке ауторегуляции мозгового кровотока в ответ на применение симпатомиметиков было выявлено, что, несмотря на достоверное увеличение мозгового кровотока, вазодилататорный резерв при проведении ККТ фактически оставался на исходном сниженном уровне (1,14 (1,11;1,17)), что подтверждает утверждение об исчерпании вазодилататорного резерва на раннем этапе компенсации внутричерепной гипертензии.

Рисунок 4. Соотношение параметров системной и церебральной гемодинамики у больных с ОЦН при уровне ВЧД выше 35 мм.рт.ст.



Величина индекса церебральной перфузии (ИПР) составила  $r = 0,725$ , что значительно превышает показатели для здоровых пациентов и выше данных литературы при внутричерепной гипертензии (таб.7).

Для возможности сопоставления влияния препаратов на скоростные характеристики мозгового кровотока их сравнивали в равных гипертензивных дозах. Поэтому, можно считать, что наибольшее значение показателя  $\Delta V_m / \Delta$

САД должно соответствовать максимальному приросту мозгового кровотока (Таб.17).

Таблица №17 Сравнительная характеристика изменения линейной скорости мозгового кровотока по показателю  $\Delta Vm / \Delta CAD$  при использовании различных симпатомиметиков.

Использованные симпатомиметики	Допамин	Мезатон	Адреналин	Достоверность по Манна-Уитни
Группа 1.	0,4 (0,3;0,5) n=8	1,1 (0,8;1,2) n=8	0,5 (0,3;0,5) n=2	P <sub>1-2</sub> <0,05
Группа 2.	1 (0,9;1,22) n=7	0,6 (0,52;0,67) n=7	0,8 (0,8;1,0) n=5	P <sub>1-2</sub> <0,05
Группа 3.	0,3 (0;0,95) n=6	0,1 (0;0,1) n=5	0,4 (0,1;1,1) n=5	P <sub>1-3</sub> >0,05
Достоверность разницы по Манна-Уитни	P <sub>1-2</sub> <0,05	P <sub>1-2</sub> <0,05	P>0,05	

Из приведенной сравнительной характеристики влияния различных симпатомиметиков на скоростные характеристики мозгового кровотока по показателю  $\Delta Vm / \Delta CAD$  можно сделать вывод, что имеются различия ( $P < 0,05$ ) между влиянием разных симпатомиметических препаратов на скоростные характеристики мозгового кровотока по данным ТКУЗДГ как внутри первой и второй группы, так и между этими группами( таб.17).

Так в первой группе максимальное значение показателя  $\Delta Vm / \Delta CAD$  было у мезатона - 1,1(0,8;1,2), во второй группе у допамина -1 (0,9;1,22), в третьей группе у адреналина 0,4(0,1;1,0), что может говорить о различном влиянии данных симпатомиметических препаратов на мозговой кровоток в зависимости от их адренорецепторной активности.

Достоверные различия в увеличении показателя  $\Delta Vm / \Delta CAD$  были получены между первой и второй группой при использовании допамина и мезатона ( $P < 0,05$ ). Такие различия влияния симпатомиметиков на скоростные

характеристики мозгового кровотока при исходно равном гипертензионном эффекте, можно объяснить истощением сосудистого церебрального комплайнса при нарастании ВЧД и различной адренорецепторной активностью препаратов.

Сравнительная характеристика влияния различных симпатомиметиков на скоростные характеристики мозгового кровотока по показателю  $\Delta\text{СИ}/\Delta V_m$  (таб.18) показала отсутствие достоверной разницы ( $P > 0,05$ ) между различными симпатомиметиками внутри каждой группы. В тоже время при использовании допамина показатель  $\Delta\text{СИ}/\Delta V_m$  был достоверно ( $P=0,043$ ), ниже во второй группе по сравнению с третьей при исходно равном гипертензионном эффекте.

Таблица 18.Сравнительная характеристика изменения линейной скорости мозгового кровотока по показателю  $\Delta\text{СИ}/\Delta V_m$  при использовании различных симпатомиметиков.

Использованные симпатомиметики	Группа 1	Группа 2	Группа 3	
Допамин	$0,069 \pm 0,057$	$0,044 \pm 0,038$	$0,154 \pm 0,12$	$P_{2,3}=0,043$
Мезатон	$0,043 \pm 0,033$	$0,066 \pm 0,062$	$0,017 \pm 0,01$	$P_{1,2}>0,05$
Адреналин	$0,066 \pm 0,048$	$0,087 \pm 0,086$	$0,035 \pm 0,03$	
Достоверность разницы	$P > 0,05$	$P > 0,05$	$P > 0,05$	

Для сравнения влияния равных гипертензивных доз симпатомиметических препаратов на ВЧД рассчитывали показатель отношения изменения САД к изменению ВЧД ( $\Delta\text{САД}/\Delta\text{ВЧД}$ ) для каждого симпатомиметика(табл. 19). При проведении этого анализа не было получено достоверной разницы влияния различных симпатомиметиков на ВЧД внутри и между группами ( $P > 0,05$ ).Следовательно, определяющим фактором, влияющим на ВЧД является уровень повышения САД, а не различия в адренорецепторной активности препаратов( Таб.19).

Таблица 19.Сравнительная характеристика влияния различных симпатомиметиков на внутричерепное давление по показателю  $\Delta\text{САД}/\Delta\text{ВЧД}$  у больных с разным уровнем внутричерепной гипертензии.

Использованные симпатомиметики	Группа №1	Группа №2	Группа №3	
Допамин	13,4(-11;30)	8,8(7,62; 14,7)	2(1,25; 2,3)	$P_{1-2}>0,05$
Мезатон	6,7(-52;21)	8,5(6,5; 12,3)	1,95(1; 2,2)	$P_{1-3}>0,03$
Адреналин	22(12; 32)	20(9,3; 31)	1,8(1,3; 1,8)	
Достоверность разницы	$P >0,05$	$P >0,05$	$P >0,05$	

Таким образом, в ходе исследования установлено, что реализация симпатомиметической стимуляции системной гемодинамики начинается с момента ослабления ауторегуляция мозгового кровотока, который соответствует периоду умеренного повышения внутричерепного давления ( $>15$  мм рт.ст.). По мере исчерпания резерва ауторегуляции симпатомиметики оказывают влияние на увеличение линейной скорости мозгового кровотока и способствуют повышению церебрального перфузионного давления. Это влияние реализуется по-разному в зависимости от уровня внутричерепного давления.

В диапазоне умеренно высокого внутричерепного давления (15-25 мм рт.ст) компенсация мозгового кровотока осуществляется за счет повышения периферического сопротивления внецеребральных сосудов. Препаратором выбора для достижения желаемого уровня общего периферического сосудистого сопротивления является мезатон.

В последующем в диапазоне внутричерепного давления от 26 до 35 мм рт. ст. компенсация мозгового кровотока достигается благодаря повышению ударного выброса сердца за счет положительного инотропного эффекта адреналина или допмина.

При внутричерепном давлении выше 35 мм рт. ст. симпатомиметическая поддержка только увеличивает периферическое сопротивление всей сосудистой (в том числе, церебральной) системы без усиления мозгового кровотока. Это свидетельствует о декомпенсации всех механизмов ауторегуляции и в целом системы церебральной защиты. С практической точки зрения, на этом этапе

прогрессирования внутричерепной гипертензии эффективна только нейрохирургическая коррекция в виде декомпрессивной краниотомии, способная восстановить краиноспинальный комплайнс и предотвратить падение церебрального перфузионного давления.

