

**РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ МЕДИЦИНСКИХ НАУК
НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ОРДЕНА ТРУДОВОГО
КРАСНОГО ЗНАМЕНИ И ОРДЕНА ДРУЖБЫ НАРОДОВ ИНСТИТУТ
НЕЙРОХИРУРГИИ ИМЕНИ АКАДЕМИКА Н.Н.БУРДЕНКО**

На правах рукописи

**ОШОРОВ АНДРЕЙ ВАСИЛЬЕВИЧ
ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ГИПЕРВЕНТИЛЯЦИИ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ
ТЯЖЕЛОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ**

14.00.28 – нейрохирургия

14.00.37 – анестезиология и реаниматология

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научные руководители:

Член-корреспондент РАМН,
доктор медицинских наук,
профессор

А.А. Потапов

Доктор медицинских наук

В.Г. Амчеславский

Москва 2004

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	2
ВВЕДЕНИЕ.....	3
ГЛАВА I. ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ ГИПЕРВЕНТИЛЯЦИИ (ОБЗОР СОВРЕМЕННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ).....	8
ГЛАВА II. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	28
ГЛАВА III. СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ В 1 И 2 ГРУППАХ ПОСТРАДАВШИХ.....	57
ГЛАВА IV. МЕТОДЫ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ЧМТ, СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ИХ ЭФФЕКТИВНОСТИ В АНАЛИЗИРУЕМЫХ ГРУППАХ ПОСТРАДАВШИХ.....	85
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	108
ВЫВОДЫ.....	119
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	121
УКАЗАТЕЛЬ ЛИТЕРАТУРЫ.....	122

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ:

ABPO₂ (яр.) - артерио- венозная (яремная) разница по кислороду.

ВЧД (ICP) - внутричерепное давление.

ВЧГ – внутричерепная гипертензия.

ДАП – диффузно-аксональное повреждение.

ИНХ – НИИ нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко.

КО - коэффициент «овершут».

КТ – компьютерная томография.

КЭО₂ – коэффициент экстракции кислорода.

ЛСК - линейная скорость кровотока.

МРТ – магнитно-резонансная томография.

СМА - среднемозговая артерия.

тСАК – травматическое субарахноидальное кровоизлияние.

ТКД – транскраниальная доплерография.

ЦПД (CPR)- церебральное перфузионное давление.

ШКГ – шкала комы Глазго.

ШИТ – шкала интенсивной терапии.

ШИГ – шкала исходов Глазго.

ICP - target protocol – протокол интенсивной терапии, не допускающий подъема ВЧД свыше 20 мм рт.ст., при активном использовании гипервентиляции и сохранении ЦПД больше 50 мм рт.ст.

CPR – target protocol – протокол интенсивной терапии без учета значения ВЧД и отказа от гипервентиляции, не допускающий снижения ЦПД ниже 70 мм рт.ст.

SvjO₂ - насыщение крови в луковиче яремной вены.

ВВЕДЕНИЕ

Высокая инвалидизация и летальность, а так же прямые затраты общества на лечение и реабилитацию, обуславливают постоянную актуальность совершенствования диагностики и лечения пострадавших с черепно-мозговой травмой (ЧМТ) (Лихтерман Л.Б. и соавт., 1989; Ярцев В.В. и соавт., 1995, Непомнящий В.П. и соавт., 1998; Качков И.А. и соавт., 1998; Коновалов А.Н. и соавт., 2001, Miller J.D. et al., 1982; Bried J.M. et al., 1987,).

Последние десятилетия расширили клиническое представление о патофизиологии ЧМТ. Благодаря многочисленным клинико-экспериментальным исследованиям определено значение факторов первичного и вторичного повреждения головного мозга и их влияние на исход ЧМТ (Потапов А.А., 1989; Потапов А.А. и соавт., 1996, 2003; Молчанов И.В., 1998; Гайтур Э.И., 1999; Царенко С.В., 2000; Bouma G.J. et al., 1991, 1992; Chesnut R.M. et al., 1993).

В связи с разработкой и внедрением принципов доказательной медицины (evidence based medicine), активно используются рекомендации по ведению ЧМТ (Bullock R., et al., 1995, 2000). Данные рекомендации предусматривает оценку ряда ключевых мониторируемых параметров (АД, PaO_2 , $PaCO_2$, ВЧД, ЦПД) с позиций проводимого лечения.

Внутричерепная гипертензия (ВЧГ) сохраняет лидирующее место среди факторов вторичного повреждения мозга, определяющих высокую летальность и инвалидизацию при тяжелой ЧМТ (Сарибекян А.С., 1992;

Гайтур Э.И., 1999; Потапов А.А. и соавт.,1996,1999, 2000; Marshall L et al., 1979; Narayan R. et al., 1982; Bullock R., et al., 1995).

Согласно многочисленным исследованиям, синдром ВЧГ может развиваться и существовать на фоне различных паттернов мозгового кровообращения: церебральной гиперемии и вазоспазма (Глазман Л.Ю., 1988; Martin N.A. et al., 1992; Pickard J.D. and Gzosnyka M., 1993; Taneda M. et al., 1996). При этом гиперемия рассматривается, как одна из причин развития ВЧГ и отека, а вазоспазм, как причина отсроченной ишемии головного мозга (Bruce D. et.al.,1981; Miller J.D. et al.,1981, 1993;Obrist W.D. et al.,1984; Kelly D. et al., 1996; Martin N.A. et al., 1992; Kakarieka A. 1997).

Традиционно у нейрохирургических больных гипервентиляция использовалась для снижения ВЧД (Richel M.E. and Plum F.,1972). Согласно существующим международным рекомендациям (Bullock R., et al., 1995, 2000), из-за высокого риска ишемии мозга, необходимо отказаться от гипервентиляции при отсутствии ВЧГ, а так же в первые 24- 48 часов после травмы.

Ряд авторов настаивают на полном отказе от гипервентиляции и строгом соблюдении нормакапнии в остром периоде травмы, что, по их мнению, должно снизить количество ятрогенной ишемии мозга. Как альтернативный метод профилактики вторичных ишемических атак, они рассматривают индуцированную гиперволемию и гипертензию с повышением ЦПД (CPP- target protocol) (Rosner M. et al., 1995; Robertson C. et al., 1999).

Но, существуют и активные сторонники гипервентиляции, так называемой «оптимизированной гипервентиляции» под контролем югулярной оксиметрии (Cruz J. et al., 1993, 1995, 1998). В то же время ряд авторов рассматривают метод гипервентиляционной респираторной терапии, как наиболее физиологичный и эффективный метод борьбы с синдромом ВЧГ (Воробьев Ю.В., 1972; Салалыкин В.И., Арутюнов А.И., 1978; Маневич А.З. и соавт., 1977; Шаталов В.Т. и соавт. 1998; Lassen N 1966; Marion D. et al., 1995).

Однако все больше сторонников дифференцированного подхода к использованию гипервентиляции, которые основываются на комплексной оценке состояния мозгового кровотока, метаболизма мозга (Chesnut R. et al., 1997; Martin N.A. et al., 1997; Czosnyka M. et al., 1999; Bullock R., et al., 2000).

Анализ большого массива литературных данных, посвященных острому периоду ЧМТ, показал, что практически отсутствуют работы, изучающие применение метода гипервентиляции при внутричерепной гипертензии на фоне различных паттернов мозгового кровотока. Не уточнены критерии мониторно-диагностического комплекса, позволяющего определить показания и дозволённость использование этого эффективного метода борьбы с ВЧГ.

Цель исследования: На основе комплексного клинико-инструментального исследования изучить и обосновать допустимость и

безопасность метода гипервентиляции при внутричерепной гипертензии на фоне различных паттернов мозгового кровотока.

В связи с поставленной целью необходимо было решить следующие **задачи исследования:**

1. Установить прогностическое значение внутричерепной гипертензии в остром периоде ЧМТ.
2. Определить структуру и динамику нарушений мозгового кровотока при внутричерепной гипертензии.
3. Оценить эффективность и безопасность гипервентиляции при внутричерепной гипертензии на фоне различных паттернов мозгового кровотока.

Научная новизна работы: Расширены и дополнены представления о роли вторичных факторов повреждения головного мозга в патогенезе травматической болезни и их значении для исходов.

Установлено, что синдром ВЧГ является прогностическим фактором исходов острого периода тяжелой ЧМТ, увеличивая количество неблагоприятных исходов при тяжелой ЧМТ. Среди пострадавших с выраженной ВЧГ чаще регистрируются факторы вторичного повреждения головного мозга: артериальная гипотония и гипоксия, гиперосмолярный гипернатриемический синдром, гипергликемия, гиперемия и вазоспазм.

Существующие ограничения в использовании средств по купированию внутричерепной гипертензии (осмотические диуретики, вентрикулостомия), а также сохранность CO_2 -реактивность церебральных сосудов, определяют

возможность использования гипервентиляции для борьбы с синдромом ВЧГ в остром периоде тяжелой ЧМТ.

У пострадавших с тяжелой ЧМТ установлены фазные изменения мозгового кровотока с формированием гиперемии и вазоспазма.

Впервые показано значение применение мониторно-диагностического комплекса (югулярной оксиметрии, доплерографии, инвазивного измерения внутричерепного давления и церебрального перфузионного давления) для патогенетического обоснования гипервентиляционного режима искусственной вентиляции лёгких.

Практическая значимость работы:

Определены оптимальные пути, сроки и способы предупреждения и минимизации вторичного повреждающего действия на головной мозг интракраниальных и экстракраниальных факторов острого периода ЧМТ. Это позволило расширить и детализировать рекомендации по лечению пострадавших с тяжёлой травмой, разработанные с учётом принципов доказательной медицины. Конкретизированы и обоснованы алгоритмы гипервентиляционной интенсивной терапии у пострадавших с различными вариантами изменения мозгового кровотока в остром периоде травмы. Уточнён и обоснован комплекс инвазивных и неинвазивных методов мониторинга жизненно-важных функций на системном и церебральном уровне, мозгового кровотока (ТКД) и состояния его ауторегуляторного резерва, основных показателей гомеостаза (осмолярность, электролиты, глюкоза), ВЧД, церебрального перфузионного давления, оксигенации мозга ($SvjO_2$).

Внедрение в практику:

Внедрение разработанных алгоритмов диагностики, мониторинга и респираторной интенсивной терапии позволило улучшить исходы у пострадавших в отделении реанимации и интенсивной терапии.

Глава 1. Патогенетическое действие гипервентиляции и CO₂ – регуляция мозгового кровотока (обзор современной литературы).

Гипервентиляция - это состояние, при котором объем легочной вентиляции избыточен по отношению к текущим потребностям организма, что приводит к снижению напряжения оксида углерода (CO₂) в артериальной крови за счет его «вымывания» в альвеолярное пространство (Зильбер А.П., 1984, 1989; Кассиль В. Л. и др., 1997).

Общеизвестно, что оксид углерода (CO₂) является регулятором мозгового кровотока. Данной проблеме посвящено большое количество публикаций, как в зарубежной, так и отечественной литературе (Wahl M, 1970; Betz E, 1973; Kontos H.A., 1977; You J.P. et. al., 1994.)

Влияние CO₂ на мозговой кровоток осуществляется через разные механизмы передачи. Одним из них является изменение рН внеклеточного пространства головного мозга, которое является пусковым механизмом в изменении сосудистого тонуса. (Wahl M. et al., 1970; Kontos H.A., 1977)

Влияние рН внеклеточного пространства на мозговой кровоток, в свою очередь, реализуется через оксид азота (NO), простаноиды (простагландины), циклические нуклеотиды, калиевые каналы, внутриклеточный кальций. Большинство авторов поддерживают ведущее значение этих посредников-

медиаторов в формировании ответа церебральных сосудов на изменение концентрации CO_2 в крови. (Wei E.P., 1980; Eriksson S. et al.,1983; Hsu P. et al.,1993; Iadecola C, Zhang F .,1996). Тем не менее, нет полного представления о механизме взаимодействия этих посредников между собой, очередности их действия и приоритетов при регуляции сосудистого тонуса. Более того, у взрослых и новорожденных обнаружены принципиальные отличия механизмов регуляции мозгового кровотока.(Leffler C.W. et al.,1994,1995)

В эксперименте *in vitro* увеличение углекислого газа (CO_2) вызывает расширение изолированных артерий, что подтверждает вазодилатационные свойства CO_2 независимо от внесосудистых факторов (Dietrich H.H. et al., 1994; You JP et al., 1994). *In vivo* ряд авторов (Wahl M, 1970; Betz E, 1973; Kontos H.A., 1977) отмечали локальную реакцию сосудов при изменении PaCO_2 и pH непосредственно на поверхности сосудистой стенки, что указывало на наличие внутрисосудистых регуляторов тонуса мозговых сосудов.

Клеточные элементы ответственные за изменение сосудистого тонуса разделяются на внутрисосудистые (эндотелиальные клетки и клетки гладкой мускулатуры) и внесосудистые (периваскулярные, паренхимальные нейроны и глиальные клетки).

У взрослых животных, удаление эндотелия *in vitro* (You J.P. et al., 1994) и эндотелиальное повреждение *in vivo* (Wang Q. et al., 1994) не меняло сосудистый ответ на гиперкапнию. Это позволило авторам сделать вывод, что эндотелий сосудов у взрослых не участвует в CO_2 -регуляции

сосудистого тонуса. По данным других авторов (Leffler C.W. et al., 1994, 1995) у новорожденных эндотелиальные клетки сосудов не участвуют в вазодилатации сосудов при гиперкапнии.

В эксперименте с тетродоксином (блокатор кальциевых каналов) исключалась деполяризация периваскулярных и паренхимальных нейронов, при этом вазодилатация в ответ на гиперкапнию была сохранена, что позволило авторам (Wang Q et al., 1994; Iadecola C. et al., 1996) исключить роль экстраваскулярных образований в CO_2 -регуляции.

Селективная деструкция кортикальных нейронов так же не меняла сосудистый ответ на гиперкапнию (Iadecola C. et al., 1987).

Все эти исследования позволяют заключить, что эндотелий сосудов, паренхимальные нейроны, периваскулярные нервы не участвуют в CO_2 – индуцированной вазодилатации в ответ на гиперкапнию. Хотя авторы не исключают, что данные структуры способны выделять (на молекулярном уровне) промежуточные «перекрестные» передатчики информации (мессенджеры). Поэтому устранение одной из структур и соответствующих мессенджеров не ведет к изменению сосудистой реакции.

На сегодняшний день не существует убедительных данных о прямом участии глиальных клеток в регуляции сосудистого тонуса мозговых сосудов.

Влияние рН на регуляцию мозгового кровотока.

Изменение мозгового кровотока при колебаниях парциального давления оксида углерода (Pa CO_2) в артериальной крови связаны с прямым влиянием оксидом углерода на сосудистый тонус, так и опосредованным -

через изменением рН (крови, ликвора и межклеточного пространства). В исследованиях *in vivo* Wahl M. et al.(1970) проводили аппликацию кислотных и щелочных растворов на сосуды мозга и регистрировали сужение и расширение сосудов, что по их мнению свидетельствовало об участие рН в регуляции сосудистого тонуса.

Everinghaus et al. (1966) у пациентов с хронической гипокапнией выявили нормальные значения мозгового кровотока. Это обстоятельство, по их мнению, являлось подтверждением того, что самостоятельно оксид углерода не может обеспечивать сосудистый тонус. Kontos H.A. et al. (1977) установили, в процессе регуляции мозгового кровотока доминирующее значение имеет значение рН, а не сам оксид углерода

Для уточнения главенства рН и CO_2 в регуляции сосудистого тонуса Tian R. et al (1995) использовали «искусственный» ликвор с заданными значениями рН и разными концентрациями оксида углерода. При нанесении «искусственного» ликвора на поверхность мозга у анестезированных кошек, эти авторы установили, что диаметр артериол изменялся только при изменении рН ликвора и не зависел от концентрации CO_2 . Как уточняли авторы, что при изменении концентрации оксида углерода, значение рН «искусственного» ликвора сохраняли неизменным за счет титрования бикарбоната. А так как оксид углерода свободно проникает через клеточные мембраны, а бикарбонат - нет, то это свидетельствует о первостепенной роли внеклеточного, а не внутриклеточного рН в регуляции мозгового кровотока.

Экспериментальные работы проведенные Tian R. et al (1995) на изолированных мозговых сосудах подтвердили, что внеклеточное значение рН важнее, внутриклеточного при гиперкапнической вазодилатации.

Тем не менее, колебания внеклеточного рН не может не отразиться на значении внутриклеточного рН гладкомышечных клеток сосудов(Tian R. et al., 1995). А тесное взаимодействие внутри- и внеклеточных пространств не позволяет установить, рН какого из пространств определяет регуляцию сосудистого тонуса (Wray S. et al., 1988).

Изменение рН может оказывать действие на тонус сосудов через промежуточные системы (мессенджеры) и напрямую, изменяя концентрацию ионов кальция в гладкой мускулатуре сосудов. Роль простаноидов (Eriksson S. et al., 1983; Hsu P. et al.,1993; Iadecola C. et al., 1994), оксида азота и циклических нуклеотидов (Wang Q. et al.,1992; Niwa K et al.,1993; Faraci F.M. et al.,1994) калиевых каналов и внутриклеточного кальция в CO_2 – опосредованной регуляции мозгового кровотока подтверждена работами многих авторов (Davies N. et al., 1990; Kitazono T., 1995; Kontos H. et al., 1996).

Оксид углерода и мозговой кровоток.

Изменения мозгового кровотока в ответ на изменение напряжения CO_2 в крови зависит от нескольких факторов: исходной величины мозгового кровотока, значений церебрального перфузионного давления, используемых анестетиков.

При всей многочисленности клинических наблюдений и изучаемых экспериментальных моделей, большинство исследователей указывали на изменение глобального мозгового кровотока на 1-2 мл/100грамм вещества мозга/мин при изменении напряжения углекислого газа в артериальной крови (PaCO_2) на 1 мм рт. ст. (Alexander S. et al., 1964; Haggendal E. et al., 1965; Grubb R. et al., 1974; Pickard J. et al., 1977; Sato M. et al., 1984). Снижение PaCO_2 до 20 –25 мм рт. ст. снижает глобальный мозговой кровоток на 40-50%, но дальнейшее снижение PaCO_2 не приводило к уменьшению кровотока (Reivich M et al., 1964; Alexander S. et al., 1968).

Исходно мозговой кровоток неомогенный по структуре, а величина кровотока может отличаться в разных зонах мозга. Участки мозга с высоким кровоснабжением имеют большую чувствительность к колебаниям PaCO_2 . Например, у кошек в корковом веществе мозговой кровоток составил 86 мл/100г/мин, а CO_2 -реактивность 1,7 мл / 1 мм рт.ст PaCO_2 . А в спинном мозге мозговой кровоток составил 46мл/100г/мин и CO_2 –реактивность 0,9 мл / 1 мм рт.ст PaCO_2 (Sato M. et al., 1984). Аналогичные данные получены при клинических исследованиях (Wilkinson I.M.S. et al., 1970) и в эксперименте на различных видах животных (Scheller M. et al., 1986).

Пролонгированная гипокапния и мозговой кровотока.

У пациентов без наркоза активная гипервентиляция до $\text{PaCO}_2 = 16$ мм рт.ст. снижала мозговой кровоток на 40% от исходного значения. Однако, несмотря на 4 часовое поддержание гипокапнии, мозговой кровоток восстанавливался на 90 % от исходного значения (Raichle M.E. et al., 1970).

Сходные данные получены в эксперименте на козах (Albrecht R.F. et al., 1987) и свиньях (Hansen N.B. et al., 1986).

Восстановление мозгового кровотока при длительной гипокапнии возможно опосредовано снижением в ликворе и межклеточном пространстве концентрации бикарбоната и изменением внеклеточного рН (Hansen N.B. et al., 1984). Глиальные клетки, по всей видимости, имеют важное значение в регуляции концентрации бикарбоната, так как содержат большое количество карбоангидразы, которая расщепляет бикарбонат на оксид углерода и воду (Snyder D.S. et al., 1983). Бикарбонат является не только буфером внеклеточной жидкости мозга, но и опосредованный регулятор сосудистого ответа. Снижение концентрации бикарбоната при длительной гипервентиляции приводит к снижению рН внеклеточной жидкости и значительно увеличивает реакцию мозгового кровотока на любое последующее увеличение CO_2 .

В подтверждение этой концепции приводим данные, полученные в эксперименте на ненаркотизированных кроликах (Albrecht R. et al., 1987): после длительной шестичасовой гипокапнии - нормокапния вызывала развитие церебральной гиперемии.

Хроническая гипокапния без наркоза у кроликов вызывала снижение концентрации бикарбоната ликвора и увеличивала реакцию сосудов на гиперкапнию (Levasseur J. et al., 1979).

Таким образом, у людей резкое прекращение пролонгированной гипервентиляции (гипокапнии) может приводить к гиперемии мозга и

повышению ВЧД. Поэтому переход от длительной гипокапнии к нормокапнии безопаснее осуществлять постепенно, в течение нескольких часов, что позволяет восстановить запасы бикарбоната в ликворе и нормализовать значение внеклеточного рН.

Гипервентиляция и объемный мозговой кровоток.

Экстренная гипервентиляция (гипокапния) приводит к сужению просвета церебральных артериол, снижает ВЧД, снижает мозговой (CBF) и объемный кровоток (CBV). Трудности оценки динамики изменения объемного кровотока и высокая стоимость методик ограничили количество наблюдений посвященных CO_2 и объемному кровотоку. Доказано, что при колебании PaCO_2 качественные изменения объемного кровотока (CBV) напоминают изменения мозгового кровотока (CBF).