Полученные нами данные показывают отсутствие корреляционных связей между изменениями внутричерепного давления (до 35 мм.рт.ст.) и среднего артериального давления, церебрального перфузионного давления, сердечного индекса. Изменения внутричерепного давления определяются, прежде всего, характером церебрального повреждения. При прогрессировании внутричерепной гипертензии недостаточный минутный объем кровообращения приводит к снижению церебрального перфузионного давления и дальнейшему повышению внутричерепного давления.

Результаты данного исследования свидетельствуют о том, что влияние увеличения общего периферического сосудистого сопротивления и сердечного индекса на мозговой кровоток зависит от уровня внутричерепной гипертензии. По данным E.Lang (2003) церебральная вазоконстрикция развивается в ответ на повышение среднего артериального давления независимо от уровня внутричерепной гипертензии. При этом снижается внутричерепной объем крови и внутричерепное давление [156,82]. Однако при нарушении ауторегуляции (сниженный коэффициент овершута) этот механизм утрачивается, что подтверждено клиническими исследованиями[126].

## Заключение

Проведенное исследование позволило проверить концепцию системы церебральной защиты на конкретной популяции больных с острой церебральной недостаточностью. Была подтверждена этапность реализации системы церебральной защиты, а также механизмы, участвующие в этом процессе.

Мониторинг изменения основных параметров системной и церебральной гемодинамики у больных с различным уровнем внутричерепного давления и различной этиологией мозгового процесса позволил получить новые данные, уточняющие патогенез течения церебральной недостаточности и механизмы компенсаторных эффектов системы церебральной защиты. В частности, удалось установить различия взаимоотношений изменения системной и церебральной гемодинамики при различных уровнях внутричерепной гипертензии.

При снижении комплайнса до нормальных величин его компенсаторный потенциал оказывается недостаточным и нуждается в поддержке другими механизмами, в частности механизмом увеличения перфузии мозга, чтобы преодолеть повышение сопротивления пialьных сосудов.

Церебральный перфузионный эффект увеличения среднего артериального давления зависит от целого каскада церебральной резистентности, которая определяется собственно внутричерепным давлением, величиной венозного давления в верхнем сагittalном синусе и верхней полой вене, а также свойствами самой системы. При этом давление в верхней полой вене отражает сопротивление кровотоку в артериальной системе головного мозга.

В ходе исследования установлено, что реализация симпатомиметической стимуляции системной гемодинамики начинается с момента ослабления ауторегуляции мозгового кровотока и снижения краиноспинального комплайнса, что соответствует периоду умеренного повышения внутричерепного давления (от 15-25 мм рт.ст.). По мере повышения среднего

артериального давления возрастает линейная скорость мозгового кровотока, которая подвергается воздействию системы ауторегуляции, что в данном случае направлено на предотвращение избыточной церебральной гиперемии. При этом церебральная вазоконстрикция происходит на фоне экстравазальной компрессии и ограниченной вазодилатации. Таким образом, на начальном этапе повышения внутричерепного давления (15-25 мм.рт.ст.) увеличение общего периферического сосудистого сопротивления противодействует возросшему периферическому сопротивлению церебральных сосудов, не за счет повышения давления, а за счет относительного увеличения объема циркулирующей крови. Последний приводит к объемной дилатации сдавленных за счет отека головного мозга церебральных сосудов.

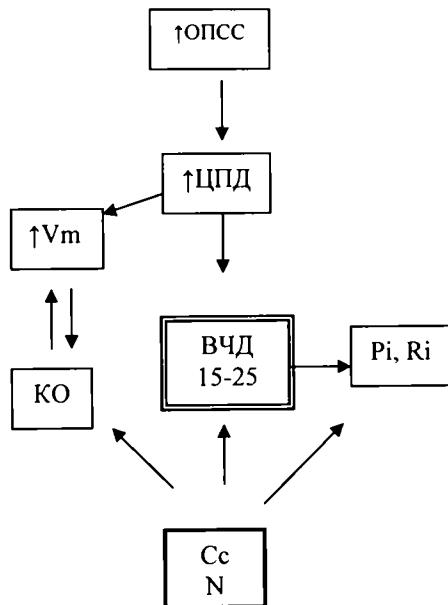


Рисунок 5. Схема корреляционных связей параметров СЦЗ при ВЧД от 15-25 мм.рт.ст.

В последующем в диапазоне внутричерепного давления (26-35 мм рт. ст.) по мере снижения краиноспинального комплайнса его компенсаторный потенциал оказывается недостаточным для компенсации внутричерепного давления и подкрепляется включением сосудистого комплайнса (увеличение

пульсативного индекса, резистивного индекса при снижении коэффициенте овершута). При этом снижение коэффициента овершута указывает на снижение возможности к вазодилатации. Поскольку вазоконстрикцию мы не оцениваем, но согласно закону сохранения энергии можно считать, что если снижается вазодилататорный эффект, то вазоконстрикторный повышается.

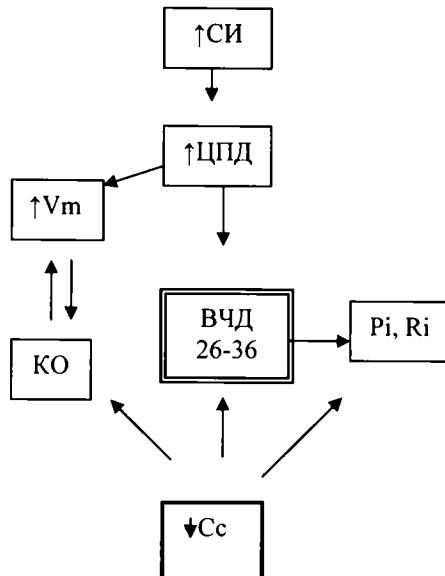


Рисунок 6. Схема корреляционных связей параметров СЦЗ при ВЧД от 26-35 мм.рт.ст.

В данном диапазоне внутричерепного давления для повышения церебрального перфузионного давления не достаточно увеличения только объемной нагрузки и для преодоления прогрессирующей экстравазальной компрессии необходимо повышение сердечного индекса.

Данное изменение взаимоотношений параметров гемодинамики можно объяснить исходя из модели «Windkessel»: в условиях умеренной внутричерепной гипертензии, когда аторегуляция мозгового кровотока предельно напряжена и централизация кровообращения недостаточно эффективна, увеличение сердечного выброса обеспечивает поддержку систолической компоненты церебрального перфузионного давления.

При этом реализуется положительный инотропный эффект адреналина или допамина.

При дальнейшем прогрессировании внутричерепной гипертензии (выше 35 мм рт.ст.) степень экстравазальной компрессии сосудов головного мозга уже настолько выражена, что сосуды не отвечают медикаментозно не на растяжение, не на констрикцию. Состояние мозгового кровотока при этом уровне внутричерепной гипертензии зависит только от выраженности экстравазальной компрессии.

При этом прессорный эффект симпатомиметиков не приводит к увеличению мозгового кровотока.



Рисунок 7. Схема корреляционных связей параметров СЦЗ при ВЧД >35 мм.рт.ст.

На основании полученных данных можно предположить, что для сохранения адекватного церебрального перфузионного давления в условиях внутричерепной гипертензии повышение среднего артериального давления является гетерогенным процессом: 1 этап – централизация кровообращения, когда за счет повышения общего периферического сосудистого сопротивления кровоток перераспределяется в сердце, почки, мозг.

2 этап – увеличение сердечного индекса, необходимый для поддержания диастолической составляющей мозгового кровотока, когда собственная ауторегуляция уже исчерпана. Иными словами, при потере ауторегуляции увеличение объемной нагрузки приведет к повышению внутричерепного давления, поэтому механизм возрастания сердечного индекса останется единственным эффективным для сохранения церебрального перфузионного давления.

Проведенное исследование подтверждает патофизиологическую модель этапности поддержания адекватности мозгового кровотока при прогрессировании внутричерепной гипертензии.

## ВЫВОДЫ

1. Компенсаторная роль увеличения путем симпатомиметической стимуляции церебрального перфузионного давления как компонента системы церебральной защиты при различных уровнях внутричерепной гипертензии реализуется при уровне внутричерепного давления от 15-35мм Hg сначала повышением общего периферического сопротивления, а затем сердечного индекса, но исчерпывается при ВЧД выше 35ммHg.

2. Влияние центральной на церебральную гемодинамику зависит от степени выраженности внутричерепной гипертензии. При внутричерепном давлении от 15-25 мм.рт.ст. увеличение линейной скорости мозгового кровотока достоверно коррелировало с увеличением общего периферического сосудистого сопротивления. При внутричерепном давлении от 26-35 мм.рт.ст. увеличение линейной скорости мозгового кровотока коррелировало с увеличением сердечного индекса. При внутричерепном давлении выше 35 мм.рт.ст изменения центральной гемодинамики не влияли на мозговой кровоток.

3. Влияние симпатомиметиков на мозговой кровоток зависит от степени выраженности внутричерепной гипертензии. Симпатомиметики увеличивают церебральное перфузионное давление и мозговой кровоток при уровне внутричерепной гипертензии до 35 мм.рт.ст. При дальнейшем прогрессировании внутричерепной гипертензии (выше 35 мм.рт.ст.) повышение церебрального перфузионного давления сопровождается еще большим ростом внутричерепного давления и не приводит к увеличению мозгового кровотока.

### **Практические рекомендации:**

1. При проведении интенсивной терапии у больных с острой церебральной недостаточностью и внутричерепной гипертензией кроме контроля ВЧД, необходим мониторинг центральной и церебральной гемодинамики.

2. Применение симпатомиметиков следует начинать только после восполнения объема циркулирующей крови.

3. У больных с уровнем внутричерепного давления до 25 ммHg предпочтение следует отдавать мезатону в дозе 0,2-0,5 мкг/кг/мин. У больных с уровнем внутричерепного давления от 26 до 35 ммHg предпочтение следует отдавать препаратам повышающим сердечный выброс: допамин в дозе 3-5 мкг/кг/мин или адреналин в дозе 0,1-0,4 мкг/кг/мин

4. У больных с уровнем внутричерепного давления выше 35ммHg., предпочтение следует отдавать хирургическим методам декомпрессии. При невозможности их применения для увеличения церебрального перфузионного давления необходимо комбинировать допамин в дозах более 5 мкг\кг\мин и мезатон в дозах более 0,5 мкг\кг\мин, а при их неэффективности адреналин в дозах превышающих 0,4 мкг/кг/мин.

**Список литературы.**

1. Амчеславский В.Г. Интенсивная терапия, реанимация и анестезия в нейрохирургии / В.Г. Амчеславский, Т.С. Краснова, Е.А. Хухлаева. – М., 1982. – С. 130-143.
2. Атлас операций на головном мозге /А.П. Ромоданов, Ю.А. Зозуля, Н. М. Мосийчук, Г. С. Чушкан. – М., Медицина, 1986. – 384 с.
3. Бабчин И.С. Закрытые повреждения черепа и головного мозга / И.С. Бабчин. – Л., 1958. – 148 с.
4. Башкиров М.В. Внутричерепное давление и внутричерепная гипертензия / М.В. Башкиров, А.Р. Шахнович, А.Ю. Лубнин // Российский журнал анестезиологии и интенсивной терапии. – 1999. – №1.– С.4-11.
5. Белкин А.А. Синдром острой церебральной недостаточности / А.А. Белкин, Б.Д. Зислин, И.Я. Лейдерман // Интенсивная терапия. – 2006. – №3. – С. 131.
6. Белкин А.А. Патогенетическое понимание системы церебральной защиты при внутричерепной гипертензии и пути ее клинической реализации у больных с острой церебральной недостаточностью / А.А. Белкин // Интенсивная терапия. – 2006. – №3. – С. 127-134.
7. Белкин А.А. Спинальная инвазивная манометрия для мониторирования состояния системы церебральной защиты у больных с острой церебральной недостаточностью [Электронный ресурс] / А.А. Белкин, Б.Д. Зислин, Д.С. Доманский: <http://www.neuro-ural.ru>: Режим доступа:14.11.2008
8. Белкин А.А. Транскраниальная допплерография в интенсивной терапии: Методическое пособие для врачей. / А.А. Белкин, А.М. Алашеев, С.Н. Инюшкин: – Екатеринбург: Издание Клинического института Мозга СУНЦ РАМН, 2004. – 68 с.
9. Биезиньш О. Актуальные вопросы неврологии, психиатрии и нейрохирургии [Текст] / О. Биезиньш, А. Путныня. – Рига, 1979. –197с.

- 10.Боголепов Н.К. Коматозные состояния / Н.К. Боголепов. – М.: Госуд. Изд. Лит. – 1962. – 273 с.
- 11.Верещагин Н.В. Принципы ведения и лечения больных в острейший период инсульта / Н.В. Верещагин, М.А. Пирадов // Вестник интенсивной терапии. – 1997. – №1-2. – С. 35-38.
- 12.Верещагин Н.В. Принципы диагностики и лечения больных с острыми ишемическими нарушениями мозгового кровообращения / Н.В. Верещагин, З.А. // Нервные болезни. – 2002. – № 1. – С. 8-14.
- 13.Виленский Б.С. Неотложные состояния в неврологии: Руководство для врачей / В.С. Виленский. – СПб.: Фолиант, 2004. – 512 с.
- 14.Гаврилин С.В. Ошибки анестезиологической и реаниматологической помощи раненым и пострадавшим / С.В. Гаврилин, В.В. Бояринцев, А.Б. Сингаевский. – М.: Фолиант, 2006. – 208 с.
- 15.Гайдар Б.В. Полуколичественная оценка ауторегуляции кровоснабжения головного мозга в норме / Б.В. Гайдар, Д.В. Свистов, К.Н. Храпов // Журнал неврологии и психиатрии, 2000. – №6. – С. 38 - 40.
- 16.Гайтон А. Минутный объем сердца и его регуляция. Пер с англ. /А. Гайтон /. – М.: Медицина, 1969. – С. 221-243.
- 17.Гайтур Е.И. Вторичные механизмы повреждения головного мозга при черепно-мозговой травме (диагностика, тактика лечения и прогноз): автореф. дис. ... канд. мед. наук / Гайтур Е.И. – М., 1999. –21 с.
- 18.Гусев Е.И. Неврология и нейрохирургия / Е.И. Гусев, А.Н. Коновалов, В.И. Скворцова. – М., 2007.-Т.1.- 612 с.
- 19.Гусев Е.И. Терапия ишемического инсульта / Е.И. Гусев, В.И. Скворцова // Consilium medicum. – 2003. – Спец. вып. – С. 18-25.