Величина объемного мозгового кровотока у людей составила 3-4 мл/100грамм массы мозга (Grubb R.L., et al., 1973; Martin W. et al., 1987).

При аналогичной методике измерения у бабуинов и макак получены те же значения объемного кровотока мозга (Grubb R.L. et al., 1974; Archer D.P. et al., 1990). В публикациях других авторов говорится исходно высоких значениях объемного кровотока у макак, собак (Smith A.L. et al., 1971; Phelps M.E. et al., 1973; Archer D.P. et al., 1987) и более низких – у крыс (Todd M.M. et al., 1993).

Гипервентиляция снижала объемный кровоток мозга на 0,049 мл/100г массы мозга при снижении PaCO_2 на 1 мм рт.ст.(Todd M.M. et al., 1993) у людей и собак (Archer D.P., 1987). У собак при длительной гипервентиляции

объемный мозговой кровоток возвращался к исходным значениям в течение 4 часов (Artru A.A. et al., 1987). В эксперименте влияние PaCO_2 на объемный кровоток ослабевает на фоне артериальной гипотонии (Phelps M.E. et al., 1973).

CO_2 и ауторегуляция мозговых сосудов.

В эксперименте на взрослых и новорожденных особях различных животных при снижении (ЦПД) перфузионного давления мозга (геморрагическая гипотония) регистрировали снижение CO_2 – регуляции мозговых сосудов. При снижении ЦПД ниже порога ауторегуляции CO_2 – реактивность сосудов исчезает (Harper A.M. et al., 1965; Whitelaw A. et al., 1991). Другие эксперименты, где гипотонию вызывали различными способами, давали аналогичные результаты (Gregory P. et al., 1981; Artru A.A. et al., 1985,86; Matta V.F. et al., 1995).

Во всех приведенных исследованиях мозговой кровоток в условиях гипо – и нормокапнии превышал границы ишемического повреждения мозга, то есть всегда составлял более 10мл/100 грамм мозга/минуту.

Возраст пациентов и CO_2 - реактивность.

Величина мозгового кровотока и CO_2 - реактивность сосудов серого вещества головного мозга снижаются с возрастом и биологическим старением организма (Yamamoto M. et al., 1980; Reich T. et al., 1989). Хотя другие исследователи не обнаружили изменений мозгового кровотока и реакции на гиперкапнию в разных возрастных группах (Schieve J.F. et al., 1953).

Сходные данные были получены Markwalder T. et al.(1984). Авторы регистрировали изменения линейной скорости кровотока в среднемозговых артериях с помощью доплерографии и установили, что реакция сосудов на гипо- и гиперкапнию сохранена, не зависимо от возраста пациентов. Эти исследования показали, что если с возрастом пациентов мозговой кровоток снижался, то и уменьшалась CO_2 –реактивность сосудов мозга.

Церебральная ишемия, индуцированная гипервентиляцией.

Разные клинические исследования установили, что при снижении PaCO_2 до 20-25 мм рт.ст., мозговой кровоток снижается до 20 –25 мл/100 грамм массы мозга/минуту (Alexander S.C. et al., 1964; Wollman H. et al.,1968; Tominga S. et al., 1976; Scheller M.S. et al., 1986).

Даже при глубокой гипервентиляции ($\text{PaCO}_2 = 10$ мм рт.ст.) на фоне общей анестезии и без неё ($\text{PaCO}_2 = 16$ мм рт.ст.) мозговой кровоток оставался выше значений 20 мл/100грамм массы мозга/минуту (Wollman H. et al.,1968; Raichle M.E. et al., 1970).

В эксперименте на животных гипервентиляция (PaCO_2 меньше 20 мм рт.ст.) не приводила к дальнейшему снижению мозгового кровотока (Harper A.M. et al., 1965; Grubb R.L. et al., 1974; Ishitsuka T. et al., 1982).

Работами Hossmann K.A. (1977), Astrup J. et al.(1977,1981), Heiss W. et al. (1983) и других исследователей было установлено, что существуют два пороговых значения для величины мозгового кровотока, за пределами которых наступает резкое расстройство церебральных функций. Первый – это «порог нейрональной недостаточности» (или недостаточности

синаптической передачи). При достижении этого порога мозгового кровотока, находящегося по данным различных авторов в диапазоне 17-20 мл/100 грамм массы мозга/минуту. Второй – это «порог мембранной недостаточности» при кровотоке менее 10 мл/100 грамм массы мозга/минуту, за пределами которой наступает необратимое морфологическое поражение мозговой ткани мозга. происходит выброс из клетки K^+ , что свидетельствует о деполяризации мембран за счет недостатка АТФ.

Ранние признаки церебральной ишемии, такие как беспокойство, затруднение при выполнении инструкций, нарушение ментальных функций, локальный неврологический дефицит, снижение электрической активности мозга по ЭЭГ были изучены описаны на пациентах и приматах с исходной нормотермией и при отсутствии действия анестетиков. Признаки ишемии регистрировались при снижении глобального мозгового кровотока до 20-30 мл/100грамм массы мозга/минуту (Finnerty F.A. et al., 1954; Jones T.H. et al., 1981). При снижении глобального мозгового кровотока ниже значения 10 мл/100грамм массы мозга/минуту развивалась гибель нейроцитов (Jones T.H. et al., 1981).

Гипервентиляция может снижать мозговой кровотоки до уровня умеренной церебральной ишемии. В клинике и эксперименте подтверждено, что гипокапния до 20-25 мм рт.ст. снижала электрическую активность мозга (Gotoh F. et al., 1965; Reivich M. et al., 1966) нарушала ментальные функции мозга (Gibbs E.L. et al., 1942; Balke B. et al., 1958), что указывало на развитие ишемии мозга.

В ранних клинических исследованиях сообщалось, что вызванное гипервентиляцией снижение электрической активности мозга может быть устранено гипербарической оксигенацией. Данное исследование позволило авторам утверждать, что гипервентиляция снижает доставку кислорода и ухудшает окислительный метаболизм в мозговой ткани (Reivich M. et al., 1966).

Концентрация лактата в мозговой ткани имеет обратную зависимость от уровня P_aCO_2 и возрастает при выраженной гипокапнии. Повышение концентрации лактата в мозге может быть дополнительным критерием нарушения окислительного метаболизма мозга при гипокапнии (Granholm L. et al., 1971; Carlsson C. et al., 1974; Albrecht R.F. et al., 1987; van Rijen P.C. et al., 1989). Однако, продукция лактата в мозге зависит и от уровня рН, если уровень рН увеличен, то продукция лактата возрастает независимо от доставки кислорода (Harp J.R. et al., 1973; Carlsson C. et al., 1974).

У животных и людей гипокапния до 10-20 мм рт.ст. не изменяла коэффициент потребления кислорода мозгом ($CMRO_2$). Данный коэффициент указывает на то, что головной мозг получает достаточное количество кислорода для обеспечения окислительного метаболизма (Michenfelder J.D. et al., 1969; Raichle M.E. et al., 1970; Rosenberg A.A. et al., 1982; Fox J. et al., 1992).

Многие авторы сообщали, что при глубокой гипервентиляции уровень высокоэнергетических субстратов головного мозга, таких как аденозинтрифосфат (АТФ) креатенинфосфат (КФ) не изменялся. По их

мнению, это подтверждает сохранность процессов окислительного фосфорилирования на фоне глубокой гипервентиляции (Granhholm L. et al., 1971; Carlsson C. et al., 1974;). Однако, другие авторы сообщали прямо противоположных результатах своих исследований (Michenfelder J.D. et al., 1970; MacMillian V. et al., 1973; Grote J. et al., 1981).

У новорожденных животных метаболизм головного мозга не нарушался даже на фоне глубокой гипокапнии P_aCO_2 менее 20 мм рт.ст. и содержание АТФ и ФК не снижалось (Young R. et al, 1984,1988).

Эти исследования подтверждают, что в неповрежденном мозге гипокапния может снижать мозговой кровоток до «порога нейрональной недостаточности», но не до «порога мембранной недостаточности». Если гипокапния и вызывает церебральную ишемию в здоровом мозге, то это умеренная обратимая ишемия без грубого нарушения окислительного метаболизма.

Однако последствия длительной гипервентиляции на неповрежденный мозг никем не оценивались. На сегодняшний день нет данных относительно индуцированной гипервентиляцией гибели нейронов и подтверждения отсроченных функциональных нарушений в мозге.

Гипервентиляция и внутричерепное давление (ВЧД).

На протяжении последних десятилетий гипервентиляция, впервые предложенная Lundberg 1950 году, по прежнему остается общедоступным и эффективным методом снижения ВЧД. Гипокапния, сопутствующая гипервентиляции, вызывает спазм церебральных артериол (Richel M.E. and

Plum F.,1972), тем самым, снижается объемный мозговой кровоток и, как следствие, снижается ВЧД (Vouma G.J. and Muizelaar J.P.,1991).

Гипервентиляции помимо спазма церебральных артериол приводит к развитию респираторного алкалоза, который на определенном этапе позволяет компенсировать тканевой ацидоз мозговой ткани, характерный для поврежденного мозга (Салалыкин В.И. и соавт. 1971, 1978; Воробьев Ю.В.,1972; Промыслов М.Ш., 1984). Однако респираторный алкалоз повышает сродство гемоглобина к кислороду и сдвигает кривую диссоциации оксигемоглобина влево. В этих условиях гемоглобин прочнее связывается с кислородом и с трудом освобождает кислород в тканях, что может служить причиной развития тканевой гипоксии. Данная ситуация характерна для алкалоза, характеризуемого рН свыше 7,6 (Шурыгин И.А., 2000). Положительный эффект гипервентиляции так же связывают с эффектом Робин Гуда, при развитии которого происходит формирование феномена «обратного обкрадывания», характеризуемого перераспределением кровотока из интактных участков мозгового вещества в поврежденные области (Lassen, Ralvolgyi,1968). Гипервентиляция может способствовать нормализации ауторегуляции мозгового кровотока у больных с ЧМТ, так как общеизвестно, что скорость ауторегуляции обратно пропорциональна напряжению оксида углерода в артериальной крови (Aaslid R., 1986; Aaslid et al.,1984).

Большинство материала относительно использования гипервентиляции получены на пострадавших с тяжелой ЧМТ. В конце 60 начале 70 годов

гипервентиляция была предложена для уменьшения летальности пострадавших с ЧМТ (Bricolo A. et al., 1972; Gordon E. et al., 1972; Rossanda M. et al., 1996). Все эти исследования имели один недостаток – это отсутствие данных о напряжении CO_2 в крови. Более того, все пациенты в этих исследованиях были на спонтанном дыхании и дышали чистым воздухом. Таким образом, сложно было оценить уровень гипервентиляции, уровень оксигенации, сохранность проходимости верхних дыхательных путей и влияние каждого фактора на исход пострадавших.

В течение последующих 70 и 80 годов многие авторы сообщали, что летальность пострадавших с ЧМТ снижалась при многокомпонентной терапии, включающей гипервентиляцию (Becker D.P. et al., 1977; Saul T.G. et al., 1982). Однако, другие исследователи (Jennett B. et al., 1980) сообщили, что механическая вентиляция не влияла на исход пострадавших с ЧМТ.

В 1991 году было проведено проспективное рандомизированное исследование, которое установило, что пролонгированная гипервентиляция исходно ухудшает исход через 3 и 6 месяцев после травмы, хотя через 1 год различий между группами гипервентилированных и негипервентилированных больных не было (Muizelaar J.P. et al., 1991). Недостатком данного исследования было включение в гипервентиляционную группу части пострадавших с нормальным внутричерепным давлением, незначительная межгрупповая разница по уровню PaCO_2 , что в конечном итоге затрудняет сделать вывод о влиянии гипервентиляции на исход ЧМТ.

После ЧМТ мозговой кровотока может оставаться в пределах нормы, а внутричерепное давление может не повышаться, особенно в первые часы после травмы (Yundt K.D. et al., 1997). Эти же авторы считают, что снижение мозгового кровотока после травмы может объяснять развитие церебральной ишемии в остром периоде (Yundt K.D. et al., 1997).

Однако, церебральный метаболизм так же снижается после травмы и снижение мозгового кровотока в этот период может соответствовать потребностям мозга (Obrist W.D. et al., 1984). Так как сразу после травмы CO₂-регуляция мозговых сосудов сохранена, гипервентиляция может провоцировать дальнейшее снижение мозгового кровотока (Fiesche C. et al., 1972; Enevoldsen E.M. et al., 1978; Obrist W.D. et al., 1984; Stringer W.A. et al., 1993).

В формировании ишемического повреждения мозговой ткани кроме сниженного мозгового кровотока, определенный вклад помимо снижения мозгового кровотока и нарушения доставки кислорода, необходимы соответствующие метаболические нарушения на уровне нейрональной ткани.

Внутричерепная гипертензия в остром периоде ЧМТ

Корреляция внутричерепной гипертензии и частоты неблагоприятных исходов при ЧМТ была подтверждена многими авторами (Сарибекян А.С., 1992; Сидоренко В.И., 1994; Becker D.P. et al., 1977; Eisenberg H.M., 1990; Narayan R.K et al., 1982; Marshall L.F. et al., 1991; Pickard D. et al., 1993, 1997).

Частота развития внутричерепной гипертензии при черепно-мозговой травме достаточно высока и по данным авторов варьирует от 30 до 80%

(Сарибебян А.С., 1992; Гайтур Э.И., 1999; Потапов А.А. и соавт., 1996, 2000; Tesdale E. et al., 1984;).

Данные литературы свидетельствуют, что половина из тех больных, у которых возникает и удерживается внутричерепная гипертензия, умирают, несмотря на интенсивную терапию (Miller J.D. et al., 1977; Tesdale E. et al., 1984).

Нарушения внутричерепных соотношений вследствие интракраниальных кровоизлияний (оболочечные и внутримозговые гематомы, субарахноидальные кровоизлияния), отека мозга, нарушения гемодинамики приводят к формированию внутричерепной гипертензии.

Многочисленные исследования с использованием инвазивных и неинвазивных методик (ангиография, доплерография, радиоактивные методы исследования) установили различные расстройства мозгового кровотока: от резко сниженного кровотока в первые часы после травмы и гиперемии на 2-5 сутки, до развития церебрального вазоспазма начиная с 4 суток после травмы (Fieschi C. et al., 1974; Messeter K. et al., 1986; Bouma G. et al., 1992; Martin N.A. et al. 1992). В исследовании Martin N.A. et al. (1997) установили фазные нарушения мозгового кровотока в зависимости от сроков после травмы мозга. Благодаря проспективному исследованию мозгового кровотока (клиренс радиоактивного Хе и доплерография) авторами выделены основные фазы нарушенного кровотока. Первая фаза (гипоперфузия), которая встречается в первые 24 часа после травмы и характеризуется низким мозговым кровотоком и увеличенным

сопротивлением на уровне микроциркуляции. Вторая фаза (гиперемии) встречается в течение 1-3 суток и связана с преходящим увеличением мозгового кровотока, что отражает разобщение метаболизма мозга и церебрального кровотока. Третья фаза (вазоспазм) встречается с 4 по 22 сутки и характеризуется сниженным кровотоком (CBF) при высоких значениях ЛСК.

В остром периоде травмы внутричерепная гипертензия может сопровождать данные расстройства мозгового кровотока. Так многими авторами гиперемия рассматривается, как одна из причин развития внутричерепной гипертензии (Bruce D., et al., 1981; Obrist W. et al., 1984; Kelly D. et al., 1996). По мнению Langfitt T. et al (1965) причиной внутричерепной гипертензии при гиперемии является разобщение миогенных и метаболических компонентов ауторегуляции мозговых сосудов и развитие «вазопареза» на уровне дистальных артериол.

Одной из причин артериального спазма, является механическое раздражение излившейся кровью нервных окончаний, расположенных по поверхности адвентиции артерий, стабилизирующих их струн, а так же паравазальных нервных стволов (А.И. Арутюнов с соавт., 1973; М.А. Барон, Н.А. Майорова, 1974; А.И. Arutunov et al., 1977).

Некоторые авторы рассматривают травматическое субарахноидальное кровоизлияние (тСАК), как один из факторов развития ангиоспазма при ЧМТ (Pasqualin A. et al., 1984; Weber M. et al., 1990; Martin N.A. et al., 1992).

В ряде сообщений была выявлена связь между развившимся вазоспазмом вследствие тСАК и отсроченным ишемическим повреждением головного мозга (Pasqualin A. et al., 1984; Weber M. et al., 1990).

Развитие ухудшения неврологического статуса у больных с ЧМТ, часто связывают с выявленным при первичном КТ обследовании тСАК (Shigemori M. et al., 1990). Выраженность и локализация тСАК определяет симптоматику отсроченной ишемии, вызванную вазоспазмом (Taneda M. et al., 1996).

Однако, по мнению В.В. Крылова и соавторов (2000) при развитии вазоспазма возможно отсутствие соответствия между локализацией, распространенностью вазоспазма и его клиническими проявлениями, что можно объяснить адекватностью регионарного кровообращения, развитием компенсированной ишемии в «немых» зонах головного мозга.

При неинвазивной оценке мозгового кровотока с помощью ТКДГ высокие значения линейной скорости кровотока (ЛСК) характеризуют уменьшение просвета артерий (вазоспазм или стеноз) или высокий мозговой кровоток (гиперемия) (Chan K.H. et al., 1992; Compton J.S. and Teddy P.J., 1987; Muttaqin Z. et al., 1991; Шахнович В.А, Шахнович А.Р., 1996). Дифференциальная диагностика вазоспазма и гиперемии важна, так как каждый вид церебральной дисгемии имеет отличительные подходы в интенсивной терапии (Gzosnyka M et al., 1993). Если при гиперемии головного мозга и сохранной ауторегуляции сосудов на первом месте будет использование гипервентиляции и метаболической супрессивной терапия

(тиопентал и пропофол) (Nordstrom C. et al., 1998; Messeter K. et al., 1986) и оптимизация церебрального перфузионного давления (Rosner M. et al., 1995), то при вазоспазме последовательность и обоснованность этих методов терапии ВЧГ должна иметь обратный порядок.

При подозрении на вазоспазм рекомендуется измерять линейную скорость кровотока в экстракраниальном отделе внутренней сонной артерии и производить расчет коэффициента Линденгаарта (ЛСКМСА/ЛСКВСА) (Lindengaart et al., 1988). Вазоспазм верифицируется при коэффициенте Линденгаарта больше 3 (Aaslid R. et al., 1986).

С учетом выше изложенного, на сегодняшний день представления о влиянии гипервентиляции на поврежденный мозг весьма противоречивы. С одной стороны, по этическим соображениям не проводились многоцентровые исследования по изучению влияния глубокой гипервентиляции на исход травмы. С другой стороны, существующие рекомендации по ведению тяжелой травмы охватывают только первые 12-24 часа после травмы, либо не рекомендуют профилактическую гипервентиляцию на протяжении острого периода при нормальных значениях ВЧД. Кроме того, как доказано, что длительное использование гипервентиляции не имеет эффекта ввиду развивающихся метаболических нарушений и возврата мозгового кровотока к исходным значениям.

Не смотря на это, гипервентиляция продолжает активно использоваться в повседневной практике и продолжает быть одним из самых доступных, быстродействующих и легко управляемых методов снижения ВЧД. В ряде

клинических ситуаций данный метод может оставаться единственным и эффективным терапевтическим методом снижения ВЧГ. В то же время в современных рекомендациях не отражено и не уточнено использование гипервентиляции на фоне различных нарушений мозгового кровотока.

Все это обусловило необходимость проведения настоящего исследования и актуальность поставленных задач: выяснение допустимости проведения гипервентиляционной терапии ВЧГ на фоне вазоспазма и гиперемии, разработка необходимых мер безопасности проведения гипервентиляционной терапии, контроль эффективности проводимой терапии и выработка показаний и противопоказаний для нее методами мультимодального мониторинга.

Глава II. Общая характеристика клинических наблюдений, методы исследований и статистической обработки.

2.1. Общая характеристика клинических наблюдений.

В основу работы положен анализ проспективно собранных исследований 122 пострадавших с тяжелой черепно-мозговой травмой (ЧМТ), последовательно поступивших в отделении реанимации Института нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко с 2000 по 2002 год. Результаты были занесены в электронную базу данных по единым критериям оценки характера, тяжести травмы, особенностям состояния пострадавших и характеру оказываемого реанимационного и интенсивно терапевтического пособия.

Институт нейрохирургии является высококвалифицированным специализированным учреждениям второго «эвакуационного» эшелона, т.е. перевод пострадавших осуществляется «на себя» из первичных городских и областных (региональных) медицинских учреждений. Средний срок госпитализации в ИНХ от момента получения ЧМТ составил $2,9 \pm 0,5$ суток

Как видно из рисунка, основное количество пострадавших (70%) были госпитализированы в НИИ нейрохирургии из городских или региональных не профилированных лечебных учреждений с первого по третий день после ЧМТ.



Рисунок 2.1 Распределение пострадавших с тяжелой ЧМТ в зависимости от сроков госпитализации в Институт нейрохирургии.

Распределение всех 122 пострадавших с тяжелой ЧМТ по полу и возрасту представлено в таблице 2.1.

Таблица 2.1

Распределение пострадавших с тяжелой ЧМТ по полу и возрасту.

Пол и возраст	Все пострадавшие	
	Количество	%
Мужчины	99	81,2
Женщины	23	18,8
1. До 15 лет	11	9
2. 15 – 29 лет	54	44,3
3. 30 – 44 лет	31	25,4
4. 45 – 59 лет	20	16,4
5. старше 60 лет	5	4,1
Всего	122	100
Средний возраст (лет)	31,7 ± 2,7	

Как видно из представленной таблицы в анализируемой группе пациентов преобладали мужчины. Среди пострадавших преобладали две возрастные группы 15 – 29 лет (44,3%) и 30 – 44 лет (25,4%), что соответствует данным других авторов, свидетельствующим о подверженности травматизму наиболее социально активной части населения. Средний возраст во всей группе пострадавших составил $31,7 \pm 2,7$ лет.

Общим критерием тяжести состояния пострадавших были нарушения сознания, составившие 8 и менее баллов, оцениваемые при поступлении в стационар с использованием шкалы комы Глазго (ШКГ) (Teasdale G., Jennett V., 1974). Распределение пострадавших по степени нарушения сознания при поступлении в Институт представлено в таблице 2.2.

Таблица 2.2

Распределение пострадавших с ЧМТ по тяжести состояния, оцениваемой по уровню нарушения сознания при поступлении в Институт.

Шкала комы Глазго	Все пострадавшие	
	Количество пациентов	%
3 – 4 балла	17	13,9
5 – 6 баллов	40	32,8
7 – 8 баллов	65	53,3
Всего	122	100

Как видно из таблицы 2.2 практически равное число пострадавших имели нарушения сознания, оцениваемые по ШКГ, менее 6 баллов, и от 6 до 8 баллов. Тяжесть состояния пострадавших определялась характером первичного травматического повреждения головного мозга.

Распределение пострадавших согласно виду первичного травматического повреждения мозга представлено в таблице 2.3.

Таблица 2.3.

Распределение пострадавших с тяжелой ЧМТ согласно виду первичного травматического повреждения мозга..

Характер первичного травматического повреждения	Количество пострадавших	%
ДАП	30	24%
Ушибы (I – IV вида)	52	43%
Интракраниальные гематомы	40	33%

Как видно из таблицы 2.3 у большинства пострадавших были диагностированы очаговые повреждения мозговой ткани (ушибы I – IV вида), что соответствует ранее опубликованным данным других авторов (Гайтур Э.И., 1999; Амчславский В.Г., 2002). Механизм диффузного аксонального повреждения головного мозга не исключал одновременного

наличия других форм повреждения (внутричерепные гематомы, ушибы мозга, травматические гемангиопатические очаги и др.), но доминировал выраженной общемозговой и вторично-стволовой симптоматикой в клинической картине посттравматического периода (Лебедев В.В., Крылов В.В., 2000). У 33% пострадавших были выявлены внутричерепные гематомы, различные по локализации и объему, что потребовало нейрохирургических вмешательств.

Распределение пострадавших по характеру и типу ЧМТ представлено в таблице 2.4.

Таблица 2.4.

Распределение пострадавших по характеру и типу ЧМТ.

Характер и тип ЧМТ	Количество пострадавших	%
Закрытая	52	42,6
Открытая не проникающая	34	27,9
Открытая проникающая	36	29,5
Изолированная	58	47,5
Сочетанная	64	52,5

Из представленной таблицы видно, что несколько преобладала открытая ЧМТ (57,4%), а у 52,5% пострадавших черепно-мозговая травма сочеталась с различными другими повреждениями. Следует сразу отметить, что характер сочетанных повреждений не определял тяжести состояния пациентов, и они не требовали немедленных хирургических вмешательств (переломы лицевого скелета, костей конечностей, ушибы мягких тканей и

т.д.), которые производились по мере стабилизации пациентов и выхода из тяжелого состояния.

Экстренные нейрохирургические вмешательства: краниотомия по поводу интракраниальных гематом, удаление вдавленных костных фрагментов, трепанация черепа и другие – проведены у 51 (41,8%) пострадавшего, причем у 13 (10,7%) из них операции были проведены повторно в связи с уточнением характера и вида ЧМТ. Только 20 (16,4%) оперативных вмешательств были выполнены в отсроченном периоде (остеометаллосинтез костей верхних и нижних конечностей, гастростомия, остеосинтез и пластика костей лицевого скелета, краниопластика по поводу дефектов черепа и др.).

Исходы острого периода ЧМТ в анализируемой группе пострадавших оценивали с использованием шкалы исходов Глазго (ШИГ), по истечении не менее 3 месяцев после ЧМТ. которая представлена в таблице 2.5.

Таблица 2.5.

Исходы острого периода ЧМТ согласно оценке по ШИГ.

Шкала Исходов Глазго	Все пострадавшие	
	Количество пострадавших	%
Хорошее восстановление	36	29,51
Умеренная инвалидизация	33	27,05
Тяжёлая инвалидизация	26	21,31
Вегетативный статус	9	7,38
Смерть	18	14,75
Всего	122	100

К благоприятным исходам относили хорошее восстановление и умеренную инвалидизацию, к неблагоприятным исходам – тяжелую инвалидизацию, вегетативный статус и летальный исход. Поскольку анализируемая группа пострадавших являлась выборкой из общей электронной Базы данных по ЧМТ

2.2. Характеристика используемых методов исследования

2.2.1. Клинический метод. Клинико - неврологическое обследование, помимо оценки тяжести состояния и степени угнетения сознания, включало уточнение топографии преимущественного поражения, наличие и выраженность очагов травматического повреждения в кортикальных, субкортикальных и стволовых структурах головного мозга, а также наличие или отсутствие дислокационных симптомов. На основании неврологического осмотра выделяли ведущий неврологический синдром в динамике травматической болезни.

2.2.2. Нейрорентгенологические методы. Компьютерно-томографическое исследование проводили в день поступления больного в Институт, повторно при ухудшении неврологического статуса и в динамике посттравматического периода на 3, 5, 10 день после ЧМТ, а так же для послеоперационного контроля с использованием компьютерных томографов «Tomoscan LX» «Philips» и СТ-MAX «General Electric». На основании данных КТ устанавливали анатомический характер поражения мозга, оценивали общие и локальные изменения мозговой ткани, косвенно оценивали наличие внутричерепной гипертензии.

Для уточнения топографии, характера повреждения вещества мозга, особенно глубоинных (подкорковых и стволовых) его структур, а так же с целью прогноза у части пострадавших проводили дополнительно к компьютерно-томографическому исследованию магнитно-резонансную томографию на томографах Magnetom 42SP «Siemens» и Signa Gorizont «General Electric».

В соответствии с данными первичного компьютерно-томографического исследования все 122 пострадавших были распределены на две группы.

В первую группу вошли (56 человек - 46%) пострадавшие с КТ-признаками ВЧГ, что в последующем потребовало проведения инвазивного мониторинга ВЧД. У 17 пострадавших из этой группы мы провели расширенный мониторинг системных и церебральных функций с проведением гипервентиляционного теста. Во вторую группу вошли пострадавшие (66 человек - 54%) без КТ - признаков ВЧГ.

2.2.3. Инструментальные методы прикроватного многопараметрического мониторинга.

2.2.3.1. Оценка системной гемодинамики. С учетом поставленных задач и тяжести состояния пострадавших в анализируемой группе пациентов параметры системной гемодинамики оценивались с применением инвазивных методов.

Использовали гидравлический метод измерения с помощью модульного монитора "MERLIN 1023" фирмы Hewlett Packard (США) и

установленной в лучевой артерии или локтевой артерии артериальной канюли фирмы BRAUN (Германия) с применением стандартного пособия.

2.2.3.2. Оценка внешнего дыхания и газообмена.

Внешнее дыхание. Его оценивали клинически (частота дыхания его ритм, глубина, адекватность, патологические типы), а также по данным прикроватных мониторов. Активная респираторная терапия с использованием различных режимов ИВЛ или ВВЛ - вне зависимости от режимов вентиляции, требовала мониторинговой оценки следующих параметров внешнего дыхания, в том числе по данным мониторов респираторов (ЧД, дыхательный объем (ДО), минутный объем дыхания (МОД), эластичность легочной ткани (Compliance), величина положительного давления в дыхательных путях в конце выдоха (ПДКВ).

Газообмен. Степень насыщения кислородом капиллярной крови (SpO_2) определяли с помощью пальцевого пульсоксиметрического датчика. Парциальное давление углекислого газа определяли неинвазивно капнографическим методом.

Параметры газообмена и кислотно-основное состояние крови контролировали также дискретно инвазивным способом по результатам исследования проб артериальной крови пациентов на газоанализаторе "Ciba Corning 280" (США).

2.2.3.3. Прикроватный многопараметрический мониторинг церебральных функций.

Мониторинг внутричерепного давления. Наряду с косвенными методами оценки степени выраженности внутричерепной гипертензии по данным клиники, КТ и МРТ исследований мы использовали прямой метод измерения внутричерепного давления. Для мониторинга внутричерепного давления использовали систему "Codman" (США). В качестве прикроватного монитора использовался многоканальный монитор "Merlin" фирмы "Hewlett-Packard", соединённый в сеть с "Clinical Event Revue" станцией и DocVue станцией фирмы "Hewlett-Packard", в свою очередь, соединённых с принтером.

Мониторинг внутричерепного давления (ВЧД) был показан и проводился в течение острого периода травматической болезни у 56 пострадавших. У 3 пострадавших датчик ВЧД устанавливался эпидурально, у 13 – в паренхиму вещества головного мозга, у 40 пострадавших – субдурально.

Согласно данным литературы и накопленному нами опыту за повышение ВЧД принимали возрастание его величины более 20 мм рт. ст. в течение интервала времени 15 мин и более. Этот временной промежуток в условиях интенсивной терапии и реанимационного пособия позволял исключить из анализа данных подъемы величины ВЧД, спровоцированные различными вынужденными манипуляциями. Прежде всего подъемы ВЧД в ответ на резкое повышение внутригрудного давления в связи с проведением санации трахеобронхиального дерева, как текущей, так и при санационной бронхоскопии, в ответ на изменение положения тела пациентов при поворотах и смене постельного белья, в ходе установки очистительных

клизм и др.. При проспективном и ретроспективном анализе трендов ВЧД, эти «спровоцированные», как мы их условно назвали подъемы ВЧД, в большинстве случаев купировались самостоятельно в промежутке времени от 5 до 15 минут. Более длительные подъемы ВЧД требовали применения методов интенсивной терапии соответственно алгоритмам борьбы с ВЧГ.

Мониторирование внутричерепного давления вместе с мониторингом инвазивного артериального давления, транскраниальной доплерографии, и югулярной венозной оксиметрии явились основными методами оценки ликворо-гемодинамических нарушений мозга у исследуемых больных. Данные мониторинга внутричерепного давления сопоставлялись с параметрами транскраниальной доплерографии, АД и церебральной оксиметрии интервалы времени соответствующие измерению внутричерепного давления. Длительность мониторинга внутричерепного давления определялась стабилизацией состояния больного, нормализацией внутричерепного давления на протяжении времени не менее 24 часов при минимизации применяемых средств и методов интенсивной терапии и отсутствии риска последующего ухудшения. Помимо нормализации внутричерепного давления, либо его устойчивого снижения в течение 24 часов учитывалось одновременное отсутствие патологических изменений на КТ (масс-эффект, смещение срединных структур, диффузный отек с компрессией цистерн основания). Измерение внутричерепного давления проводили параллельно с инвазивным измерением системного артериального давления (АД). Это позволяло сразу получать на экране монитора и в виде

распечатки микротрендов с помощью DocVue станции результирующую величину - церебральное перфузионное давление (ЦПД). Величина церебрального перфузионного давления в большей степени отражала состояние перфузии мозга и позволяла мониторировать эпизоды возможной его ишемии.

Югулярная венозная оксиметрия. Являлась неотъемлемой частью многокомпонентного мониторинга, ориентированного на раннюю диагностику факторов вторичного повреждения (церебральной ишемии) и оценку адекватности проводимой терапии (безопасности гипервентиляции). Мониторинг насыщения кислородом в луковице яремной вены осуществляли двумя методами: 1) дискретным - путем периодического забора проб крови или 2) непрерывным - с использованием специального фиброоптического оксиметрического катетера - Abbott Opticath (Abbott Laboratories, Chicago, IL).

Использовали фиброоптический оксиметрический катетер. В соответствии с рекомендациями фирмы производителя проводили калибровку фиброоптического датчика каждые 8 часов. В качестве тестового результата принимали результаты лабораторного исследования пробы артериальной крови пациента на аппарате “Corning Medical”, США.

Контроль положения дистального конца югулярного катетера (в луковице внутренней яремной вены) проводили рентгенологическим способом. Локализацию дистального конца катетера так же можно было визуализировать и при КТ (см. рис 2.2; 2.3).

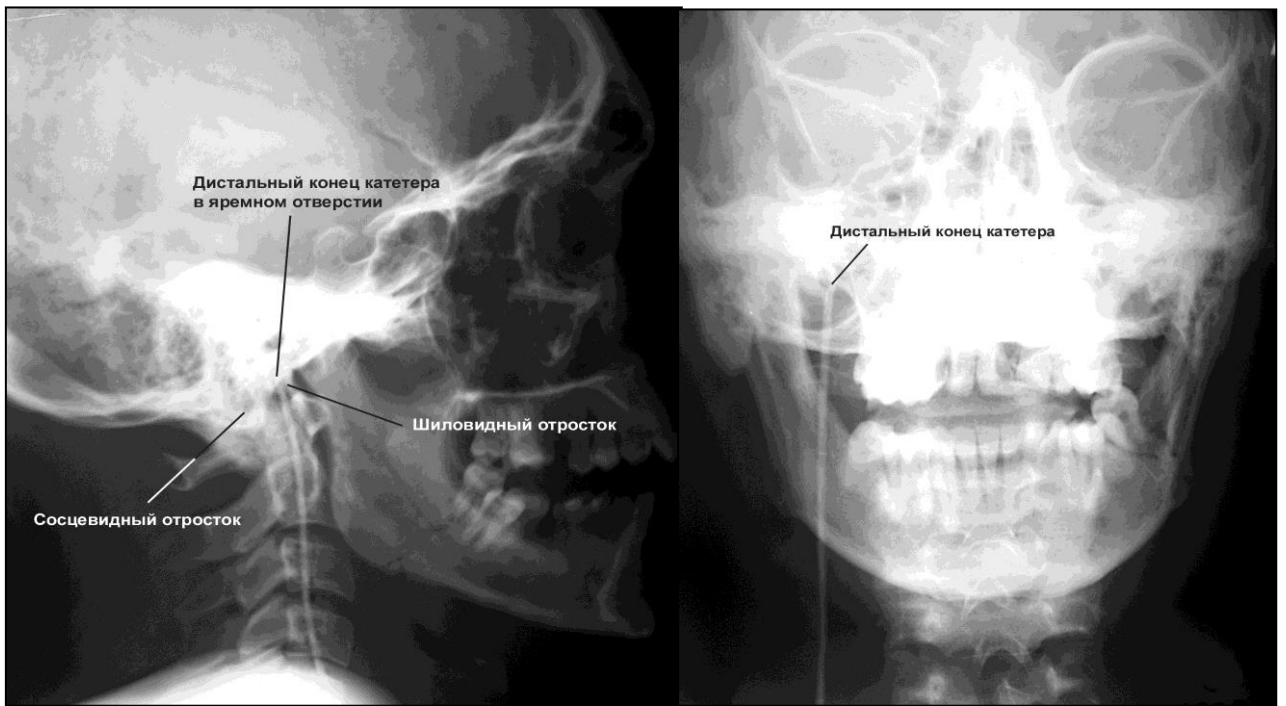


Рис.2.2. Краниограмма в боковой и прямой проекции, показывающая

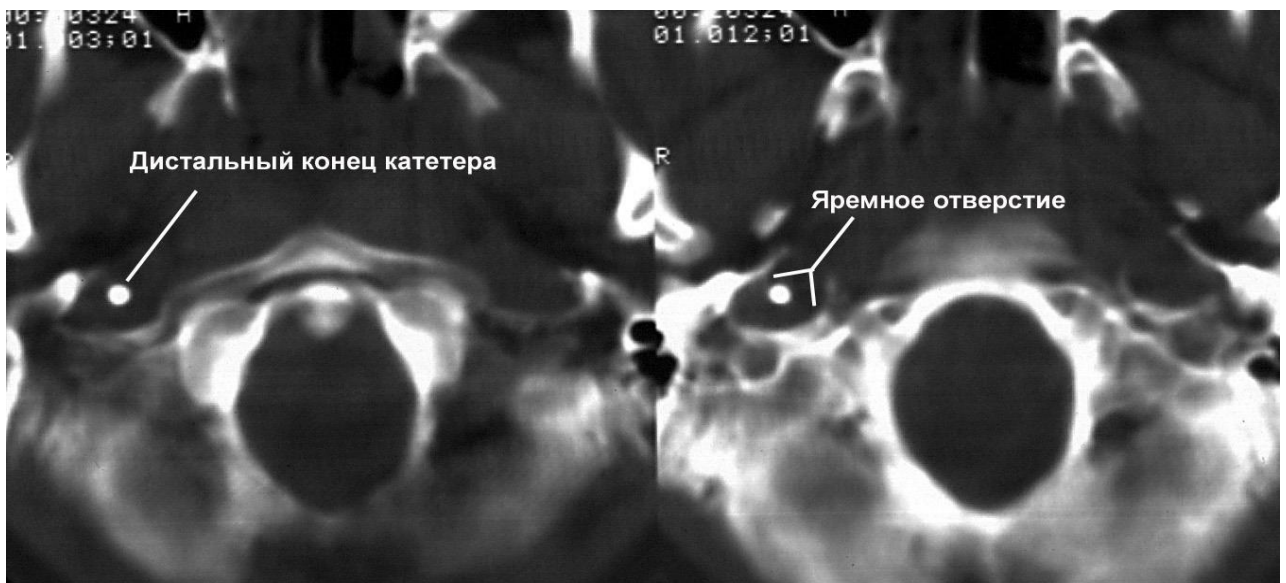


Рис.2.3. Аксиальная компьютерная томограмма основания черепа, указывающая положение дистального конца катетера в яремном отверстии.

Катетеризацию луковицы яремной вены ретроградным способом проводили в соответствии с общепринятой методикой (Лубнин А.Ю., Мошкин А.В. 1996; Молдоташова А. К., 2001)

Всего исследования охватывали 37 пострадавших с тяжелой ЧМТ при этом у 20 - оценка проводилась дискретным методом (у 7 из них в сочетании с методом транскраниальной инфракрасной спектрометрии), у 17 пострадавших проводили непрерывную регистрацию насыщения венозной крови в луковице яремной вены с помощью фиброоптического катетера. Средняя продолжительность мониторинга насыщения крови в луковице внутренней яремной вены составила $6,6 \pm 1,2$ суток. В ходе использования данного метода мы не получили каких-либо осложнений.

Артерио-венозная разница по кислороду ($ABPO_2$) рассчитывалась по формуле ($ABPO_2$) = содержание O_2 в артериальной крови (CaO_2) – содержание O_2 в югулярной крови

$$(C_{jv}O_2) = (Hgb * 1,39 * SaO_2 + 0,003 * PaO_2) - (Hgb * 1,39 * S_{jv}O_2 + 0,003 * P_{jv}O_2) = Hgb * 1,39 * (SaO_2 - S_{jv}O_2) + 0,003 * (PaO_2 - P_{jv}O_2) = Hgb * 1,39 * (SaO_2 - S_{jv}O_2).$$

Так как при большинстве условиях $SaO_2 = 100\%$, а при условии, что содержание гемоглобина остается постоянным, то $ABPO_2 \propto 100 - S_{jv}O_2$, где (Hgb = концентрация гемоглобина (г/дл); SaO_2 - насыщение гемоглобина кислородом в артериальной крови; $S_{jv}O_2$ - насыщение гемоглобина кислородом в луковице внутренней яремной вены; PaO_2 - парциальное напряжение кислорода в артериальной крови; $P_{jv}O_2$ - парциальное напряжение кислорода в луковице внутренней яремной вены).

Мониторинг мозгового кровообращения

Для исследования мозгового кровотока использовали метод транскраниальной доплерографии (ТКД). Транскраниальную доплерографию проводили на приборах «Pioneer 2020 EME-Nicollet» и «Sonos 5500 HP».

Транскраниальная доплерография была выполнена у 117 (96%) пострадавших в остром периоде травматической болезни, первое исследование проводили в день поступления в ИНХ, далее до нормализации показателей линейной скорости кровотока и/или выхода из коматозного состояния. Развитие вазоспазма церебральных сосудов было установлено у 61 пострадавших (50%). Начало вазоспазма приходилось на $5,6 \pm 0,9$ сутки, средняя продолжительность вазоспазма составила $9,3 \pm 6,2$ суток. Гиперемия была установлена у 31 пострадавшего (25%), начало гиперемии в среднем происходило на $2,1 \pm 0,3$ сутки, длительность составляла $1,2 \pm 0,2$ суток. Выявляли следующие феномены: нормокровоток, церебральный вазоспазм, церебральная гиперемия. Для варианта «нормокровоток» были характерны нормальные величины линейной скорости кровотока (ЛСК) в средней мозговой артерии (СМА) (Шахнович А.Р. Шахнович В.А., 1996).

Вариант «вазоспазм» определялся при получении величин средней ЛСК, измеренной в СМА, превышающей 120 см/сек и полушарном индексе > 3 .

Вариант «гиперемия» верифицировался при получении значений ЛСК в СМА, превышающих возрастные нормы, и при полушарном индексе < 3 .