20. Дралюк М.Г. Черепно-мозговая травма : учеб. пособие для студентов и для системы послевуз. проф. образования врачей / М.Г. Дралюк, Н.С. Дралюк, Н.В. Исаева. – Ростов-н/Д : Феникс, 2006. – 188 с.
21. Зислин Б.Д. Мониторинг дыхания и гемодинамики при критических состояниях / Б.Д. Зислин, А.В. Чистяков. – Екатеринбург: Сократ, 2006. – С. 164-168.
22. Зозуля И.С. Черепно-мозговая травма: классификация, клиника, диагностика, неотложная медицинская помощь / И.С. Зозуля // Украинский медицинский журнал. – 1997. – № 1. – С. 25.
23. Зубков Ю.Н. Лечение больных с внутримозговыми артериальными аневризмами в геморрагический период автореф. дис. ...д-ра мед. наук / Зубков Ю.Н. – М., 1989. – 42 с.
24. Кариев М.Х. Диагноз: черепно-мозговая травма / М.Х. Кариев, Л.Б. Лихтерман, В.М. Трошин. – Ташкент, 1995. – С. 8-53.
25. Качков И.А. Консилиум / И.А. Качков, В.Г. Амчеславский, Б.А. Филимонов. – 1999. – Т.1, №2. – С. 87-98.
26. Качков И.А. Алгоритмы лечения тяжелой черепно-мозговой травмы в остром периоде // И.А. Качков, В.Г. Амчеславский, Б.А. Филимонов [Текст] // Consilium medicum. –1999. – Т.1, №2. – С. 4-5.
27. Клиническое руководство по черепно-мозговой травме / Под ред. А.Н. Коновалова, Л.Б. Лихтермана, А.А. Потапова. – М.: Антидор. – 1998, Т.1. – 404 с.
28. Клиническое руководство по черепно-мозговой травме / Под ред. А.Н. Коновалова, Л.Б. Лихтермана, А.А. Потапова. – М.: Антидор. –1998. – Т.2. – 386 с.
29. Клиническое руководство по черепно-мозговой травме / Под ред. А.Н. Коновалова, Л.Б. Лихтермана, А.А. Потапова. – М.: Антидор. – 1998. – Т.3. – 412 с.

30. Комплексное лечение изолированной тяжелой черепно-мозговой травмы (клинико-экспериментальное исследование) / В.В. Семченко, А.В. Клементьев, С.С. Степанов, Г.Ф.[и др.] // Общая реаниматология. – 2008. – №2. – С. 14-19.
31. Кондаков Е.Н. Особенности нарушений локального кровообращения и рО ткани мозга у больных с травматическими гематомами и контузионными очагами / Е.Н. Кондаков: Тез. докл. II Всесоюз. съезда нейрохирургов. – М., 1978. – С. 109-110.
32. Кондратьев А.Н. Анестезия и интенсивная терапия травмы ЦНС / А.Н. Кондратьев, И.М. Ивченко. – СПб., 2002. – 128 с.
33. Коновалов А.Н. О корреляции кровообращения, метаболизма и функции мозга у больных с тяжелой черепно-мозговой травмой / А.Н. Коновалов, Н.Я. Васин, А.Р. Шахнович // Вопросы патогенеза и лечения черепно-мозговой травмы. – М., 1978. – С. 309.
34. Котрелл Дж. Защита мозга / Дж. Котрелл // Анастезиология и реаниматология. – 1996. – №2. – С. 81-85.
35. Крылов В.В. Нарушение сердечно-сосудистой деятельности у больных с острой нейрохирургической патологией / В.В. Крылов, В.В. Лебедев // Неотложная нейрохирургия. – М.: Медицина, 2000. – С. 19.
36. Крылов В.В. Сосудистый спазм при разрыве аневризм головного мозга / В.В. Крылов, С.А. Гусев, А.С. Гусев // Нейрохирургия. – 2000. – №3. – С. 4-13.
37. Лебедев В.В. Внутричерепные кровоизлияния и ишемии / В.В. Лебедев, В.В. Крылов. – М., 1990. – С. 9-13.
38. Лебедев В.В. Неотложная нейрохирургия / В.В. Лебедев, В.В. Крылов. – М.: Медицина, 2000. – 567 с.
39. Лебедев В.В. Замечания к патогенезу ушибов мозга, возникающих по противоударному механизму, в остром периоде их развития / В.В.

- Лебедев, В.В. Крылов // Вопросы нейрохирургии. – 1998. – № 1. – С. 22-26.
40. Леонов А.В. Мозговой кровоток при тяжелых черепно-мозговых травмах / А. В. Леонов // Общая реаниматология. – 2008. – № 2. – С. 9-13.
41. Лихтерман Л.Б. Нейротравматология: Справочник / Под ред. Л.Б. Лихтермана. – Ростов н/Д: Феникс, 1999. – 576 с.
42. Лихтерман Л.Б. Черепно-мозговая травма: прогноз течения и исходов / Л.Б. Лихтерман, В.Н. Корниенко, А.А. Потапов. – М: Книга Л.Т.Д., 1993. – 208 с.
43. Можаев С.В. Нейрохирургия / С.В. Можаев, А.А. Скоромец, Т.А. Скоромец. – М., 2001. – 355 с.
44. Морган Дж. Э. Клиническая анестезиология / Дж. Э. Морган. – М. Издательство: БИНОМ, 2004. – Т. 1. – 360 с.
45. Морган Дж. Э. Клиническая анестезиология / Дж. Э. Морган. – М. Издательство: БИНОМ, 2004. – Т. 2. – 360 с.
46. Морган Дж. Э. Клиническая анестезиология / Дж. Э. Морган. – М. Издательство: БИНОМ, 2004. – Т. 3. – 304 с.
47. Нейротравматология: справочник / Под ред. акад. РАМН А.Н. Коновалова, проф. Л.Б. Лихтермана, проф. А.А. Потапова. – М., 1994. – 415 с.
48. Николаенко Э.М. Инотропные и вазоактивные средства в реаниматологии и интенсивной терапии / Э.М. Николаенко. – М., 1996. – С. 5.
49. Новокшонов А.В. Хирургическое лечение черепно-мозговой травмы / А.В. Новокшонов, В.В. Агаджанян // Политравма. – 2007. – 1. – С. 25-32.
50. Олешкевич Ф.В. Нейрохирургия: Операции на головном мозге / Ф.В. Олешкевич, А.Ф. Олешкевич. М., 1993. – С. 123-128.