2.3. Методы лечения

Всем пострадавшим проводилась интенсивная терапия с учетом ее общих и специфических компонентов и в соответствии с принятым в Институте протоколом ведения тяжелой черепно-мозговой травмы.

2.3.1 Количественная оценка интенсивности проводимого лечения.

Для оценки интенсивности проводимой консервативной терапии использовали Шкалу интенсивности терапии (Marshall et al., 1979). Бальную оценку проводили в следующем временном промежутке: первые 24 часа, 2-3 сутки, 4-7 сутки, 8-14 сутки с момента травмы. Используемая нами шкала интенсивности терапии представлена в таблице 2.6

Таблица 2.6

Шкала интенсивности терапии

Компоненты интенсивной терапии	Оценка (баллы)
Седативные препараты	1
Седативные препараты	1
Миорелаксанты	1
Гипервентиляция умеренная (PaCO ₂ до 28 мм рт. ст.)	1
Гипервентиляция глубокая (PaCO ₂ менее 28 мм рт. ст.)	2
Желудочковый дренаж (менее 4 раза / сутки)	1
Желудочковый дренаж (более 4 раз / сутки)	2
Маннитол (менее 1г / кг /сутки)	3
Маннитол (более 1г / кг)	6
Барбитураты	6

Среднее значение по Шкале интенсивности терапии среди всех пострадавших составило: 1 сутки $4,7 \pm 0,6$ баллов; 2 - 3 сутки $6,5 \pm 0,6$ баллов; 4

–7 сутки $3,1 \pm 0,8$ баллов; 8 – 14 сутки $1,7 \pm 0,7$ баллов. Из приведенных данных очевидно, что наибольшая интенсивность оказываемой помощи приходится на 1 – 7 сут после травмы, что соответствует нарастанию тяжести состояния пострадавших в эти сроки.

2.3.2. Базовые методы интенсивной терапии в остром периоде тяжелой ЧМТ

2.3.2.1. Респираторная терапия и обеспечение свободной проходимости верхних дыхательных путей.

Гипоксия является важным прогностическим фактором исхода тяжелой ЧМТ (Chesnut R.M. et al., 1993; Cooke R.S. et.al., 1995). По мнению многих исследователей (Miller J.D. et al., 1982; Pigula F.A. et al., 1993, Hsiao A.K., 1998) своевременное устранение гипоксии и профилактика на ранних этапах эвакуации позволяет увеличить процент благоприятных исходов среди пострадавших с ЧМТ.

Основным аспектом профилактики и лечения гипоксии и гипоксемии являлся комплекс мероприятий по обеспечению проходимости верхних дыхательных путей (санация воздухоносных путей, фибробронхоскопия, оро- и назотрахеальная интубация трахеи, выполнение трахеостомии) и проведение искусственной вентиляции легких.

Согласно принятому в Институте протоколу ведения пострадавших с тяжелой ЧМТ (ШКГ менее 9 баллов) обязательным является обеспечение свободной проходимости и защита верхних дыхательных путей, а также раннее начало проведения ИВЛ/ВИВЛ. Для этого на разных этапах

медицинской эвакуации пострадавшим с травмой проводили оротрахеальную и назотрахеальную интубацию. По показаниям проводили наложение трахеостомы транскутанным дилатационным способом, с использованием наборов «СООК» и «Portex». Показания для выполнения трахеостомии у пострадавших с ЧМТ входят в протокол ведения этих пациентов принятый за основу в Институте (В.Г. Амчеславский, 2002) в связи с чем, мы дополнительно не останавливаем внимание на этом вопросе, а приводим соответствующую алгоритмическую схему (смотри рис. 2.4).

Всего операция наложение трахеостомы было проведено у 88 из 122 пострадавших (72,1%).

Показанием к закрытию трахеостомы (удалению трахеостомической канюли) являлись выход из комы, регресс псевдо- и бульбарных нарушений, стойкий уровень бодрствования, восстановление глотания, восстановление кашлевого рефлекса.

5 пострадавших были деканюлированы в течение 10-12 дней с момента наложения трахеостомы; 22 пострадавших были деканюлированы на 2 – 3 неделе с момента наложения трахеостомы; 23 пострадавших деканюлированы на 3 –4 неделе; 38 пострадавших нуждались в трахеостомии более 1 месяца

Только 34 пострадавших (27,9%) не производили наложение трахеостомы в виду отсутствия четких показаний:

11 пострадавших были проведены только на оротрахеальной интубации (6 пострадавших от 2 до 3 суток ИВЛ, 4 пострадавших от 4 до 7 суток ИВЛ,

1 пострадавший длительностью до 10 суток ИВЛ); 10 пострадавших были проведены с применением пролонгированной назотрахеальной интубации (2 пострадавших от 2 до 3 суток ИВЛ, 5 пострадавших от 4 до 7 суток ИВЛ, 1 пострадавший 10 суток ИВЛ, 1 пострадавший – 12 суток ИВЛ); 13 пострадавших были проведены на оро - назотрахеальной интубации. Плановая реинтубация трахеи (назотрахеальная) производилась в день поступления в ИНХ, либо на 4-7 сутки с момента травмы. Длительность ИВЛ среди этих пострадавших составила от 10 до 14 суток.

Выбор режима ИВЛ осуществляли в зависимости от тяжести состояния и уровня повреждения мозгового вещества, наличия или отсутствия внутричерепной гипертензии, состояния системной гемодинамики.

У 90 пострадавших (73,8%) ИВЛ проводилась с 1 суток после травмы, у 18 (14,8%) со 2 суток с момента травмы; 7 (5,7%) пострадавших с 3 суток травмы, 3 (2,5%) с 4 суток травмы, 4 пострадавших нуждались в проведении ИВЛ с 4 – 6 суток после травмы. Пострадавшим с нарушенным сознанием оцениваемым по ШКГ менее 6 баллов, на фоне существующего отека головного мозга, нестабильной гемодинамикой, клинической манифестацией стволового уровня повреждений и нарушенным паттерном дыхания устанавливался режим управляемой ИВЛ (CMV), обеспечивающий полное замещение дыхательной функции легких и возможность поддержания газов крови на заданном уровне (нормооксия, нормакапния).

Рисунок 2.4 Выбор метода обеспечения ИВЛ



Изменение уровня насыщения крови CO₂ производили в ходе проводимого лечения по строгим показаниям в условиях постоянного контроля изменяемых показателей. Выбор или переход на вспомогательный режим ИВЛ (SIMV, CPAP) осуществляли во всех случаях стабилизации гемодинамики, нормализации внутричерепного давления) и положительной динамики неврологического статуса, улучшения паттерна дыхания, либо исходного более высокого уровня сознания пострадавших при оценке по ШКГ в 7–8 баллов и отсутствии данных за внутричерепную гипертензию.

Средняя продолжительность ИВЛ во всей группе составила 25,2±5,7 суток. Продолжительность вентиляции в различных режимах (от контролируемой до вспомогательной ИВЛ) CMV 4,8±0,9 суток; в режиме SIMV 11,7±2,4 суток; в режиме CPAP 9,2±3,3 суток.

2.3.2.2. Методы интенсивной терапии нарушений системной гемодинамики.

Полноценный диагностический комплекс исследований, позволял точно установить причину артериальной гипотонии. Он включал электрокардиографию., эхокардиографию, по показаниям проводили катетеризацию легочной артерии с установкой катетера Сван-Ганца. Согласно результатам ранее проведенных клинических исследований (В.Г. Амчславский, 2002) в большинстве случаев причиной артериальной гипотонии была гиповолемия. Что можно объяснить, как следствие использования осмо- и салуретиков на догоспитальном этапе и по месту

первичной госпитализации, и негласно принятой многими клиницистами тактики ведения пострадавших ЧМТ «в отрицательном» водном балансе.

Коррекцию показателей системной гемодинамики и поддержание адекватного объема циркулирующей крови осуществляли с помощью инфузии коллоидных и кристаллоидных препаратов (полиглюкин, гидроксипропилкрахмал, 0,9% раствор хлорида натрия). С целью профилактики развития синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания, а так же восполнения факторов свертывающей и противосвертывающей системы под контролем коагулограммы проводили переливание свежезамороженной одногруппной плазмы. Для коррекции анемии (содержание гемоглобина ниже 80 г/л) использовали эритроцитарную массу или свежееотмытые эритроциты. Мы не использовали в инфузионной программе гипертонические солевые растворы и растворы концентрированной глюкозы.

У ряда пострадавших, особенно со стволовым и подкорково-стволовым уровнем поражения мозга, причиной гипотензии был низкий уровень ОПСС. Практически не наблюдали пострадавших со сниженной сократительной способностью миокарда. Проведенные исследования позволяли выработать тактику ведения пострадавших с клиникой гипотонии. Всем больным с тяжелой ЧМТ проводилась катетеризация центральных вен: подключичных, внутренних яремных, очень редко бедренных вен, только при трудностях пункции подключичных вен, наличии пневмоторакса, сочетании «короткой»

шеи и трахеостомы. При использовании катехоламиновой поддержки мы устанавливали 2-3 ходовые рентгенконтрастные венозные катетеры.

Введение катехоламиновых агентов (вазопрессоры и кардиотоники) проводилась только в строго дозированном режиме с использованием шприцевых перфузоров.

Состояние эуволемии позволяет устранить гипотонию и обеспечивать адекватную перфузию головного мозга (при нормальных значениях внутричерепного давления, не превышающего 20 мм рт. ст.).

При внутричерепной гипертензии (свыше 20 мм рт. ст.) для обеспечения адекватной перфузии головного мозга (церебральное перфузионное давление свыше 65-70 мм рт. ст.), кроме препаратов вазотропного действия (мезатон, гутрон, норадреналин), приходилось использовать препараты инотропного действия (допамин, добутрекс, адреналин).

У больных с преимущественным подкорково-стволовым и стволовым уровнем поражения головного мозга при мониторинге гормонального статуса выявляли снижение уровня кортизола в крови. Что обуславливало использование глюкокортикоидов с заместительной целью. По нашим наблюдениям, использование гидрокортизона с заместительной целью способствовало ранней стабилизации гемодинамики и позволяло значительно уменьшить дозировку вазопрессоров и кардиотоников.

Строгий учет баланса вводимой жидкости, почасовой контроль диуреза, динамическая оценка центрального венозного давления, позволяли

адекватно оценивать проводимую терапию и проводить своевременную ее коррекцию. Введение сильно действующих лекарственных средств и растворов производили с помощью электрических шприцевых дозаторов и автоматических капельных дозаторов фирмы “Alaris-Ivac” (Англия, США).

2.3.3. Методы интенсивной терапии при синдроме внутричерепной гипертензии.

Как это отмечалось неоднократно ранее, синдром ВЧГ является одним из наиболее распространенных и грозных факторов ВПМ. Интенсивная терапия в эти сроки включала весь арсенал возможных к применению средств и методов купирования ВЧГ, однако, как показывает клинический опыт у определенной категории пострадавших существовали ограничения в применении отдельно взятых методов.

Так, например, использование осмотических диуретиков (маннитол) на фоне гиперосмолярного синдрома (осмолярность плазмы выше 320 мосмоль/л) и гиповолемии недопустимо, так может спровоцировать повреждение канальцевого эпителия почек (Becker D.P.et al., 1972; Feig P.U..et al. 1977). Инфузию маннитола проводили болюсно, в сочетании с натрийуретиками (лазикс) из расчета 0,25 – 1 г/кг. При этом обеспечивали состояние нормоволемии своевременным восполнением ОЦК.

По мнению Fortune et.al (1995) и Eisenberg et. al..(1988) маннитол наряду с вентрикулостомией и гипервентиляцией являются эффективными методами устранения внутричерепной гипертензии. Авторы наблюдали клинический эффект вышеуказанных методов у 78% пострадавших с

тяжелой ЧМТ. Причем, по заключению Cruz J. et al.(1990).среди всех используемых средств маннитол наиболее эффективно снижал ВЧД и обеспечивал стабильность значений насыщения кислородом венозной крови в луковице яремной вены ($SvjO_2$).

Мы не использовали вентрикулярный дренаж рутинно среди исследуемой группы. Это, прежде всего, объяснялось техническими сложностями постановки наружного вентрикулярного дренажа при компремированных желудочках мозга на фоне отека мозга. Только у одного пострадавшего была произведена установка вентрикулярного дренажа. Показанием к этому явилось наличие выраженного окклюзионного синдрома на фоне массивного внутрижелудочкового кровоизлияния.

Наиболее часто для седатации и релаксации пострадавших с синдромом ВЧГ применяли гипнотики короткого действия (реланиум и ГОМК, пропофол).

Данные медицинские средства использовались с целью нейровегетативной стабилизации, для предупреждения вазопрессорной реакции на различные лечебные и диагностические манипуляции (санация трахеи, ротоглотки, повороты, ФБС и др.), предупреждения двигательного беспокойства при транспортировке больного.

Мышечные релаксанты использовали только с целью миоплегии при купировании ВЧГ, либо в целях синхронизации больного при проведении ИВЛ.

Использование наркотических препаратов (промедол, фентанил, морфин) ограничивалось применением в комплексе нейролептаналгезии, при купировании гипертермии, либо при проведении анестезиологического пособия (малые хирургические манипуляции, наложение трахеостомы).

Большие дозы барбитуратов использовались нами в одном случае, только при невозможности купирования злокачественной ВЧГ при неэффективности других терапевтических средств и по строгим показаниям в ходе наращивания агрессивности интенсивной терапии. Мониторинг осуществлялся под контролем электроэнцефалографии. Важным условием использования барбитуратов и их эффективности является сохранная CO_2 - реактивность церебральных сосудов.(Messeter K, et al. 1986). Оценка сохранности CO_2 - реактивности церебральных сосудов проводилась при проведении гипервентиляционного теста с использованием транскраниальной доплерографии.

В условиях ограниченного использования наиболее эффективных методов по купированию внутричерепной гипертензии, таких как осмотерапия при гиперосмолярном синдроме, вентрикулостомия при выраженном отеке головного мозга и отсутствии желудочковой системы, гипервентиляция остается одним из наиболее популярных и общедоступных методов терапии ВЧГ в повседневной клинической практике. Показанием для применения гипервентиляции было наличие синдрома ВЧГ. При этом проводили мониторинг оксигенации головного мозга, для недопущения десатурации венозной крови менее 50%.

В соответствии с поставленной задачей данного исследования на предмет возможности проведения гипервентиляции при различных паттернах мозгового кровотока в остром периоде ЧМТ нами был сформирован отдельный проспективный протокол исследования.

2.3.3.1. Протокол проспективного исследования оценки влияния гипервентиляции на мозговой кровоток, церебральную оксигенацию и внутричерепное и церебральное перфузионное давление.

Этот протокол отражал динамику параметров мультимодального мониторинга при гипервентиляционных режимах ИВЛ в различные фазы мозгового кровотока.

Для исследования были приняты пострадавшие из 1 группы (ВЧГ) в остром периоде тяжелой ЧМТ. У всех пострадавших имелось нарушение сознания до комы при поступлении в стационар, что соответствовало 4 - 8 баллам по ШКГ (в среднем 6 ± 1 балл). В связи с этим и исходя из поставленных задач исследования всем пострадавшим в данной группе проводили многопараметрический мониторинг, включавший: инвазивное измерение внутричерепного давления, инвазивное измерение артериального давления, соответственно, постоянное измерение церебрального перфузионного давления, контроль EtCO₂, югулярную церебральную оксиметрию фиброоптическим датчиком, измерение линейной скорости кровотока с проведение каротидно-компрессионного теста .

Всего было обследовано согласно проспективному протоколу 17 больных. Возраст пострадавших составил от 16 до 57 лет (в среднем $27,7 \pm 7,9$ лет). Из них 10 пострадавших были мужского пола (66%).

Исследование включало 2 последовательно выполняемых этапа: 1 этап - исследование в условиях нормовентиляции и нормокапнии ($35 < PaCO_2 < 45$ мм рт.ст.) в течение 1 часа, предшествующего контрольному доплерографическому исследованию.

Второй этап исследования предполагал использование метода гипервентиляции с достижением снижения уровня $PaCO_2$ менее 30 мм рт.ст. Эти значения $PaCO_2$ и метод гипервентиляционной ИВЛ поддерживали на протяжении 30 минут. Учитывая риск развития ишемического повреждения головного мозга в условиях гипервентиляционной терапии и индуцированной гипокапнии, особое внимание уделяли контролю этого состояния. Для этого выявляли ранние критерии ишемизации вещества мозга, одним из которых является десатурация оттекающей от мозга крови, оцениваемая методом югулярной оксиметрии. Это послужило основанием для досрочного прекращения режима гипервентиляции у двух пациентов не дожидаясь истечения получасового интервала времени. Было отмечено снижение насыщения кислородом венозной крови в луковиче яремной вены менее 50% и повышение величины артерио-югулярной (венозной) разницы по кислороду свыше 9 мл/дл, так называемый «ишемический порог» (Bullock R. et al, 1995,2000; Cruz J. 1991,1995).

Результаты многопараметрического мониторинга, включавшего непрерывное измерение внутричерепного давления, инвазивное измерение артериального давления, оценку оксигенации мозга с помощью югулярной венозной оксиметрии с расчетом артериовенозной разницы ($ABPO_2$) и коэффициента экстракции кислорода ($КЭO_2$), на каждом этапе исследования протоколировались одновременно с измерением линейной скорости кровотока в среднемозговых артериях и проведением каротидно-компрессионного теста с расчетом коэффициента овершута ($КО$), характеризующего состояние ауторегуляции мозгового кровообращения (Giller C.,1991).

Коэффициент овершута (Giller C.,1991) рассчитывали по формуле: $КО = V2 / V1$, где $V1$ – исходная средняя линейная скорость в средней мозговой артерии до компрессионной пробы, $V2$ - средняя линейная скорость первого – второго пиков в средней мозговой артерии после прекращения компрессии.

Коэффициент экстракции кислород рассчитывали по формуле: $КОЭ2 = (SaO_2 - SvjO_2) / SaO_2$, где SaO_2 и $SvjO_2$ – насыщение артериальной и венозной крови (в луковице внутренней яремной вены) кислородом.

2.4. Статистическая обработка материала

Проверка нормальности распределения по критерию Колмогорова – Смирнова. Определение равенства дисперсий выборок по критерию Фишера. использовали t-тест для сравнения средних величин с помощью критерия Стьюдента. Отличия расценивались как достоверные, при вероятности различия сравниваемых величин более 95% ($p < 0,05$).

Глава 3. Сравнительный анализ полученных результатов исследования в 1 и 2 группах пострадавших.

3.1. Обоснование правомочности проведения сравнительного анализа факторов вторичного травматического повреждения мозга в анализируемых группах.

При сравнении двух групп пострадавших по половому и возрастному критерию были установлены следующие закономерности. Приблизительно одинаковое распределение по полу и возрасту в каждой группе и при их сравнении, при соотношении мужчин к женщинам 4:1/ Сравнительное сопоставление пациентов в выделенных группах по полу и возрасту представлено в таблице 3.1.

Таблица 3.1.

Сравнительное сопоставление пострадавших с тяжелой ЧМТ между группами по полу и возрасту.

Группы	1 группа (ВЧГ) n=56		2 группа (без ВЧГ)n=66	
	Кол - во	Доля, %	Кол- во	Доля, %
Мужчины	46	82,1	53	80,3
Женщины	10	17,9	13	19,7
1. До 15 лет	7	12,5	4	6,1
2. 15 – 29 лет	23	41,1	31	47
3. 30 –44 лет	14	25	17	25,8
4. 45 – 59 лет	10	17,9	10	15,2
5.старше 60 лет	2	3,6	3	4,6
Всего	56	100	66	100
Средний возраст	30,5 ± 4		32,6 ±3,6	

При сравнительном анализе не было выявлено достоверности отличия по сравниваемым показателям, что было подтверждено обработкой материала с использованием U – теста по критерию Mann-Whitney ($p > 0,05$). Это свидетельствует об однородности сравниваемых групп по указанным показателям и делает правомочным их сравнительное сопоставление.

При сравнении групп пострадавших по тяжести состояния, оцененной по ШКГ, установлено достоверное преобладание тяжелых больных в группе с ВЧГ. Распределение пациентов в группах по тяжести состояния соответственно нарушениям сознания представлено в таблице 3.2.

Таблица 3.2.

Распределение пострадавших по тяжести состояния, оцениваемому по уровню нарушения сознания в 1 и 2 группах.

Шкала комы Глазго	1 группа (ВЧГ)		2 группа (без ВЧГ)	
	Количество	%	Количество	%
3 – 4 балла	12**	21	5	8
5 – 6 баллов	29**	52	11	17
7 – 8 баллов	15	27	50**	75
Всего	56	100	66	100

** - достоверность отличия $p < 0,01$

Как видно из таблицы, в 1 группе достоверно преобладало количество пострадавших с более глубоким угнетением сознания на момент госпитализации 3-4 балла (21%) и 5-6 баллов (52%), в то время как во второй группе большинство пострадавших имели уровень поверхностной комы

(75%). Из представленных данных можно заключить, что синдром ВЧГ чаще встречается среди пострадавших с более глубоким угнетением сознания.

При сравнительной оценке исходов острого периода травмы между двумя группами мы получили существенные отличия. Результаты сравнительного анализа исходов в двух группах представлены в таблице 3.3.

Таблица 3.3.

Исходы травмы в 1 и 2 группах

Шкала исходов Глазго (ШИГ)	1 группа (ВЧГ)		2 группа (без ВЧГ)	
	Количество	%	Количество	%
Хорошее восстановление	12	21	24*	36
Умеренная инвалидизация	12	21	21	32
Тяжёлая инвалидизация	14	25	12	18
Вегетативный статус	6	11	3	5
Смерть	12*	21	6	9
Всего неблагоприятных исходов	32**	57	21	32

*- достоверность отличий между сравниваемыми группами $p < 0,05$.

** - достоверность отличий между сравниваемыми группами $p < 0,01$

По результатам проведенного анализа установлено, что группы различались только по количеству летальных больных и пострадавших с благоприятным исходом: в 1 группе преобладало количество с летальным исходом, а во 2 группе достоверно больше пострадавших с хорошим восстановлением.

Однако при сравнении благоприятных и неблагоприятных исходов получили высокую степень различий: в 1 группе общее количество неблагоприятных исходов (глубокая инвалидизация, вегетативное состояние и смерть) составило 57%, а во второй группе 32%. Во 2 группе, соответственно регистрировалось большее количество благоприятных исходов (хорошее восстановление и умеренная инвалидизация) 68%.

Общеизвестно, что исходы травмы мозга зависят от различных причин: обстоятельств полученной травмы, травмирующего агента, характера первичного повреждения, многочисленных факторов вторичного повреждения, качества и своевременной диагностики, лечебных мероприятий на всех этапах госпитализации.

Для уточнения причины отличия исходов острого периода ЧМТ между группами был проведен анализ действия факторов первичного и вторичного повреждений головного мозга.

3.2. Сравнительный анализ факторов первичного травматического повреждения мозга в анализируемых группах.

Факторами первичного повреждения были: диффузное аксональное его повреждение (ДАП), ушибы мозга (I – IV видов), внутричерепные гематомы различной локализации. Сравнительная характеристика частоты встречаемости факторов первичного травматического повреждения мозга в двух группах представлена в таблице 3.4.

Таблица 3.4.

Сравнительная оценка факторов первичного травматического повреждения мозга в 1 и 2 группах.

Характер первичного травматического повреждения мозга	1 группа (с ВЧГ)		2 группа (без ВЧГ)	
	Количество	%	Количество	%
ДАП	6	11	24**	36
Ушиб (I-IV вида)	29*	52	23	35
Гематомы	21	37	19	29
Всего	56	100	66	100

-где ДАП – диффузное аксональное повреждение мозга; ЗЧМТ – закрытая черепно-мозговая травма;

* - достоверность отличия между сравниваемыми группами – $p < 0,05$.

** - достоверность отличий между сравниваемыми группами $p < 0,01$

Как видно из таблицы 3.4. достоверные отличия между группами выявлены только по количеству ушибов головного мозга, которые преобладали в первой группе (52%) и количеству ДАП, которые преобладали во второй группе (36%). По количеству гематом группы не отличались.

Мы так же провели сравнительный анализ между группами пострадавших исходя из характера и типа ЧМТ. Результаты этого анализа представлены в таблице 3.5

Таблица 3.5

Результаты сравнительного анализа двух групп по характеру и типу ЧМТ

Характер и тип ЧМТ	1 группа (ВЧГ)		2 группа (без ВЧГ)	
	Количество	%	Количество	%
Закрытая	12	21	40	61**
Открытая не проникающая	20	34*	14	24
Открытая проникающая	24	36**	12	15
Изолированная	28	50	30	45
Сочетанная	28	50	36	55

* - достоверность отличия между сравниваемыми группами – $p < 0,05$.

** - достоверность отличия $p < 0,01$.

Как видно из таблицы, в первой группе достоверно больше было пациентов с открытой ЧМТ, как проникающей (34%), так и непроникающей (35%). Во второй группе было достоверно больше пострадавших с закрытой ЧМТ(61%) ($p < 0,01$). При этом по количеству изолированной и сочетанной травмы группы не отличались.

Проведенный сравнительный анализ может свидетельствовать о наличии связи между характером ЧМТ и частотой развития синдрома ВЧГ. На наш взгляд, это объясняется сочетанием проникающей травмы с выраженным повреждением мозгового субстрата.

Анализ локализации повреждения костей черепа, проведенный среди пострадавших с открытой ЧМТ, так же выявил отличия между группами. Результаты приведены в таблице 3.6

Таблица 3.6

Результаты сравнения двух групп по локализации повреждения костей черепа среди пациентов с открытой ЧМТ.

Локализация повреждения костей черепа	1 группа (ВЧГ) (n=56)		2 группа (без ВЧГ) (n=66)	
	Количество	%	Количество	%
Перелом свода	26	59	29*	81
Перелом основания	3	7	2	6
Свод и основание	15*	34	5	13
Всего открытой ЧМТ	44	100	36	100

- ** - достоверность отличия $p < 0,01$.

При сравнении двух групп пострадавших с открытой ЧМТ установлено достоверное отличие: в 1 группе (ВЧГ) преобладало количество пострадавших с сочетанным повреждением костей свода и основания черепа (34%), а во второй группе большая часть пострадавших имела только перелом костей свода черепа (81%).

Мы провели сравнительный анализ пострадавших с летальным исходом в группах, данные представлены в таблице 3.7

Таблица 3.7

Анализ пострадавших с летальным исходом в группах.

Сравниваемые критерии	1 группа (ВЧГ) n=12	2 группа (без ВЧГ) n=6
Средний возраст	28 ±3,7	35 ± 6,5
Пол: мужчины/женщины	10/2	5/1
Сроки госпитализации	3 ± 1,1	2,3 ± 0,9
ДАП	2 (17%)	2 (33%)
Ушибы	8 (66%)*	2 (33%)
Гематомы	2 (17%)	2 (33%)
Закрытая ЧМТ	2 (17%)	3 (50%)
Открытая ЧМТ	10 (83%)	3 (50%)
Изолированная	7 (53%)	4 (66%)
Сочетанная	5 (47%)	2 (33%)
Количество оперированных	10 (83%)*	2 (33%)
Перелом свода черепа	2 (17%)	4 (66%)*
Перелом основания	1 (8%)	1 (16%)
Перелом свода и основания	9 (75%)*	1 (16%)
Летальность < 12 суток	10 (83%)*	2 (33%)
Летальность > 12 суток	2 (17%)	4 (66%)*
Гипоксия	10 (83%)	4 (66%)
Гипотония	9 (75%)	4 (66%)
Гиперемия	4 (30%)	2 (30%)
Вазоспазм	6 (50%)	1 (16%)
Гипернатриемия	9 (75%)*	1 (16%)
Гипергликемия	8 (66%)*	1 (16%)

* - достоверность отличия между сравниваемыми группами – $p < 0,05$.

При сравнении двух групп пострадавшие с летальным исходом не отличались по половым и возрастным характеристикам и срокам госпитализации. Однако среди факторов первичного повреждения в 1 группе достоверно преобладали ушибы мозговой ткани 66%.

Не смотря на то, что в первой группе отмечена тенденция к преобладанию открытой ЧМТ (83%), достоверного отличия при статистической обработке не обнаружено ($\chi^2=2,22$, $p=0,13$).

Количество нейрохирургических вмешательств в первой группе достоверно было больше (83%), чем во второй ($\chi^2=4,50$, $p=0,03$).

Так же группы достоверно отличались по характеру переломов костей черепа: в 1 группе преобладал смешанный тип перелома свода и основания черепа (75%), а во 2 группе в основном перелом свода черепа (66%).

Хочется отметить, что из факторов вторичного повреждения лидировали гипоксия и гипотония, встречаясь более чем в половине случаев в обеих группах: в 1 группе - 83%, 75% и во 2 группе - 66%, 66%, соответственно. На наш взгляд, такой высокий процент выявления этих факторов вторичного повреждения среди летальных больных, подтверждает их высоко прогностическое значение и прямую связь с неблагоприятным исходом травмы.

Однако гипернатриемия и гипергликемия регистрировались в 1 группе в 75% и 66% случаев, а во второй в 16% и 16%, что указывало на достоверно частое развитие этих факторов в группе с внутричерепной гипертензией

($\chi^2=5,51$, $p=0,018$ и $\chi^2=4,0$, $p=0,045$). Данное наблюдение можно объяснить преобладанием в 1 группе грубых повреждений костей черепа (открытой и проникающей травмы, сочетание повреждений свода и основания черепа, грубыми дислокационными нарушениями с вовлечением базально-диэнцефальных образований).

Следует отметить, что в 1 группе большинство летальных исходов отмечено в первые 12 суток (83%), а во 2 группе (66%) после 12 суток.

Структура летальных исходов 1 группы представляла:

отек и дислокация головного мозга у 9 больных (75%); гнойный менингоэнцефалит (на фоне ВИЧ-инфекции) – 1 больной (8%); гнойный медиастенит – 1 больной (8%); сепсис, септикопиемия – 1 больной (8%).

Структура летальных исходов 2 группы представляла:

Сепсис, синдром полиорганной недостаточности – 3 больных (50%);

Гнойный менингоэнцефалит – 2 больных (33%);

Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) – 1 больной (17%).

Таким образом, проведенный анализ установил, что в 1 группе в структуре летальности лидировали отек и дислокация головного мозга (75%), в то время как во 2 группе основной причиной летальных исходов были различные гнойно-воспалительные осложнения (83%). Достоверность различий подтверждена статистически $\chi^2=5,51$, $p=0,018$.

3.3. Сравнительный анализ факторов вторичного повреждения мозга в анализируемых группах пострадавших.

3.3.1. Интракраниальные факторы вторичного повреждения мозга в остром периоде тяжелой ЧМТ и их влияние на исходы в анализируемых группах.

3.3.1.1. Внутрочерепная гипертензия. Из данных литературы известно, что одним из наиболее важных, имеющих прогностическое значение и влияющих на результаты лечения и исходы факторов ВПМ в остром периоде тяжелой ЧМТ является развитие внутрочерепной гипертензии

Диагноз синдрома внутрочерепной гипертензии (ВЧГ) выставлялся сообразно ранее изложенным принципам рекомендуемым международной ассоциацией нейротравматологов и взятых за основу в Институте при ведении пострадавших с тяжелой ЧМТ в остром периоде (см. раздел Методы исследования Глава II). Согласно этим рекомендациям одним из основных показаний для начала мониторинга внутрочерепного давления (ВЧД) являются данные компьютерно-томографического исследования (КТ).

В нашем материале было проведено измерение ВЧД в остром периоде тяжелой ЧМТ у 56 пострадавших (46% от всех анализируемых наблюдений).

Для оценки влияния величины ВЧД на исход, а так же выявления связей с факторами первичного и вторичного поражения мозга мы разделили 1 группу на три подгруппы в зависимости от величины среднесуточных колебаний ВЧД :

подгруппа «А» 24 больных (43%) 25 – 30 мм рт. ст.;

подгруппа «Б» 13 больных (23%) 30 – 35 мм рт. ст.;

подгруппа «В» 19 больных (34%) более 35 мм рт. ст.

Результаты, полученные в ходе проведения сравнительного анализа представлены в таблице 3.8

Таблица 3.8

Сравнительная характеристика подгрупп в зависимости от величины среднесуточного ВЧД

Подгруппы		«А»	«Б»	«В»
Среднесуточное ВЧД (мм рт. ст.)		25-30	30-35	> 35
Количество б-х		24	13	19
Длительность мониторинга ВЧД (сутки)		6,2 ± 2,3	8,7 ± 3,4*	10,1 ± 2,8*
ШКТ	3-4 балла	2 (8%)	3 (23%)	7 (37%)*
	5-6 балла	12 (50%)	7 (54%)	10 (53%)
	7-8 балла	10 (42%)*	3 (23%)	2 (11%)
ШИГ	I-II балла	15 (63%)*	5 (39%)	4 (22%)
	III-IV балла	9 (37%)	8 (61%)	15 (78%)*
Количество летальных больных		1 (4%)	3 (23%)*	8 (42%)**
Морфологический субстрат	ДАП	4 (17%)	1 (8%)	1 (5%)
	Ушиб	10 (42%)	6 (46%)	13 (68%)*
	Гематомы	10 (42%)	6 (46%)	5 (26%)
Факторы вторичного повреждения	гипоксемия	10 (42%)	9 (69%)	16 (84%)**
	гипотензия	6 (25%)	7 (54%)*	13 (68%)**
	гипернатриемия	13 (54%)	10 (76%)	17 (90%)**
	гипергликемия	5 (21%)	8 (62%)**	13 (68%)**
	Вазоспазм	15 (63%)	10 (76%)	13 (68%)
	Гиперемия	5 (21%)	5 (38%)	9 (47%)

* - достоверность отличия между подгруппами при сравнении «А»–«Б» и «А»–«В» $p < 0,05$.

** - достоверность отличия между подгруппами при сравнении «А»–«Б» и «А»–«В» $p < 0,01$.

Как видно подгруппы исходно различались по количеству больных, большинство которых составили подгруппу «А» 43%. Подгруппы различались и по средней длительности мониторинга, получены достоверно большая длительность мониторинга в подгруппе «Б» и «В» по сравнению с «А».

При сравнении по степени утраты сознания в подгруппе «В» отмечено увеличение количества пострадавших с глубокой комой при поступлении (ШКГ 3-4 балла). А в подгруппе «А» достоверно больше пострадавших с умеренной комой (ШКГ 7-8 баллов).

Таким образом, можно утверждать, что пострадавшие с глубокой утратой сознания чаще имели развитие выраженной внутричерепной гипертезии и требовали более длительного проведения мониторинга ВЧД.

Данное утверждение согласуется с результатами исходов в подгруппах, где достоверные различия получены только в подгруппах «А» и «В». Так в подгруппе «А» при среднесуточном ВЧД 20-25 мм.рт.ст было больше благоприятных исходов, в то время как в подгруппе «В» (при среднесуточном ВЧД свыше 35 мм рт.ст.) 78% имели неблагоприятный исход, причем больше половины с летальным исходом. Подгруппе «Б»

достоверно отличалась от подгруппы «А» только большим количеством летальных больных.

Таким образом, с увеличением среднесуточного значения внутричерепного давления (ВЧГ) увеличивалось количество неблагоприятных исходов, включая и летальность.

При сравнении подгрупп по характеру морфологического субстрата повреждения (фактор первичного повреждения) по количеству ДАП и гематом отличий выявлено не было, однако в подгруппе «В» (ВЧД более 35 мм. рт.ст) чаще регистрировались ушибы мозговой ткани. Как правило, это были очаги ушиба-размозжения с выраженным геморрагическим компонентом.

Из факторов вторичного повреждения гипернатриемия, гипергликемия, гипоксемия, гипотензия достоверно чаще регистрировались в подгруппе «В». На наш взгляд, с одной стороны это могло носить ятрогенный характер, в связи с выраженной ВЧГ и большей агрессивностью проводимой терапии в данной подгруппе (использование катехоламинов, глюкокортикоидов, осмотических диуретиков). С другой стороны, соответствовать большей тяжести первичного повреждения в данной подгруппе с вовлечением базально-диэнцефальных и стволовых структур, выраженностью отека и дислокации мозга, развитием дисгемии в различных отделах головного мозга.

Сравниваемые подгруппы статистически не отличались по частоте развития вазоспазма и гиперемии, стоит лишь отметить, что данные нарушения мозгового кровотока регистрировались во всех подгруппах и сочетались с синдромом внутричерепной гипертензии.

Благодаря непрерывному мониторингу ВЧД нам удалось проследить динамику его величин в ходе острого периода ЧМТ и сопоставить эту динамику у пострадавших в выделенных группах. Динамика средних величин ВЧД в анализируемых группах, прослеженная на основе обработки данных микротрендов представлена графически на рисунках 3.1,

Сравниваемые подгруппы различались по средним величинам ВЧД, длительности мониторинга и по динамике внутричерепного давления.

Так в подгруппе «А» из 24 человек на 6-8 суток намечалась тенденция к нормализации внутричерепного давления. Максимальные пики ВЧД в этой подгруппе приходились на 2-3 сутки, что в 21% случаев совпадало с развитием гиперемии, при этом церебральный спазм чаще регистрировался в момент снижения ВЧД. В целом кривая средних величин ВЧД имела нисходящий характер. Как отмечалось выше, в данной подгруппе большая часть пострадавших (63%) имела благоприятный исход.

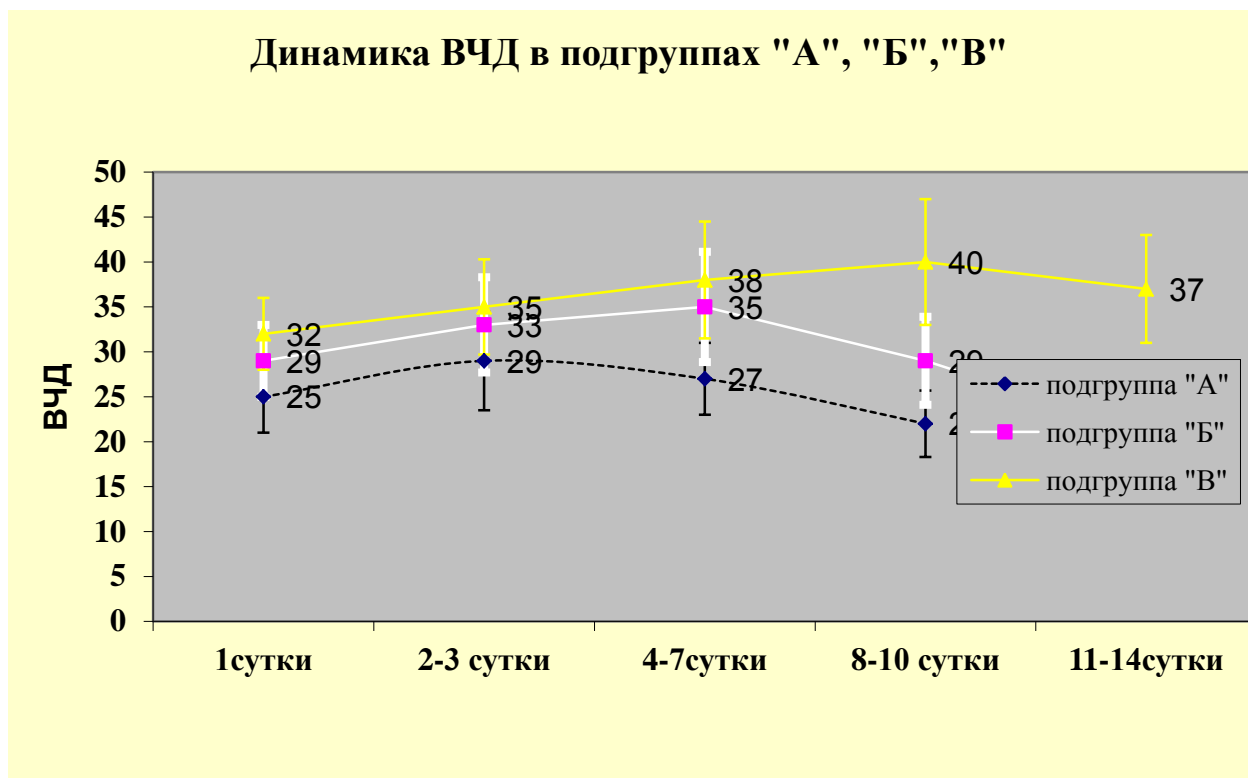


Рисунок 3.1. Динамика ВЧД в подгруппах «А», «Б» и «В» .

В подгруппе «Б» из 13 человек длительность мониторинга была достоверно продолжительнее, чем в «А» подгруппе. Нормализация значений ВЧД отмечалась лишь к 8 - 10 суткам. Максимальные значения ВЧД регистрировались с 4 по 7 сутки, что совпадало по времени с формированием различных типов нарушения церебральной гемодинамики: гиперемией (38%) и вазоспазмом (76%). В целом, кривая средних величин ВЧД, так же как и в подгруппе «А» имела нисходящий характер. По количеству благоприятных и неблагоприятных исходов подгруппа не отличалась от подгруппы «А». Однако количество летальных значительно возрастало по сравнению с подгруппой «А»(23%).

В подгруппе «В» из 19 человек мониторинг по времени значительно превышал подгруппы «А» и «Б». Максимальные значения ВЧД регистрировались с 4 по 10 сутки. Однако большой разброс значений ВЧД

сохранялся и на 11-14 сутки, причем с 8 суток, как правило, ВЧГ сочеталась с церебральным вазоспазмом.

В данной подгруппе пострадавших доля неблагоприятных исходов была самая высокая из подгрупп (78%), а летальность составила почти половину от всех пострадавших в данной подгруппе (48%).

3.3.1.2.1. Нарушения мозгового кровообращения.

Динамические изменения мозгового кровотока определяют клиническое течение черепно-мозговой травмы в остром периоде ЧМТ. В основе развития таких клинических феноменов, как церебральный вазоспазм и формирование на этом фоне посттравматической церебральной ишемии, церебральная гиперемия и внутричерепная гипертензия лежат сложные патофизиологические процессы, обусловленные изменениями церебрального кровотока в остром периоде при тяжелых травматических повреждениях головного мозга.

Данные изменения кровотока определяют нарастание тяжести состояния в остром периоде ЧМТ, отсроченные ухудшение неврологического статуса, неустойчивость гемодинамики, выраженные колебания внутричерепного давления, а так же исход травмы.

Результаты предварительных клинических исследований (Амчеславский В.Г., 2002) показали, что изменения церебрального кровотока, такие как церебральный вазоспазм наряду внутричерепной гипертензией являются значительным по своему влиянию на результаты лечения и исходы фактором вторичного повреждения мозга.

В связи с этим и соответственно задачам данного исследования мы уделили особое внимание анализу этого фактора ВПМ. С этой целью мы провели сравнительный анализ встречаемости выше описанных клинических феноменов (церебральный вазоспазм и гиперемия в обеих группах пострадавших). Полученные результаты представлены в таблице 3.9.