51. *Плам Ф.* Диагностика ступора и комы / Ф. Плам, Д. Познер. – М., 1986. – С. 148-155.
52. *Поленов А.Л.* Основы практической нейрохирургии / А.Л. Поленов, И.С. Бабчин. – М., 1954. – 256 с.
53. *Потапов А.А.* Биомеханика и основные звенья патогенеза черепно-мозговой травмы / А.А.Потапов, Э.И. Гайтур // Клиническое руководство по черепно-мозговой травме / Под ред. А.Н. Коновалова, Л.Б. Лихтермана, А.А. Потапова. – М.: Антидор. – 1998. – Т.1. – С. 152.
54. *Применение симпатомиметиков в интенсивной терапии вторичных церебральных ишемических эпизодов* / В.В. Вахницкая, В. В. Крылов, С. В. Царенко, Д. Л. Цымляков // Российский журнал анестезиологии и интенсивной терапии. – 1998. – №4. – С. 10-14.
55. Ромоданов А.П. Нейрохирургия / А.П. Ромоданов, Н.М. Мосийчук. – Киев, 1990. – 489 с.
56. *Сировский Э.Б.* Принципы интенсивной терапии отека мозга // Вопросы нейрохирургии / Э.Б. Сировский. – 1987. – №4. – С. 9-15.
57. *Скоромец А.А.* Изменения сердечно-сосудистой системы и мозговые инсульты / А.А. Скоромец, В.А. Сорокоумов, С.В. Можаев // Врачебные ведомости. – 1997. – №16. – С. 45-48.
58. *Сосудистый спазм при субарахноидальном кровоизлиянии* / В.В. Крылов, С.А. Гусев, Г.П. Титова [и др.] – М.: Макцентр, 2001. – 208 с.
59. *Сумин С.А.* Неотложные состояния / С.А. Сумин. – М., 2000. – Гл. 14. – 464 с.
60. *Физиология и патофизиология мозгового кровообращения* / М. Самуэльс, В.Д. Трошин, А.В. Густов, О.В. Трошин. – М., 1997. – С. 40-65.
61. *Царенко С.В.* Травматические поражения мозга: теоретические предпосылки и принципы лечения / С.В. Царенко //

- Нейрореаниматология: Интенсивная терапия. – М: ОАО «Издательство Медицина», 2004. – Гл. 2.
62. Царенко С.В. Нейрореаниматология. Интенсивная терапия черепно-мозговой травмы / С.В. Царенко. – М.: Изд-во Медицина, 2005. – 352.
63. Царенко С.В. Церебральное перфузионное давление и вторичная ишемия головного мозга / С.В. Царенко, В.В. Крылов // Нейрохирургия. – 1998. – № 1. – С. 57- 62.
64. Чаплыгин В.И. Основы нейрохирургии / В.И. Чаплыгин. – М., 1999. – 127 с.
65. Шахнович А.Р. Диагностика нарушений мозгового кровообращения, транскраниальная допплерография / А.Р. Шахнович, В.А. Шахнович. – М.: Ассоциация книгоиздателей. – 1996. – 446 с.
66. Acute cerebral blood flow response to dopamine-induced hypertension after subarachnoid hemorrhage / J.M. Darby, H. Yonas, E.C. Marks [et al.] // J. Neurosurg. – 1994. – Vol. 80. – P. 857-864.
67. An impedance index in normal subjects and in subarachnoid hemorrhage / C.A. Giller, B. Ratcliff, B. Berger, A. [et al.] // Ultrasound Med. Biol. – 1996. – Vol. 22, №4. – P. 373-382.
68. Andrefsky J.C. The ciliospinal reflex in pentobarbital coma / J.C. Andrefsky, J.I. Frank, D. Chiyatte // J. Neurosurg. – 1999. – Vol. 90. – P. 64-74.
69. Anticoagulation and induced hypertension after endovascular treatment for ruptured intracranial aneurysms / G.L. Bernardini, S.A. Mayer, S.B. Kossoff, L. Hacein-Bey, R.A. Solomon, P. Spellman // J. Crit. Care Med. – 2001. – Vol. 29. – P. 641-644.
70. Apostolakos M. J. The Intensive Care Manual / M.J. Apostolakos, P.J. Papadakos. – New –York: McGraw-Hill Professional, 2001. – 340 p.
71. Aslid R. Cerebral hemodynamics / R. Aslid, K.F. Lindengaard // Transcranial Doppler sonography. – Vienna –New York: Springer, 1986. – P. 60-85.

72. *Assessing the burden of secondary insults in head injured patients during intensive care / K.C. Johnston, S.A. Mayer, P.A. Jones, P.J.D. Andrews, S. Midgley // J. Neurol. Neurosurg Psychiatry.* – 1993. – Vol. 56. – P. 571-572.
73. *Assessment of the lower limit for cerebral perfusion pressure in severe head injuries by bedside monitoring of regional energy metabolism / C.H. Nordstrom, P. Reinstrup, W. Xu, A. Gardenfors, U. Ungerstedt // Anesthesiology.* – 2003. – Vol. 98. – P. 805-807.
74. *Baron J.C. Perfusion thresholds in human cerebral ischemia: historical perspective and therapeutic implications / J.C. Baron // Cerebrovasc. Dis.* – 2001. – Vol. 11. – P. 2-8.
75. *Beneficial effects of induced hypertension on experimental stroke in awake monkeys / S. Hayashi, D. Nehls, C. Kieck, J. Vielma, U. DeGirolami, R. Crowell // J. Neurosurg.* – 1984. – Vol. 60. – P. 151-157.
76. *Bernsmeier A. Hirndruck und Hirndurchblutung /A. Bernsmeier, K. Siemons // Klin. Wschr.* – 1953. – Vol. 31. – P. 166-169.
77. *Bouma G.J. The pathogenesis of traumatic brain swelling: role of cerebral blood volume / G.J. Bouma, J.P. Muizellar, P. Fatourus // Symposium on Intracranial Pressure and Neuromonitoring in Brain Injury.* – Williamsburg, Virginia. – 1997. – P. 206.
78. *Bowie R.A. Cerebrovascular reactivity to carbon dioxide in sepsis syndrome / R.A. Bowie, P.J. O'Connor, R.P. Mahajan // Anaesthesia.* – 2003. – Vol. 58. – P. 261-265.
79. *Boysen G. Persisting dilemma: to treat or not to treat blood pressure in acute ischemic stroke / G. Boysen // Stroke.* – 2004. – Vol. 35. – P. 526-527.
80. *Brown F. Treatment of aneurysmal hemiplegia with dopamine and mannitol / F. Brown, K. Hanlon, S. Mullan // J. Neurosurg.* – 1978. – Vol. 49. – P. 525-529.

81. *Burguillo P.* Effects of high-frequency ventilation on the intracranial pressure and cerebral elastance in dogs /P. Burguillo, M.C. Rodriguez, J.J. Rubio // Anales Espanoles de Pediatría. – 1989. –Vol. 30. – P. 463-467.
82. *Cerebral* perfusion pressure in head-injured patients: a noninvasive assessment using transcranial Doppler ultrasonography / M. Czosnyka, B.F. Matta, P. Smielewski, P.J. Kirkpatrick, J.D. Pickard // J. Neurosurg. – 1998. – Vol. 88. – P. 802-808.
83. *Cerebral* arterial diameters during changes in blood pressure and carbon dioxide during craniotomy / C.A. Giller, G. Bowman, H. Dyer, L. Mootz, W. Krippner // Neurosurgery. – 1993. – Vol. 32. – P. 737-741.
84. *Cerebral* perfusion pressure and risk of brain hypoxia in severe head injury: a prospective observational study / A.J. Marín-Caballos, F. Murillo-Cabezas, A. Cayuela-Domínguez [et al.] //Crit. Care. – 2005. – Vol. 9. – P. 670-676.
85. *Chalmers J.* Volhard lecture: brain, blood pressure and stroke / J. Chalmers //J. Hypertens. – 1998. – Vol. 16. – P. 1849-1858.
86. *Chesnut R.M.* Avoidance of hypotension: condition sine qua non of successful severe head-injury management / R.M. Chesnut // J. Trauma. – 1997. – Vol. 42. – P. 4-9.
87. *Clinical* use of a portable bedside cerebral blood flow machine in the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage / J. Rosenstein, M. Suzuki, L. Symon, S. Redmond // Neurosurgery. – 1984. – Vol. 15. – P. 519-525.
88. *Curtis B.* Approach to coma / B. Curtis // The Intensive Care Manual. – 2001. – 336 p.
89. *Czosnyka M.* Monitoring and interpretation of intracranial pressure / M. Czosnyka, J.D. Pickard // J. of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry. – 2004. – Vol. 75, № 6. – P. 813-821.