Таблица 3.9

Результаты сравнительного анализа частоты встречаемости эпизодов вазоспазма и гиперемии в 1 и 2 группах пострадавших.

Регистрируемый мозговой кровоток.	1 группа (ВЧГ) n=56		2 группа (ВЧГ) n=66	
	Кол-во	%	Кол-во	%
Вазоспазм	38**	68	23	35
Гиперемия	19*	34	12	18

* - достоверности отличия $p < 0,05$.

** - достоверности отличия $p < 0,01$.

Как видно из приведенных в таблице 3.9 результатов мониторинга мозгового кровотока, проведенного с помощью транскраниальной доплерографии (ТКД) были выявлены достоверные его отличия при сравнении между анализируемыми группами. В 1 группе у 68% пострадавших были выявлены доплерографические признаки развития церебрального вазоспазма. Тогда как во 2 группе пострадавших явления церебрального вазоспазма были зарегистрированы лишь у 35% пострадавших.

Так же в 1 группе чаще регистрировалась гиперемия (34%), чем во 2 группе (18%). Не смотря на то, что достоверность отличий по развитию

гиперемии высокая, мы осознавали, что у части пациентов в обеих группах гиперемия не могла быть своевременно выявлена из-за поздних сроков госпитализации. Поэтому различия между группами по гиперемии воспринимаются условно.

Тем не менее, можно заключить, что у пострадавших с 1 группы отмечается большая лабильность мозгового кровотока в остром периоде ЧМТ, что проявляется формированием как церебрального вазоспазма, так и церебральной гиперемии, так и большей частотой фазных изменений.

Что касается изменений кровотока во всей популяции пострадавших, то вазоспазма по нашим данным (в условиях специализированного стационара) встречался в 2 раза чаще, чем гиперемия, что на наш взгляд объясняется сроками госпитализации и доплерографического обследования пострадавших.

Поскольку нами проводилась непрерывная оценка параметров церебральной гемодинамики с использованием ТКД в течение всего острого периода ЧМТ, мы сумели провести сравнительную оценку этих показателей в различные сроки острого периода травмы в анализируемых группах.

Полученные результаты представлены на рисунке 3.2

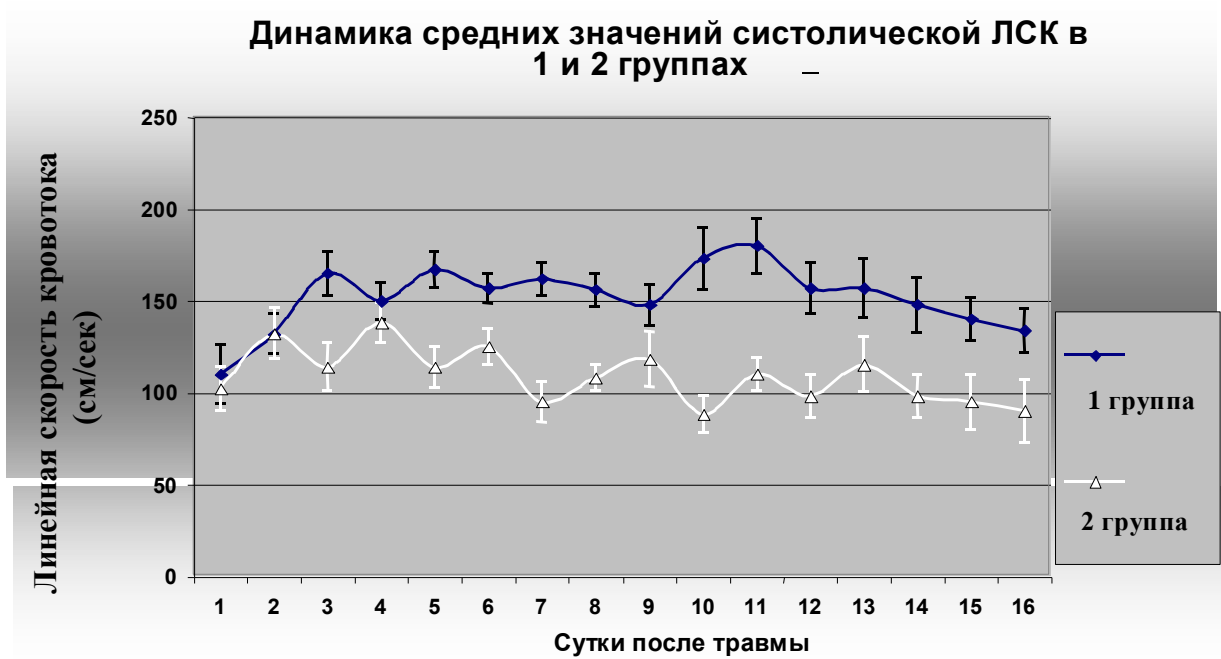


Рис 3.2. Динамика средних величин систолической ЛСК в СМА в анализируемых группах пострадавших.

Как видно из приведенного графика (рис. 3.3.) более высокие средние значения ЛСК были обнаружены в 1 группе. Это соответствует более высокой частоте выявления изменений церебрального кровотока по варианту вазоспазма и гиперемии (оба варианта характеризуются повышением ЛСК), Обращает на себя внимание то, что в 1 группе регистрировались 2-3 пика ЛСК, что соответствует периоду времени регистрации у них явлений гиперемии и церебрального вазоспазма. В это же время у этих пострадавших мы регистрировали внутричерепную гипертензию.

Во второй группе незначительные подъемы ЛСК мы регистрировали на коротком промежутке времени 2-5сутки с дальнейшей тенденцией к снижению величины ЛСК, причем данные изменения кровотока протекали на фоне внутричерепной нормотензии (группа без ВЧГ).

3.3.2. Экстракраниальные факторы вторичного повреждения мозга в остром периоде тяжелой ЧМТ и их влияние на исходы в анализируемых группах.

Артериальная гипоксия и артериальная гипотония традиционно относят к экстракраниальным факторам (ВПМ) вторичного повреждения головного мозга (Chesnut R. M. et al., 1993, Vassar M., 1993). Как и внутричерепная гипертензия, эти факторы существенно влияют на исход острого периода тяжелой ЧМТ и тесно коррелируют со шкалой исходов Глазго (Miller J.D. et. al., 1982, Marmarou A. et al., 1991). Ранее проведенными исследованиями было доказано их превалирующее неблагоприятное влияние на исходы в группе пострадавших, ведение которых не соответствовало стандартам оказания помощи в остром периоде травмы, в то время как при соблюдении этих стандартов влияние артериальной гипотензии и гипоксии на результаты лечения существенно уменьшалось (Амчславский В.Г., 2002). В наших исследованиях именно этим объясняется тот факт, что на первом месте по влиянию на исходы оказался фактор ВЧГ, поскольку пострадавшие обеих анализируемых групп велись в условиях соблюдения стандартов и рекомендаций по оказанию нейрохирургической и интенсивно-терапевтической помощи в остром периоде тяжелой ЧМТ.

Тем не менее, поскольку эпизоды артериальной гипотензии и гипоксемии являются характерными острому периоду травмы и критическим состоянием пострадавших с ЧМТ, мы фиксировали их возникновение и провели сравнительный анализ их частоты встречаемости в двух

исследуемых группах пострадавших. Результаты проведенного анализа представлены в таблице 3.10.

Таблица 3.10.

Результаты сравнительного анализа эпизодов гипотонии и гипоксии в 1 и 2 группах пострадавших.

Экстракраниальные факторы ВПМ	1 группа с ВЧГ n=56		2 группа без ВЧГ n=66	
	Кол-во	%	Кол-во	%
Артериальная гипотензия	26**	46	10	18
Артериальная гипоксемия	35**	63	17	26

- где ВПМ – вторичное повреждение мозга;

- ** - достоверность различия $p < 0,01$.

Как видно из таблицы число пострадавших с верифицированными эпизодами артериальной гипоксии и гипотонии достоверно отличалось в сравниваемых группах. Так в 1 группе регистрировали достоверно большее количество пострадавших с артериальной гипотонией и гипоксией. Это свидетельствует о выраженной нестабильности сердечно-сосудистой системы и газообмена у пострадавших 1 группы даже в условиях адекватного реанимационного пособия и интенсивной терапии.

Нарушение водно-электролитного обмена (гипо- и гипернатриемия) часто регистрируется в остром периоде ЧМТ и является фактором вторичного повреждения мозга.

Среди исследуемой популяции пострадавших с ЧМТ (122 пострадавших) в остром периоде не было зафиксировано гипонатриемии.

Регистрируемый уровень натрия в сыворотке крови в разных группах представлен в таблице 3.11.

Таблица 3.11

Уровень натрия в сравниваемых группах.

Уровень натрия в сыворотке крови	1 группа (ВЧГ) n=56		2 группа (без ВЧГ) n=66	
	Количество	%	Количество	%
135-145 ммоль/л	16	29	40**	61
145-155 ммоль/л	12	21	18	27
Более 155 ммоль/л	28**	50	8	12

- - ** - достоверность различия $p < 0,01$.
- Как следует из представленной таблицы, в 1 группе большинство пострадавших (до 71%), имели гипернатриемию причем выраженную гипернатриемию (свыше 155 ммоль/л) имели 50% пострадавших, что достоверно превышает количество пострадавших с гипернатриемией во 2 группе ($p < 0,01$).
- Во 2 группе (без ВЧГ) более половины пострадавших (61%) имела исходный нормальный уровень натрия крови.
- По нашим наблюдениям умеренная гипернатриемия (145-155 ммоль/л) встречалась в почти равном соотношении (по 21% и 27% в обеих группах и регистрировалась в первые 3-5 суток с момента поступления в ИНХ и, как правило, в 65% случаев была обратимой, в 15% случаев – оставалась в течение 7 – 10 суток и 20% случаев – прогредиентно нарастала.

- Ранее проведенные исследования (Амчеславский В.Г., 2002) позволяют утверждать, что причиной умеренной обратимой гипернатриемии, является как исходная гиповолемиа пострадавших с тяжелой ЧМТ, так и активное использование осмотических диуретиков на этапах госпитализации (первичные медицинские учреждения, догоспитальный этап и т.д.).
- Влияние регистрируемых электролитных нарушений на исход лечения ЧМТ представлены в таблице 3.12.

▪ Таблица 3.12

- Зависимость исходов от состояния водно-электролитного обмена.

Уровень натрия в сыворотке крови	Исходы по шкале ком Глазго			
	1 группа (ВЧГ) n=56		2 группа (без ВЧГ) n=66	
	I-II балла	III-V балла	I-II балла	III-V балла
135-145 ммоль/л	13(23%)*	3(5%)	34(52%)**	6(9%)
145-155 ммоль/л	8(14%)	4(7%)	11(16%)	7(11%)
Более 155 ммоль/л	3(5%)	25(45%)**	0(0%)	8(12%)**
Всего	24(42%)	32(58%)	45(68%)	21(32%)

- .

*- соответствует значениям $p < 0,05$ при сравнении в каждой из групп;

** - соответствует значениям $p < 0,01$ при сравнении в каждой из групп;

Из представленной таблицы следует, что в 1 группе при неблагоприятных исходах выраженная гипернатриемия (натрий более 155

ммоль/л) регистрировалась у 45% пострадавших, то время как при благоприятных исходах выраженная гипернатриемия регистрировалась лишь у 5% пострадавших ($p < 0,05$).

При сравнении между группами количество пострадавших с выраженной гипернатриемией и неблагоприятными исходами в 1 группе (45%) значительно превышало ($\chi^2=16,24$, $p=0,001$) аналогичных пострадавших в во 2 группе (12%).

Во 2 группе было больше пострадавших ($\chi^2=10,25$, $p=0,0011$) с благоприятным исход и нормальным уровнем натрия (52%), в то время как в 1 группе число этих пострадавших составляло меньше четверти (23%).

Результат проведенного анализа показали, что гипернатриемия достоверно чаще регистрируется в 1 группе пострадавших и что в обеих группах с увеличением уровня натрия в крови растет количество неблагоприятных исходов.

В остром периоде черепно-мозговой травмы наряду с выраженными нарушениями водно-электролитного обмена регистрировали нарушение углеводного обмена в виде колебания уровня глюкозы крови от умеренной гипергликемии (до 11 ммоль/л) до выраженной гипергликемии (свыше 11 ммоль/л).

Среди пациентов с повышенным уровнем глюкозы не было пациентов с диабетом 1 типа, у одного пострадавшего регистрировалось ожирение и диабет 2 типа.

На наш взгляд высокий уровень глюкозы в крови мог быть обусловлен в первую очередь характером первичного повреждения, так как у большинства пострадавших имелось повреждение базально-диэнцефальных структур (кол-во), регистрировалась внутричерепная гипертензия, дислокационный процесс.

Во – вторых, при ретроспективном анализе выписных документов с указанным перечнем использованных медикаментозных средств, чаще всего регистрировали факт использования следующего перечня медикаментов:

- глюкокортикоиды (преднизолон, дексазон);
- адреномиметики (адреналин, допамин, мезатон), которые являясь контринсулярными могут приводить к гипергликемии.

В - третьих, на этапах эвакуации и в местах первичной госпитализации (согласно данным выписных и сопроводительных документов) продолжается системное использование глюкозосодержащих растворов, что в условиях стресс - реакции организма и нарушении утилизации глюкозы так же может способствовать гипергликемии.

Мы провели анализ нарушений углеводного обмена в сравниваемых группах.

Регистрируемые нарушения углеводного обмена представлены в таблице 3.13

Таблица.3.13.

Уровень глюкозы в остром периоде ЧМТ в сравниваемых группах.

Уровень глюкозы в сыворотке крови	1 группа (ВЧГ) n=56		2 группа (без ВЧГ) n=66	
	Количество	%	Количество	%
5,5 – 7,7 ммоль/л	30	54	49*	74
7,7 - 11 ммоль/л	14	25	12	18
Более 11 ммоль/л	12*	21	5	8

*- соответствует значениям $p < 0,05$ при сравнении в каждой из групп;

Из представленной таблицы видно, что в 1 группе чаще регистрировались эпизоды гипергликемии, причем достоверно было больше пострадавших в подгруппе с выраженной гипергликемией (глюкоза крови более 11 ммоль/л). Во 2 группе большинство пострадавших (74%) имели исходно нормальный уровень глюкозы крови ($p < 0,05$).

- Влияние регистрируемых нарушений углеводного обмена на исход ЧМТ представлено в таблице 3.14

▪ Таблица 3.14.

Зависимость исхода травмы от выраженности нарушения углеводного обмена.

• Уровень глюкозы в сыворотке крови	Исходы по шкале ком Глазго			
	1 группа (ВЧГ) n=56		2 группа (без ВЧГ) n=66	
	I-II балла	III-V балла	I-II балла	III-V балла
5,5 – 7,7 ммоль/л	19(34%)	11(20%)	38(58%)*	11(16%)
7,7 - 11 ммоль/л	4(7%)	10(18%)	7(10%)	5(8%)
Более 11 ммоль/л	1(1%)	11(20%)**	0(0%)	5(8%)*
• Всего	24(42%)	32(58%)	45(68%)	21(32%)

*- соответствует значениям $p < 0,05$ при сравнении в каждой из групп;

** - соответствует значениям $p < 0,01$ при сравнении в каждой из групп;

Из представленной таблицы следует, что в 1 группе уровень гликемии не влиял на количество неблагоприятных исходов (при всех уровнях глюкозы он составил 18-20%).

Следует отметить, что в 1 группе при выраженной гипергликемии (более 11 ммоль/л) количество неблагоприятных исходов было достоверно больше, чем во 2 группе ($\chi^2=3,87$, $p=0,049$).

Во второй группе при нормальных значениях глюкозы количество благоприятных исходов было достоверно больше, чем в 1 группе ($\chi^2=6,81$, $p=0,009$).

Не смотря на то, что увеличение уровня гипергликемии (в отличии от гипернатриемии) не приводила к росту неблагоприятных исходов, для обеих групп было закономерно снижение количества благоприятных исходов по мере нарастания гипергликемии.

Гипергликемия, так же как и гипернатриемия вносит свой вклад в формирование гиперосмолярного синдрома. Важность последнего состоит в том, что гиперосмолярность плазмы (осмолярность выше 320 мосмоль/л) приводит к нарушению гематоэнцефалического барьера и ограничивает возможности выбора средств интенсивной терапии, а именно использование осмотических диуретиков.

Так как на сегодняшний день осмотические диуретики (маннитол) остаются наиболее эффективным средством снижающим внутричерепную гипертензию (Israel R.S et al., 1988; Schwartz M.L et al., 1984; Smith H.P. et al, 1986), то в условиях противопоказаний к их применению (гипернатриемия и гиперосмолярный синдром) сохраняет актуальность использования гипервентиляции и вентрикулярного дренирования.

В наших исследованиях вентрикулярное дренирование не использовалось рутинно, в виду отсроченных сроков поступления в ИНХ и технических трудностей выполнения вентрикулостомии на фоне выраженного отека мозга и сдавленных желудочках. В данных условиях гипервентиляция является одним из основных эффективных методов борьбы с внутричерепной гипертензией.

ГЛАВА 4. Методы интенсивной терапии в остром периоде тяжелой ЧМТ, сравнительная оценка их эффективности в анализируемых группах пострадавших.

4.1. Сравнительная оценка интенсивности проводимого лечения в анализируемых группах пострадавших.

Мероприятия, направленные на устранения повреждающего головной мозг воздействия интракраниальных и экстракраниальных факторов ВПМ являлись самыми важными элементами интенсивной терапии. С учетом ведущего значения по влиянию на состояние пострадавших и результаты лечения в группах такого интракраниального фактора ВПМ каковым является синдром внутричерепной гипертензии (ВЧГ) проводимые мероприятия включали в себя: использование миорелаксантов и седативных средств, преимущественно короткого и ультракороткого действия (пропофол, дормикум, реланиум); мероприятия по улучшения венозного оттока из головного мозга (возвышенное положение головного конца кровати, отказ от использования высоких значений ПДКВ – положительного давления конца выдоха, устранение торока – абдоминального градиента давления – нормализация функции кишечника, борьба с парезом кишечника, стимуляция перистальтики); проведение контролируемой гипервентиляции под непрерывным мониторингом показателей газового состава крови, EtCO_2 , а так же SvjO_2 (не допуская снижения мене 50%); применение осмотических диуретиков с поддержание нормоволемии и контролем натрия, калия и осмолярности плазмы; поддержание нормотермии с

использование нейроплегии (опиаты, нейролептики), нестероидных противовоспалительных средств и физического охлаждения (система «Tropic-Cool»).

С учетом многофакторности воздействия проводимой интенсивной терапии безусловно затруднена ее последующая сравнительная оценка между группами. Для правомочности такого сравнительного анализа мы применили унифицированную Шкалу интенсивности проводимой терапии (ШИТ) подробно описанную в Главе 2. Применение этой шкалы позволило оценивать объем проводимого интенсивного лечения в баллах и применить количественные методы для сравнительного анализа проводимого лечения.

Сравнение подгрупп по ШИТ приведено на рисунке 4.1

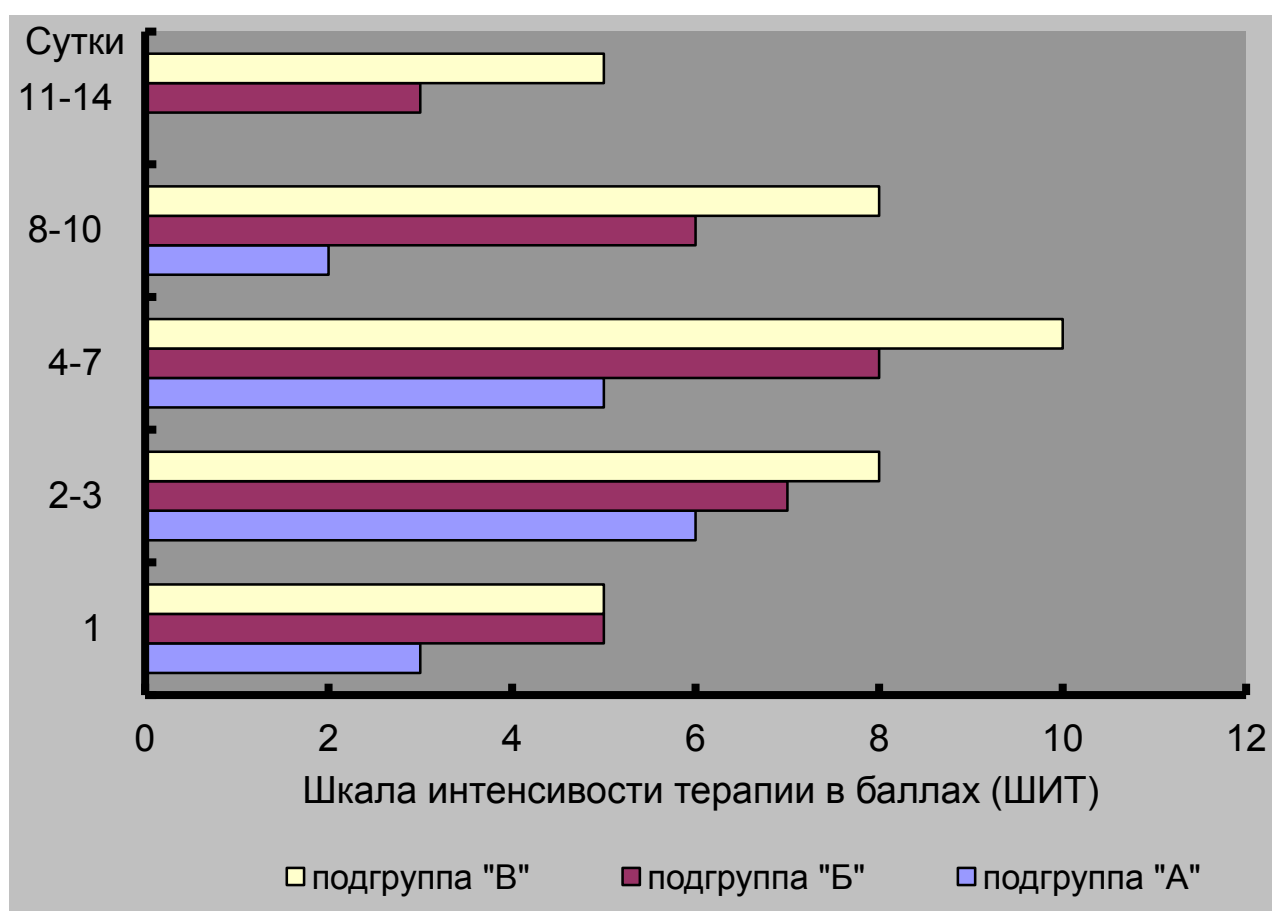


Рисунок 4.1 Сравнение подгрупп по шкале интенсивности терапии.