90. *Czosnyka M.* Monitoring of cerebral autoregulation in head-injured patients / M. Czosnyka, P. Smielewski, P. Kirkpatrick // Stroke. – 1996. – Vol. 27. – P. 1829-1834.
91. *Czosnyka M.* Prognostic value of the ICP pulse waveform analysis after severe head injury /M. Czosnyka, E. Guazzo, P. Kirkpatrick // Intracranial Pressure IX / Ed. H.Nagai. – Berlin: Springer-Verlag, 1994. – P. 200-203.
92. *Davis D.H.* Relationship of cerebral blood flow to cardiac output, mean arterial pressure, blood volume, and alpha and beta blockade in cats / D.H. Davis, T.M. Sundt // J. Neurosurg. – 1980. – Vol. 52. – P.745-754.
93. *Direct* comparison of cerebrovascular effects of norepinephrine and dopamine in head-injured patients / L.A. Steiner, A.J. Johnston, M. Czosnyka [et al.] // Crit. Care Med. – 2004.– Vol. 32. – P. 1049-1054.
94. *Diringer M.N.* Regional cerebrovascular and metabolic effects of hyperventilation after severe traumatic brain injury / M.N. Diringer, T.O. Videen, K. Yundt // J. Neurosurg. – 2002. – Vol. 96 . – P. 10-13.
95. *Dobutamine* increases cerebral blood flow velocity and jugular bulb hemoglobin saturation in septic patients / J. Berre, D. De Backer, J.J. Moraine, C. Melot, R.J. Kahn, J.L.Vincent // J. Crit. Care Med. – 1997. – Vol. 25.– P. 392-398.
96. *Durward Q.J.* Cerebral and cardiovascular responses to changes in head elevation in patients with intracranial hypertension / Q.J. Durward, A.L. Amacher, R.F. Del Maestro // J. Neurosurg. – 1983. –Vol. 59. – P. 938.
97. *Dynamic* autoregulatory response after severe head injury / R. Hlatky, Y. Furuya, A.B. Valadka, J. Gonzalez, A. Chacko, Y. Mizutani, C.F. Contant, C.S. Robertson // J. Neurosurg. – 2002. – Vol. 97. – P. 1054-1061.
98. *Effect* of stable xenon inhalation on intracranial pressure during measurement of cerebral blood flow in head injury / J. Plougmann, J. Astrup, J. Pedersen, C. Gyldensted // J. Neurosurg. – 1994. – Vol. 81. – P. 822-828.

99. *Effects of ephedrine, dobutamine and dopexamine on cerebral haemodynamics: transcranial Doppler studies in healthy volunteers / I. K. Moppett, M.J. Wild, R.W. Sherman, J.A. Latter, K. Miller, R.P. Mahajan // Br. J. of Anaesthesia.* – 2004. – Vol. 92, №1. – P. 39-44.
100. *Espagno J. Measurment of regional cerebral blood flow in man by local injections of xenon-133 / J. Espagno // Acta neurological Scand.* – 1969. – Vol. 14. – P. 69-71.
101. *Evans J.P. Experimental and clinical observations on rising intracranial pressure / J.P. Evans, F.F. Espey, F.V. Kristoff // Archives of Surgery.* – 1951. – Vol. 63. – P. 107-114.
102. *Fearnside M.R. The West-mead Head Injury Project. Physical and social outcomes following severe head injury / M.R. Fearnside, R.J. Cook, P. McDougall // Br. J. Neurosurg.* – 1978. – Vol. 39. – P. 213-234.
103. *Focal cerebral ischemia in rats: effects of induced hypertension, during reperfusion, on CBF / D.J. Cole, J.S. Matsumura, J.C. Drummond, R.M. Schell // J. Cereb. Blood. Flow. Metab.* – 1992. – Vol. 12. – P. 64-69.
104. *Frank J.I. Large hemispheric infarction, deterioration, and intracranial pressure / J.I. Frank // Neurology.* – 1995. – Vol. 45. – P. 12-86.
105. *Ganshirt H. Durchblutung und Sauerstoffverbrauch des Hirns bei intracraniellin Tumoren / H. Ganshirt, W. Tonnis // Nervenheilk.* – 1956. – Vol. 174, № 4. – P. 305-330.
106. *Chesnut R.M. Intracranial pressure in 1998 / R.M. Chesnut // Europ. J. Anesth.* – 1998. – Vol. 15. – P. 57-59.
107. *Goldberg H. Effect on regional cerebral blood flow in ischemic stroke of vasopressor therapy / H. Goldberg, R. Banka, M. Reivich // Stroke.* – 1977. – Vol. 8. – P. 6.
108. *Grande P.O. Management of CPP/ICP: The Lund concept / P.O. Grande, C.H. Nordstrom // Europ. J. Anesth.* – 1998. – Vol. 15. – Suppl. 17. – P. 42-43.

109. *Guidelines* for the early management of patients with ischemic stroke: a scientific statement from the stroke council of the American Stroke Association / H.P.Jr. Adams, R.J. Adams, T. Brott [et al.] // Stroke. – 2003. – Vol. 34. – P. 1056-1083.
110. *Haller J.* Intracranial pressure monitoring in Reye's syndrome / J. Haller // Hosp. Pract. – 1980. – Vol. 15. – P. 101-108.
111. *Hanna J.P.* Prediction of worsening consciousness from edema after hemispheric infarction / J.P. Hanna, J.I. Frank, A.J. Furlan // J. Stroke Cerebrovasc. Dis. – 1996. – Vol. 6. – P. 25-31.
112. *Hope D.* Restoration of neurological function with induced hypertension in acute experimental cerebral ischemia / D. Hope, N. Branston, L. Symon // Acta Neurol. Scand. – 1977. – Vol. 56. – P. 506-507.
113. *Howells E.K.* Pressure reactivity as a guide in the treatment of cerebral perfusion pressure in patients with brain trauma /E.K. Howells, P. Jones //J. Neurosurg. – 2005. – Vol. 102. – P. 311-317.
114. *Hypertension* and hemodilution during cerebral ischemia reduce brain injury and edema / D. Cole, J. Drummond, T. Osborne, J. Matsumura //Am. J. Physiol. – 1990. – Vol. 259. – P. 211-217.
115. *Improved* outcome after severe head injury with a new therapy based on principles for brain volume regulation and preserved microcirculation / C. Eker, B. Asgeirsson, P.O. Grande [et al.] // Crit. Care Med. – 1998. – Vol. 26. – P. 1881- 1886.
116. *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 / M. Joseph, S. Ziadi, J. Nates [et al.] // Neurosurgery. –2003. – Vol. 53, № 5. – Vol. 1044-1051.

117. *Intracranial* hypertension and cerebral perfusion pressure: influence of neurological deterioration and outcome in severe head injury / N. Juul, G. Morris, S. Marshall [et al.] //J. Neurosurg. – 2000. – Vol. 92. – P. 1-6.
118. *Jack C. Rose* Optimizing Blood Pressure in Neurological Emergencies / C. Jack // Neurocritical Care. – 2004. – Vol.1. – P. 287-300.
119. *Johnston K.C.* Blood pressure reduction in ischemic stroke: a two-edged sword? / K.C. Johnston, S.A. Mayer // Neurology. – 2003. – Vol. 61. – P. 1030-1031.
120. *Kasner S.E.* Predictors of fatal brain edema in massive hemispheric ischemic stroke / S.E. Kasner, A.M. Demchuk, J. Berrouschat // Stroke. – 2001. – Vol.32. – P. 21-27.
121. *Kety S.* Effect of increased intracranial pressure on cerebral circulatory function in man / S. Kety, C.F. Schmidt / J. Clin. Invest. – 1948. – Vol. 27. – P. 493-499.
122. *Kosnik E.* Postoperative management of patients with intracranial arterial aneurysm / E. Kosnik, W. Hunt / J. Neurosurg. – 1976. – Vol. 45. – P. 148-152.
123. *Kuchiwaki H.* Mutual relations between shifting of focal brain structures and intracranial pressure / H. Kuchiwaki, M. Furuse, T. Gonda // Intracranial Pressure. – Berlin: Springer-Verlag, 1986. – 445 p.
124. *Lam J.M.* Monitoring of autoregulation using laser Doppler flowmetry in patients with head injury / J.M. Lam, J.N. Hsiang, W.S. Poon /J. Neurosurg. – 1997. – Vol. 86. – P. 438-445.
125. *Lang E.W.* Management of CPP/ICP: the CPP targeted approach / E.W. Lang // Europ. J. Anesth. – 1998. – Vol. 15. – Suppl. 17. – P. 41-42.
126. *Lang EW.* Cerebral vasomotor reactivity testing in head injury: the link between pressure and flow / E.W. Lang, J. Lagopoulos, J. Griffith // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. – 2003. – Vol. 74. – P. 1053-1059.

127. *Levy D.* Delayed postischemic hypoperfusion: a potentially damaging consequence of stroke / D. Levy, R.V. Uitert, C. Pike // Neurology. – 1979. – Vol. 29. – P. 1245-1252.
128. *Local* cerebral blood flow following transient cerebral ischemia, I: onset of impaired reperfusion within the first hour following global ischemia / C. Miller, D. Lampard, K. Alexander [et al.] // Stroke. – 1980. – Vol. 11. – P. 534-541.
129. *Lundberg N.* The sage of the Monroe-Kellie doctrine / N. Lundberg, H. Nagai, M. Brock // Springer. – 1983. – Vol. 6. – P. 29-34.
130. *Miller J.A.* Safety of hypertensive hypervolemic therapy with phenylephrine in the treatment of delayedischemic deficits after subarachnoid hemorrhage / J.A. Miller, R.G. Dacey, M.N. Diringer // Stroke. – 1995. – Vol. 26. – P. 2260-2266.
131. *Miller J.D.* Secondary insult to the injured brain / J.D. Miller, D.R. Becker // J. R. Coll Surg. – 1982. – Vol. 27. – P. 292-298.
132. *Mrsulja B.B.* Biochemistry of experimental ischemic brain edema / B.B. Mrsulja, B.M. Djuricic, V. Cvejic // Adv. Neurol. – 1980. – Vol. 28. – P. 21-27.
133. *Muizelaar J.P.* Induced hypertension for the treatment of cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage: direct effect on cerebral blood flow / J.P. Muizelaar, D.P. Becker // Surg. Neurol. – 1986. – Vol. 25. – P. 317-325.
134. *Muizelaar J.P.* Effects of mannitol on ICP and CBF and correlation with pressure autoregulation in severely head injured patients / J.P. Muizelaar, H.A. Lutz III, D.P. Becker // J. Neurosurg. – 1984. – Vol. 61. – P. 70-80.
135. *Muizelaar J.P.* Cerebral blood flow is regulated by changes in blood pressure and in blood viscosity alike / J.P. Muizelaar, E.P. Wei, H.A. Kontos // Stroke. – 1986. – Vol. 17. – P. 44-52.

136. *Norris J.W.* Megadose steroid therapy in ischemic stroke / J.W. Norris, V.C. Hachinski // Stroke. – 1985. – № 16. – P. 15-20.
137. *Novak Z.* The function of the cerebrospinal fluid space and its expansion / Z. Novak, P. Krupa, J. Zlatos // Bratisl. Lek. Listy. – 2000. – Vol.11. – P. 7-20.
138. *Obrenovitch T.* Platelet accumulation in regions of low blood flow during the postischemic period / T. Obrenovitch, J. Hallenbeck // Stroke. – 1985. – Vol.16. – P. 224-234.
139. *Observations* on the interrelationships of intracranial pressure and cerebral blood flow / H.W. Ryder, F.F. Espey, F.V. Kristofor [et al.] // J. Neurosurg. – 1951. – Vol. 8, №1. – P. 46-58.
140. *Olesen J.* The effect of intracarotid epinephrine, norepinephrine, and angiotensin on the regional cerebral blood flow in man / J. Olesen // Neurology. – 1972. – Vol. 22. – P. 978-987.
141. *Overgaard J.* Cerebral circulation after head injury: cerebral blood flow and its regulation after closed head injury with emphasis on clinical correlations / J. Overgaard, W.A. Tweed // J. Neurosurg. – 1974. – Vol. 41. – P. 531-541.
142. *Panerai R.B.* Assessment of cerebral pressure autoregulation in humans- a review of measurement methods / R.B. Panerai // Physiol. Meas. – 1998. – Vol. 19.– P. 305-338.
143. *PET* studies in acute stroke: finding and relevance to therapy / R.H. Ackerman, M. Lev, B. Mackay [et al.] // J. Cereb. Blood Flow. Metab. – 1989. – Vol. 9, № 20. – P. 1-5.
144. *Phenylephrine-induced* hypertension reduces ischemia following middle cerebral artery occlusion in rats / J. Drummond, Y. Oh, D. Cole, H. Shapiro // Stroke. – 1989. – Vol. 20. – P. 1538-1544.