Как видно из рисунка 4.1., объем интенсивной терапии, используемый в разных подгруппах (использование гипнотиков, наркотиков, миорелаксантов, гипервентиляции, осмотических диуретиков) значительно отличался в разные сроки в каждой из подгрупп, что соответствует срокам максимальных значений ВЧД в каждой из подгрупп.

Так в подгруппе «А» объем интенсивной терапии был максимальным на 2-3 сутки и среднее значение не превышало больше 6 баллов. К 8 суткам в этой подгруппе происходило закономерное снижение объема интенсивной терапии.

В подгруппах «Б» и «В» объем интенсивной терапии был максимальным на 4-7 и 8-10 сутки и далее снижался к 11-14 суткам. Однако объем проводимых мероприятий в подгруппе «В» всегда превосходил подгруппа «Б» вплоть до последнего дня мониторинга.

4.2. Роль гипервентиляционного теста и гипервентиляционной терапии в комплексе борьбы с синдромом внутричерепной гипертензии.

На сегодняшний день определены общие показания и противопоказания к применению гипервентиляции в остром периоде тяжелой ЧМТ (Guidelines 1995,2000). Профилактическая гипервентиляция не рекомендована при ведении ЧМТ. Безопасной считается тактика кратковременной гипервентиляции от 15 – до 30 мин

(N. Lassen, R. Palvolgyi, 1968; J. Cruz et al. 1993; Chesnut et al., 1997; В.Г. Амчеславский, 2002) гипервентиляции, либо более длительная гипервентиляция, когда этот метод «агрессивной» интенсивной терапии является методом выбора при неэффективности других методов борьбы с ВЧГ и (рефрактерная ВЧГ) (D. Marion et al., 1995; De Deyne et al., 1998). Гипервентиляцию используют до момента нормализации ВЧД и выполняют под контролем югулярной оксиметрии, так называемая «концепция допустимой гипервентиляции» (Cruz J. 1993, 1995, 1998). Сущность данной методики заключена в недопущении десатурации крови в луковиче яремной вены менее 50% и повышения артериовенозной разницы по кислороду более 9мл/дл, что бы исключить развитие ишемического поражения головного мозга. Среди клиницистов данная методика получила распространение, как «ICP – target” protocol (Robertson C.S. et .al., 1999).

В связи с этим актуальным является вопрос изучения возможности, допустимости и эффективности применения метода гипервентиляции как диагностического и лечебного воздействия в условиях ВЧГ и патофизиологических изменений мозгового кровообращения в остром периоде тяжелой ЧМТ.

Возможность и эффективность использования гипервентиляции при различных нарушениях мозгового кровотока мы изучили в выделенной группе пострадавших с тяжелой ЧМТ и сопутствующим травматическим субарахноидальным кровоизлиянием. Именно у пострадавших с травматическими САК, как было показано ранее, помимо синдрома ВЧГ,

наиболее часто выявляли изменения мозгового кровообращения. Лабильность мозгового кровотока в виде наличия его фазных изменений: гиперемия мозга в ранние сроки после травмы, развитие церебрального вазоспазма, чередование с периодами нормализации мозгового кровообращения обусловила необходимость проведения данного специального исследования.

Если использование гипервентиляционного метода борьбы с ВЧГ на фоне гиперемии мозга считается многими авторами обоснованным (Chan et al., 1993; R. Chesnut et al., 1997; Cruz J. 1993, 1995, 1998), то допустимость использования этого метода на фоне развившегося вазоспазма остается спорной и малоизученной.

С этой целью мы обследовали с использованием специального протокола (см. Главу 2, раздел 2.3.3.1) 17 пациентов с тяжелой ЧМТ.

У каждого больного при различном варианте кровотока было проведено по 2 исследования. Каждое исследование выполнено в условиях расширенного многопараметрического мониторинга: инвазивное измерение ВЧД, инвазивное измерение артериального давления, измерение церебрального перфузионного давления, проведение югулярной оксиметрии, измерение EtCO₂, а так же доплерографическое исследование с проведение компрессионного теста (оценка ауторегуляторного ответа).

В каждую фазу кровотока было проведено:

34 исследований при «нормокровотоке», 34 исследования при «гиперемии», 26 исследований при «вазоспазме». Всего произведено 94 исследования.

Каждое исследование включало два этапа 1 этап – нормовентиляция и 2 этап – гипервентиляция (суммарно было выполнено 188 этапов у 17 пострадавших).

Все исследования были проведены в остром периоде ЧМТ, начиная с момента поступления в стационар. Длительность клинического исследования в среднем составила $12 \pm 3,5$ дней.

У всех обследованных пациентов были выявлены различные варианты изменений мозгового кровообращения. Всего нами было выделено три таких варианта измененного кровотока, которые условно получили названия: «нормокровоток», «вазоспазм» и «гиперемия». Все варианты были верифицированы данными доплерографических исследований и функциональных проб, проведенных в условиях нормакапнии. Протокол исследования, критерии отбора в исследование пациентов и этапы исследования, наряду с используемыми методами подробно описаны в Главе 2, раздел 2.3.3.1.

Контролем достижения заданных условий исследования на каждом его этапе была величина P_aCO_2 , получаемая непрерывно с помощью капнографического метода, описанного ранее и достигаемая с помощью управляемой жесткой ИВЛ. Результаты капнографии приводятся в таблице 4.1.

Таблица 4.1.

Величины P_aCO_2 ($M \pm \sigma$), достигаемые на этапах исследования при различных вариантах изменений церебральной гемодинамики

Состояние мозгового кровотока	P_aCO_2 – 1 этап (мм рт. ст.)	P_aCO_2 – 2 этап (мм рт. ст.)
«Нормокровоток»	36,3 \pm 3,3	26,3 \pm 3,6*
«Гиперемия»	35,3 \pm 2,2	27,3 \pm 3,2*
«Вазоспазм»	36,7 \pm 3,6	27,2 \pm 2,9*

- где n – число пациентов с данным вариантом изменения мозгового кровообращения; * - соответствует достоверности различий при сравнении величины P_aCO_2 , достигаемой на втором и первом этапах исследования, равной $P < 0,05$; 1 этап – нормовентиляция, в течение часа с достижением «фоновых» значений P_aCO_2 ; 2 этап – гипервентиляция, с достижением гипокапнии.

Как видно из таблицы 4.1 не было выявлено достоверных отличий в величинах P_aCO_2 , достигаемых на втором этапе исследования при различных вариантах мозгового кровообращения, что было обусловлено жестким контролем данного этапа исследования. В то же время, получено достоверное отличие величин P_aCO_2 , достигаемых при гипервентиляционном режиме ИВЛ (2 этап исследования) от «фоновых» величин (1 этап исследования) при всех вариантах изменения мозгового кровотока. Это свидетельствует о соблюдении условий клинического исследования, заложенных в проспективный протокол.

Из таблицы также очевидно, что у всех 17 пациентов (100% наблюдений) за период исследования были отмечены изменения мозгового

кровотока, которые верифицировали как «гиперемия», тогда как вариант изменений мозгового кровообращения, характеризуемый как церебральный вазоспазм был выявлен лишь у 13 пострадавших (76%).

Результаты многопараметрического мониторинга, включавшего непрерывное измерение внутричерепного давления, инвазивное измерение артериального давления, оценку оксигенации мозга с помощью югулярной венозной оксиметрии с расчетом артериовенозной разницы ($AVPO_2$) и коэффициента экстракции кислорода (K_{EO_2}), на каждом этапе исследования, протоколировались одновременно с измерением линейной скорости кровотока в среднемозговых артериях и проведением каротидно-компрессионного теста с расчетом коэффициента овершута (KO), характеризующего состояние ауторегуляции мозгового кровообращения в условиях нормовентиляционного режима ИВЛ (1 этап исследования) и после проведения гипервентиляционного теста (2 этап исследования) в течение 30 минут приведены в таблицах 4.2 и 4.3 соответственно.

В таблице 4.2 приведены результаты многопараметрического мониторинга у пациентов с различными вариантами изменения мозгового кровообращения в условиях нормовентиляционного режима ИВЛ. Обращает на себя внимание то, что в анализируемой группе больных повышенные цифры ВЧД были выявлены лишь при варианте изменения мозгового кровотока - «гиперемия». Выявленное отличие носило достоверный характер ($p < 0,05$) в сравнении с величинами ВЧД при вариантах «нормокровоток» и «вазоспазм». То, что величина ЦПД, при всех вариантах изменения

мозгового кровотока оставалась в пределах нормальных значений, являлось, по нашему мнению, следствием ее вычисления как разницы между средним АД и ВЧД, и результатом проводимой интенсивной терапии.

Полученные результаты позволили утверждать о большей частоте развития ВЧГ при варианте изменения мозгового кровотока – «гиперемия». В то же время, прогностически менее благоприятным является сочетание таких факторов как церебральный вазоспазм и ВЧГ, что определяет необходимость дальнейших исследований.

Таблица 4.2.

Данные мониторинга ($M \pm \sigma$) при различных вариантах мозгового кровообращения в условиях нормовентиляции.

Параметры	Нормокровоток	Гиперемия	Вазоспазм
ВЧД (мм рт.ст.)	13,5 ± 9,6	24,7 ± 10,9*	17,3 ± 7,9
ЦПД (мм рт.ст.)	73,8 ± 15,3	72,3 ± 11,8	71 ± 10,6
ЛСК (см/сек)	62,5 ± 13,6	126,8 ± 18,2*	139,8 ± 16,4*
КО	1,29 ± 0,06	1,18 ± 0,10*	1,12 ± 0,11*
SvjO ₂ (%)	65,6 ± 4,9	72,8 ± 5,6*	65,6 ± 10,4
ABPO ₂ (яр)(мл/дл)	6,5 ± 0,9	5,1 ± 1,1*	6,5 ± 1,9
КЭО ₂ (%)	34,5 ± 4,8	27,2 ± 8,2*	34,3 ± 6,8

* - достоверность отличия от параметров при «нормокровотоке» ($p < 0,05$);

$M \pm \sigma$ - средняя величина ± стандартное отклонение;
 где ВЧД – средняя величина внутричерепного давления;
 ЦПД – величина церебрального перфузионного давления;
 ЛСК – средняя линейная скорость кровотока в среднемозговой артерии;
 КО – коэффициент овершута;
 SvjO₂ – насыщение кислородом оттекающей от мозга венозной крови;
 ABPO₂ (яр.) – артерио-югулярная (венозная) разница по кислороду; КЭО₂ – коэффициент экстракции кислорода.

В проведенном нами исследовании вариант изменения мозгового кровотока - «гиперемия» регистрировался практически у всех больных на 2 – 4 сутки с момента травмы и лишь в одном наблюдении на 5 сутки. Тогда как церебральный «вазоспазм» выявляли, начиная с 5 по 9 сутки (в двух наблюдениях на 10 и 12 сутки).

Как при варианте «гиперемия», так и при варианте «вазоспазм» регистрировали высокие значения ЛСК в СМА. При варианте «гиперемия» средняя величина средней ЛСК составила $126,8 \pm 18,2$ см/сек, а при варианте «вазоспазм» - $139,8 \pm 16,4$ см/сек, что значительно превосходит средние значения ЛСК при нормокровотоке ($p < 0,05$).

При вариантах «гиперемия» и «вазоспазм» проведение каротидно-компрессионного теста всегда определяло нарушение ауторегуляторного резерва. Этому соответствовали низкие значения коэффициента «овершут» (КО), который при варианте «гиперемия» и «вазоспазм» был снижен по сравнению с «нормокровотоком» (отличия носили достоверный характер - $p < 0,05$).

Кислородное обеспечение мозга в условиях нормовентиляции при варианте «гиперемия» достоверно отличалось от вариантов «нормокровотоков» и «вазоспазм» и характеризовалось более низким потреблением кислорода. Этому соответствовали высокие значения $SvjO_2 = 72,8 \pm 5,6\%$ и низкие значения артериовенозной разницы по кислороду $5,1 \pm 1,1$ мл/дл, при этом коэффициент экстракции кислорода был достоверно снижен $27,2 \pm 8,2\%$.

Кислородное обеспечение мозга по данным SvjO₂, АВРjO₂, КЭО₂, в условиях проведения нормовентиляции, при вариантах «нормокровоток» и «вазоспазм» не имели достоверных отличий.

На фоне гипервентиляции при всех вариантах кровотока происходили однонаправленные изменения показателей кислородного обеспечения мозга в виде снижения значения SvjO₂, увеличения АВРjO₂ и увеличения КЭО₂, в то же время, эти изменения носили принципиально отличный качественный характер. Изменения регистрируемых показателей при проведении гипервентиляционного теста представлены в таблице 4.3.

Таблица 4.3.

Данные мониторинга при различных вариантах мозгового кровообращения в условиях гипервентиляции.

Параметры	Нормокровоток	Гиперемия	Вазоспазм
ВЧД (мм рт.ст.)	9,5 ± 7,7	15,5 ± 9,3*	10,1 ± 8,1*
ЦПД (мм рт.ст.)	78,5 ± 19,6	74,7 ± 10,8	63 ± 8,7*
ЛСК (см/сек)	49 ± 14,2*	111,6 ± 21,1*	125,2 ± 28,3
КО	1,37 ± 0,10*	1,26 ± 0,10*	1,22 ± 0,12*
SvjO ₂ (%)	61,6 ± 6,1	65,2 ± 8,7*	57,7 ± 7,3*
АВРО ₂ (яр)(мл/дл)	7,2 ± 1,6	6,7 ± 1,5*	8,5 ± 0,9*
КЭО ₂ (%)	38,3 ± 8,8	35 ± 8,1*	39,2 ± 3,9*

* - достоверность отличий от параметров при нормовентиляции (см. таблицу 4.2 (p < 0,05)).

- M±σ - средняя величина ± стандартное отклонение

Так гипервентиляция, проводимая при варианте «нормокровоток», изменяла указанные показатели в пределах нормальных физиологически границ:

снижение значения $SvjO_2$, увеличение $ABPjO_2$, увеличение $KЭO_2$ не были статистически достоверны, что позволяло говорить лишь об общей тенденции в изменении показателей кислородного обеспечения мозга. Одновременно происходили достоверные изменения показателей, характеризующих церебральный кровоток: снижение ЛСК, увеличение КО по сравнению с исходными величинами, полученными в условиях нормовентиляции. Достоверных изменений величины ЦПД и ВЧД при варианте «нормокровоток» в условиях гипервентиляции, в сравнении с нормовентиляционным этапом не происходило, но общей тенденцией было снижение ВЧД и повышение ЦПД на фоне гипервентиляции. Это позволяло расценивать влияние гипервентиляции на эти показатели как положительное.

При варианте «гиперемия», гипервентиляция способствовала нормализации показателей кислородного обеспечения мозга: снижение $SvjO_2$, повышение $ABPjO_2$, увеличение $KЭO_2$. Так же регистрировали снижение ЛСК, нормализацию КО и снижение ВЧД.

Гипервентиляция при варианте «вазоспазм» приводила к достоверным изменениям показателей кислородного обеспечения мозга, приближая их к характерным для «ишемического порога»: снижение $SvjO_2$ до $57,7 \pm 7,3$ и повышение $KЭO_2$ до $39,2 \pm 3,9$. При этом снижение ЛСК не было достоверным, но регистрировалось достоверное увеличение КО, что было расценено, как повышение тонуса дистального отдела сосудистого сегмента на уровне артериол в ответ на гипокапнию.

Как и при варианте «гиперемия» при данном варианте изменения мозгового кровотока мы получили достоверное снижение ВЧД в ответ на гипервентиляцию. Но, при этом, отмечали не возрастание, а снижение величины ЦПД, что в сочетании с данными церебральной оксиметрии свидетельствовало о возрастании риска ишемического повреждения головного мозга.

Таким образом, полученные результаты подтвердили данные литературы по поводу фазности изменения мозгового кровотока в остром периоде ЧМТ (Jaggi J. L., 1990; Martin N. A., 1997). У всех 17 пациентов регистрировали такие варианты изменений как «нормокровоток» и «гиперемия», а у 13 пациентов отмечали развитие вазоспазма различной степени выраженности и длительности.

Динамика изменений мозгового кровотока от момента травмы и поступления в стационар представлена на рис. 4.2

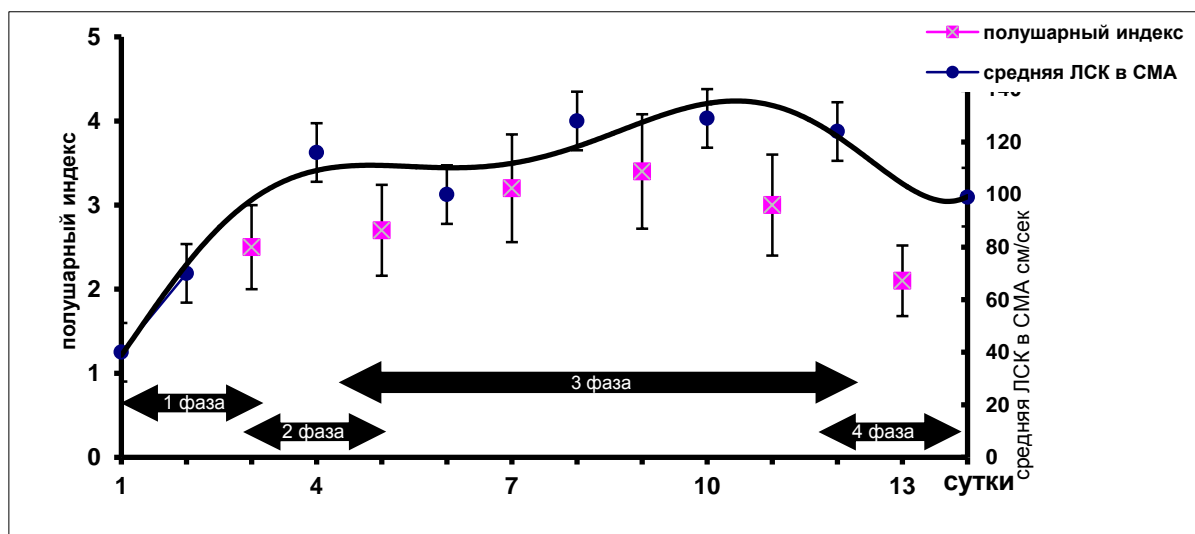


Рис.4.2 Динамика изменений мозгового кровотока в остром периоде ЧМТ.

1 фаза – «нормокровоток», 2 фаза – «гиперемия», 3 фаза – «вазоспазм», 4 фаза нормализация кровотока.

Дифференцировка различных фаз мозгового кровотока в динамике острого периода ЧМТ важна в связи с необходимостью выработки показаний для проводимой интенсивной и, прежде всего, респираторной терапии. Изменения ауторегуляторного резерва мозгового кровотока были неоднозначны при различных вариантах мозгового кровообращения.

Среди исследованных 17 пострадавших вариант «нормокровоток» регистрировали в первые трое суток после ЧМТ. В проведенном исследовании мы не регистрировали эпизодов снижения мозгового кровотока, что соответствовало бы данным литературы. На наш взгляд это объясняется минимальным количеством наблюдений выполненных в первые 24 часа после травмы.

Вариант «нормокровоток» характеризовался нормальными значениями ЛСК, сохранной ауторегуляцией мозговых сосудов, нормальными показателями кислородного обеспечения головного мозга, ВЧД и ЦПД.

Это допускало возможность проведения гипервентиляции при повышении внутричерепного давления, а так же с профилактической целью при различных манипуляциях и диагностических исследованиях, сопряженных с риском повышения ВЧД (диагностической фибробронхоскопией, санацией трахеи, изменение положения тела, трахеотомией, переинтубацией, в ходе транспортировки и т.д.) без риска развития ишемических повреждений головного мозга.

Гипервентиляция, проводимая при этом варианте мозгового кровотока, достоверно оказывала влияние на ЛСК и КО. Мы выявили достоверное

снижение значения ЛСК, увеличение КО по сравнению с исходно регистрируемыми величинами при нормовентиляционном режиме ИВЛ.

Отмеченная динамика показателей свидетельствует о сохранности CO_2 – регуляции резистивных сосудов и улучшении их дилататорной ауторегуляторной реакции на фоне проведения гипервентиляции.