145. *Predicting* delayed ischemic deficits after aneurysmal subarachnoid hemorrhage using a transient hyperemic response test of cerebral autoregulation / J.M. Lam, P. Smielewski, M. Czosnyka, J.D. Pickard [et al.] // Neurosurgery. – 2000. – Vol. 47. – P.819 -820.
146. *Prevention* of secondary ischemic insults after severe head injury /C.S. Robertson, A.B. Valadka, H.J. Hannay [et al.] // Crit. Care Med. – 1999. – Vol. 27.– P. 2086-2095.
147. *Ravussin P.* Changes in CSF pressure after mannitol in patients with and without elevated CSF pressure / P. Ravussin, M. Abou-Madi, D. Archer // J. Neurosurg. – 1988. – Vol. 69. – P. 86-92.
148. *Recirculation* model following MCA occlusion in rats: cerebral blood flow, cerebrovascular permeability, and brain edema / T. Shigeno, G. Teasdale, J. McCulloch [et al.] // J. Neurosurg. – 1985. – Vol. 63. – P. 272-277.
149. *Rosner M.J.* Cerebral perfusion pressure management in head injury / M.J. Rosner, S. Daughton // J. Trauma. – 1990. – Vol. 30 – P. 933-940.
150. *Rosner M.J.* ICP monitoring: complications and associated factors / M.J. Rosner, D.P. Becker // Clin. Neurosurg. – 1976. – Vol. 23. – P. 494-519.
151. *Saul T.G.* Effect of intracranial pressure monitoring and aggressive treatment on mortality in severe head injury / T.G. Saul, T.B. Ducker // J. Neurosurg. – 1982. – Vol. 56. – P. 498-503.
152. *Schwarz S.* Effects of hypertonic saline hydroxyethyl starch solution and mannitol in patients with increased intracranial pressure after stroke / S. Schwarz, S. Schwab, M. Bertram // Stroke. – 1998. – Vol. 29. – P. 15-50.
153. *Seventh* report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure / A.V. Chobanian, G.L. Bakris, H.R. Black [et al.] // Hypertension. – 2003. – Vol. 42. – P. 1206-1252.
154. *Shapiro K.* The viscoelasticity of normal and hydrocephalic brain tissue / C.M. Zee, K. Shapiro // Springer. – 1989. – Vol. 11. – P. 263-266.

155. *Shenkin H.A.* Cerebellar strokes: mortality, surgical indications, and results of ventricular drainage / H.A. Shenkin, M. Zavala // Lancet. – 1982. – Vol. 11. – P. 42-49.
156. *Smielewski P.* Assessment of Cerebral Autoregulation Using Carotid Artery Compression / P. Smielewski // Stroke. – 1996. – Vol. 27. – P. 2197-2203.
157. *Starkey K.* Alpha 1 and alpha 2 adrenoreceptors: pharmacology and clinical implications / K. Starkey, J. Docherty // J. Cardiovasc. Pharmacol. – 1981. – Vol. 3. – P. 514-516.
158. *Steiner L.A.* Monitoring the injured brain: ICP and CBF" / L.A. Steiner, P. Andrews // J British Journal of Anaesthesia. – 2006. – Vol. 97, №1. – P. 26-38.
159. *Struchen M.A.* The relation between acute physiological variables and outcome on the Glasgow Outcome Scale and Disability Rating Scale following severe traumatic brain injury / M.A. Struchen, H.J. Hannay, C.F. Contant // J. Neurotrauma – 2001. – Vol. 18. – P. 115-125.
160. *Symmetry* of cerebral hemodynamic indices derived from bilateral transcranial Doppler / E.A. Schmidt, K. Stefan, S.K. Piechnik [et al.] // J. Neuroimaging. – 2003. – Vol. 13. – P. 248-254.
161. *Systematic* review of the prevention of delayed ischemic neurological deficits with hypertension, hypervolemia, and hemodilution therapy following subarachnoid hemorrhage / M.M. Treggiari, B. Walder, P.M. Suter [et al.] //J. Neurosurg.– 2003. – Vol. 98. – P. 978-984.
162. *The continuous* assessment of cerebrovascular reactivity: a validation of the method in healthy volunteers / S.K. Piechnik, X. Yang, M. Czosnyka [et al.] // Anesth. Analg. – 1999. – Vol. 89. – P. 944-949.
163. *The deleterious* effects of intraoperative hypotension on outcome in patients with severe head injuries / J.A. Pietropaoli, F.B. Rogers, S.R. Shackford [et al.] / J. Trauma. – 1992. – Vol. 33. – P. 403-407.

164. *The effects of increased blood pressure on hemispheric lactate and water content during acute cerebral ischemia in rat and gerbil* / B. Aspey, S. Ehteshami, C. Hurst, A. McCoy, M. Harrison //J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. – 1987. – Vol. 50. – P. 1493-1498.
165. *Timofeev I.* Decompressive craniectomy in traumatic brain injury: outcome following protocol-driven therapy / I. Timofeev, P. Kirkpatrick, E. Corteen //Acta Neurochir. – 2006. – Vol. 96. – P. 11-16.
166. *Tolias C.* Initial Evaluation and Management of CNS Injury / C. Tolias, S. Sgouros //Emedicine.com. Retrieved on March 19, 2007.
167. *Treatment of patients with neurological deficits associated with cerebral vasospasm by intravascular volume expansion* / M.B. Pritz, S.L. Giannotta, G.W. Kindt [et al.] / Neurosurgery. – 1978. – Vol. 3. – P. 364-368.
168. *Treatment of ischemic deficits from vasospasm with intravascular expansion and induced arterial hypertension* / N. Kassel, E. Haley, Q. Durward, D. [et al.] // Neurosurgery. –1982. – Vol. 11. – P. 337-343.
169. *Ursino M.* A mathematical study of human intracranial hydrodynamics. The cerebrospinal fluid system pulse pressure / M. Ursino // Annals of Biomedical Engineering. – 1988. – Vol. 16. – P. 379-401.
170. *Ursino M.* Role of tissue hypoxia in cerebrovascular regulation: a mathematical modeling study / M. Ursino, E. Magosso // Annals of Biomedical Engineering. – 2001. – Vol. 7. – P. 63-74.
171. *Vander Ark G.D.* Reversal of ischemic neurological signs by increasing the cardiac output / G.D.Vander Ark, M. Pomerantz // Surg. Neurol. – 1973. – Vol. 1.– P. 257-258.
172. *Vergleichende Untersuchungen über das Arteriogramm der Hirngefäße und die Gehirndurchblutung beim Menschen nach Kety u.Schmidt* / A. Brobeil, O. Härter, E. Herrmann [et al.] //Klin. Wshr. – 1954. –Vol. 32. – P. 1030-1036.

173. *Volume* expansion in focal cerebral ischemia: the effect of cardiac output on local cerebral blood flow / T.S. Keller, J.E. McGillicuddy, V.A. LaBond [et al.] // Clin. Neurosurg. – 1982. – Vol. 29. – P. 40-50.
174. *Wallace J.D.* Blood pressure after stroke / J.D. Wallace, LL. Levy //JAMA. – 1981. – Vol. 246. – P. 2177-2180.
175. *Waltz A.* Effect of blood pressure on blood flow in ischemic and in nonischemic cerebral cortex: the phenomena of autoregulation and luxury perfusion / A. Waltz // Neurology. – 1968. – Vol. 18. – P. 613-621.
176. *Weyland A.* Cerebrovascular tone rather than intracranial pressure determines the effective downstream pressure of the cerebral circulation in the absence of intracranial hypertension / A. Weyland, W. Buhre, S. Grund // J. Neurosurg. Anesth. – 2000. – Vol.12. – P. 210-216.
177. *Woodcock J.* High dose barbiturates in non-traumatic brain swelling: ICP reduction and effect on outcome / J. Woodcock, A.H. Ropper, S.K. Kennedy // Stroke. – 1982. – Vol.13. – P.78-85.