Вариант «гиперемия» регистрировали на 2 – 4 сутки с момента травмы. Он характеризовался снижением тонуса резистивных сосудов головного мозга и нарушением их ауторегуляторной способности. Повышение линейной скорости кровотока при этом носило диффузный характер, высокие значения ЛСК регистрировались как в среднемозговых, так и во внутренних сонных артериях. Высокие значения кровотока не соответствовали метаболическим потребностям поврежденного мозга, что определялось высокими цифрами насыщения кислородом оттекающей от мозга венозной крови, снижением ABPO_2 и KЭO_2 .

Гипервентиляция, у этих больных, приводила к положительным изменениям регистрируемых параметров. Это достоверно проявлялось снижением ЛСК, нормализацией КО и снижением ВЧД. Достоверно снижалась величина SvjO_2 с нормализацией этого показателя, повышалась ABPO_2 , увеличивался KЭO_2 . Регистрируемые изменения показателей были отмечены на фоне сниженной, но сохранной CO_2 – реактивности церебральных сосудов (реактивность составляла 2,1% значения ЛСК при изменении PaCO_2 на 1 мм рт ст.). Все это подтверждало обоснованность гипервентиляции при «гиперемии» и повышенном ВЧД.

Вариант «вазоспазм» регистрировали с 5 по 12 сутки и характеризовался высокими значениями ЛСК, полушарным индексом выше 3 и грубым нарушением ауторегуляции.

Гипервентиляция при вазоспазме вызывала достоверное снижение ВЧД, но одновременно, также достоверно, снижалась и величина ЦПД. И хотя при этом не изменения ЛСК не имели достоверных отличий, тем не менее, динамика этих показателей свидетельствовала о выраженном нарушении CO_2 - реактивности мозговых сосудов. Гипервентиляция при «вазоспазме» приводила к достоверному увеличению КО. Притом, что не происходило нарастания степени выраженности внутричерепной гипертензии, это является косвенным свидетельством повышенного тонуса резистивных сосудов мозга. Достоверное снижение SvjO_2 и повышенные значения ABPO_2 и KЭO_2 , свидетельствовало о развитии гипоксии мозговой ткани. В тоже время, гипервентиляция при вазоспазме приводила к достоверному снижению внутричерепного давления и восстановлению ауторегуляторного резерва (КО), что, даже на фоне грубого нарушения CO_2 – реактивности церебральных сосудов, может свидетельствовать о допустимости использования данной методики ИВЛ, но в условиях строго многопараметрического церебрального мониторинга. К сожалению, небольшое количество наблюдений не позволило выявить закономерности влияния различных видов церебрального кровотока на исход травмы.

Клинический пример №1.

Больная Г., 1942 г.р., история болезни 1423/01. Поступила в ИНХ на 4 сутки после черепно-мозговой травмы переводом из ГКБ г. Пущино. Из анамнеза установлено, что травму получила при ДТП (в момент лобового столкновения находилась рядом с водителем). Утрата сознания на месте происшествия.

При поступлении в первичный стационар состояние тяжелое, КОМА 2, артериальная гипотония 70/30 мм рт ст., неадекватное дыхание, назальная ликворея. Выполнена интубация трахеи, санационная бронхоскопия, продленная ИВЛ, стабилизация гемодинамики на фоне вазопрессоров и коллоидных растворов.

При обследовании выявлены признаки латеральной дислокации по данным М-ЭХО. В динамике нарастание неврологической симптоматики (анизокария, децеребрация). Больной выполнена краниотомия с удалением субдуральной гематомы 30 мм³ правой теменно-височной области.

Диагноз при поступлении: Тяжелая черепно-мозговая травма: ушиб головного мозга. Состояние после резекционной трепанации правой лобно-теменной области и удаления острой субдуральной гематомы. Назальная ликворея. Травматическое субарахноидальное кровоизлияние.

При госпитализации в ИНХ

Состояние остается тяжелым, КОМА2 (5 баллов по ШКГ). Признаки назальной ликвореи. В соматическом статусе гипертермия до 38-39С°, гипернатриемия до 153 ммоль/л, парез ЖКТ. Гемодинамика поддерживается вазопрессорами. Признаки аспирационной пневмонии.

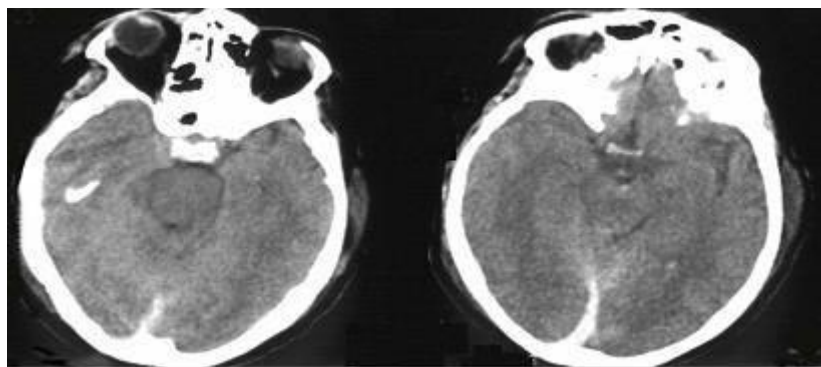


Рис 4.3 КТ головного мозга пациентки Г. и/б 1423/01: дефект свода черепа в правой лобно-теменной области, участки вдавления внутренней пластинки. Выраженный отек мозгового вещества, больше в правом полушарии с умеренным сдавлением правого бокового желудочка и незначительной дислокации прозрачной перегородки, охватывающая цистерна компремирована. Межполушарная гематома в задней трети.

При неврологическом осмотре выявляется грубый орально-стволовой синдром, пирамидный тетрациклон. Парциальная децеребрация.

Нормализация ВЧД на 10 сутки, стабилизация артериального давления на 12 сутки, регресс гнойно-воспалительных проявлений (разрешение пневмонии, нормализация температуры и др.) на 20 сутки.

Выход из комы на 22 сутки – элементы сознания (приоткрывание глаз на оклик, попытка фиксации взора).

С 25-26 сутки выполнение простых инструкций.

Перевод в клиническое отделение на 40 сутки.

Оценка исхода по ШИГ через 6 месяцев - 3 балла (грубая инвалидизация).

С учетом тяжести состояния, наличия отека головного мозга в остром периоде ЧМТ больному проводился мониторинг АД, ВЧД, ЦПД, EtCO₂, SvjO₂.

На представленном часовом тренде регистрируется неустойчивая гемодинамика (колебания АД от 170 до 110 мм рт ст.), внутричерепная гипертензия (от 30 до 40 мм рт ст.).

При доплерографии получены данные за гиперемию: высокие значения ЛСК (средняя скорость 110 см/сек) в СМА, полушарный коэффициент 2,6.

По данным каротидно-компрессионного теста - грубое нарушение ауторегуляции (коэффициент «овершут» 0,9-1,0

Это же подтверждено на тренде Рис.4.4.

фрагмент (1): при резком подъеме артериального давления регистрируется пассивное повышение внутричерепного давления (кривая ВЧД повторяет кривую артериального давления).

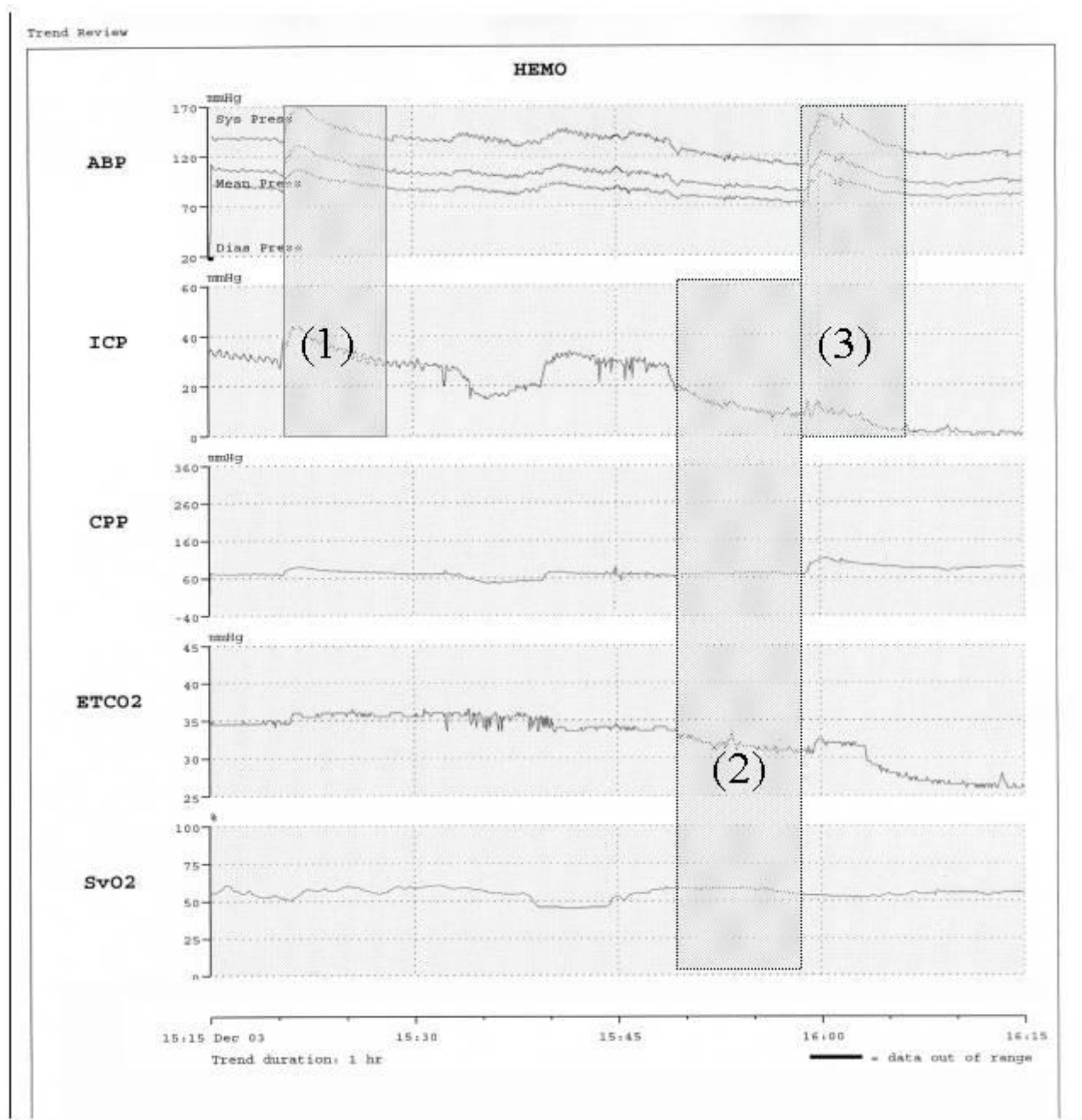


Рисунок 4.4 влияние гипервентиляции на внутричерепную гипертензию и ауторегуляцию (показатели мониторинга пациентки Г. и/б 1423).

При проведении гипервентиляции мы регистрировали

- фрагмент (2): эффективное снижение ВЧД (36 до 16 мм рт.ст.) на фоне нормальных значений церебрального перфузионного давления и нормальных значений югулярной оксиметрии (60-65%);
- фрагмент (3): при подъеме артериального давления отсутствие подъема ВЧД, что соответствовало нормализации ауторегуляции при

каротидно-компрессионном тесте (коэффициент «овершут» вырос до 1,29).

Данный пример подтверждает доступность гипервентиляции, как эффективного метода купирования ВЧГ, безопасность его в условиях многокомпонентного мониторингования (сохранность ЦПД, нормальные значения SvO_2), а так же церебропротективное действие в виде нормализации ауторегуляторного ответа мозговых сосудов.

Клинический пример № 2

Больной В...1947 г.р. история болезни № 264\02. Анамнез: травма от 24.01.02. ДТП – находился рядом с водителем, утрата сознания на месте происшествия, расстройства дыхания, судороги.

Госпитализирован в медицинское учреждение через 1 час с момента травмы. В первичном стационаре выполнена интубация трахеи, проводилась ИВЛ. Эпизоды снижения АД до 80/40 мм рт ст. Тяжесть состояния оценивается, как КОМА-2 (ШКГ-5-6 баллов).

Диагноз при поступлении: Открытая ЧМТ, ушиб головного мозга тяжелой степени. Вдавленный перелом правой височно-теменной области. Выполнена ПХО ран головы, краниоэктомия с удалением вдавленных костных фрагментов. Удаление субдуральной гематомы 60см³ правой лобной височной области.

Госпитализация в ИНХ через сутки: состояние тяжелое, тахикардия до 150 уд в минуту, неустойчивость АД 60\40-170\80. Стабилизация гемодинамика на фоне введения вазопрессоров и кардиотоников. Неврологически: Кома 2. Горметония. Орально-стволовая симптоматика: узкие зрачки, фиксированный взгляд, симптом Мажанди, отсутствие фотореакции. Резко сниженные корнеальные рефлексы, оромандибулярная активность. Кашлевой рефлекс снижен, но сохранен. Гипернатриемия 153ммоль/л, мочевины 17 ммоль\л (гиперосмолярный синдром).

Подъемы ВЧД на фоне нестабильности гемодинамики.

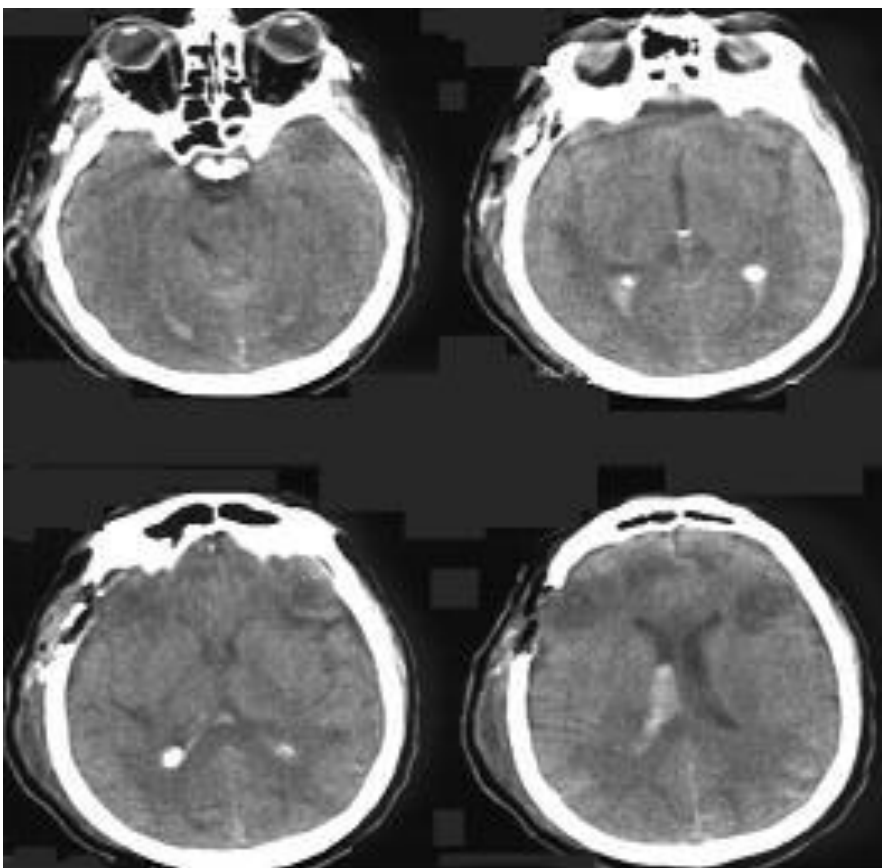


Рисунок 4.5 КТ головного мозга пострадавшего В. и/б 264\02: очаги пониженной плотности в лобных долях с обеих сторон, внутрижелудочковое кровоизлияние, больше справа, охватывающая цистерна компремирована. Трепанационное отверстие в правой лобно-височной области.

Регресс гнойно-воспалительных проявлений на 27 сутки

Длительность комы 20 суток, выход на вегетативное состояние. Длительность ИВЛ/ВИВЛ 45 суток. На 53 сутки переведен в отделение нейротравматологии. Состояние оценивается как вегетативное. Исход через 3 месяца по ШИГ 4 балла.

На 4-5 сутки с момента травмы у больного регистрируется развитие гиперемии, которая сопровождается устойчивой внутричерепной гипертензией.

Цель данного клинического наблюдения демонстрация эффективности гипервентиляции на фоне гиперемии и внутричерепной гипертензии, безопасность данного метода в условиях многокомпонентного мониторинга

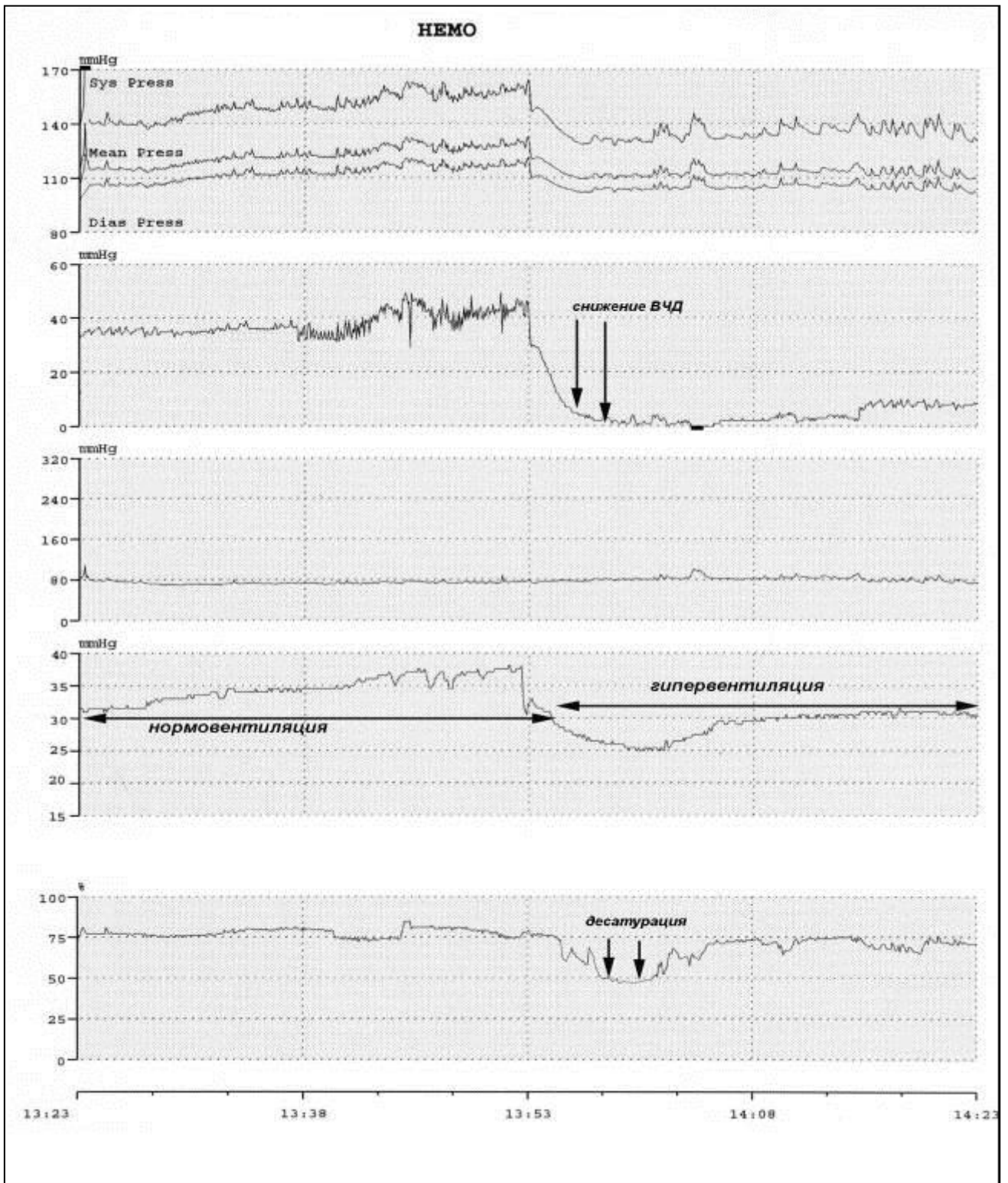


Рисунок 4.6: Гипервентиляция на фоне гиперемии и внутричерепной гипертензии (часовой тренд).

В условиях многокомпонентного мониторинга у данного больного выявлена внутричерепная гипертензия, которая регистрировалась на фоне гиперемии. В условиях нормовентиляционного режима ИВЛ (EtCO₂ 32 – 37 мм рт ст.) у больного отмечена нестабильность показателей гемодинамики АД систолическое от 140 до 160 мм рт ст; внутричерепная гипертензия от 35 до 45 мм рт ст.

Проведение гипервентиляционного маневра со снижением EtCO₂ до 25 мм рт ст. позволило быстро купировать внутричерепную гипертензию, однако по данным югулярной оксиметрии данный маневр сопровождался эпизодом десатурации (снижение SvjO₂ до 48 -50%).

После пересмотра параметров вентиляции (повышения EtCO₂ до 30 мм рт ст.) удалось нормализовать показатели насыщения крови в луковиче яремной вены, при этом сохраняя нормальные значения внутричерепного давления (ВЧД 5-8 мм рт ст.) и церебрального перфузионного давления (ЦПД 78 –82 мм рт ст.).

Данный пример так же наглядно демонстрирует эффективность и безопасность гипервентиляции в условиях многокомпонентного мониторинга.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Тяжелая черепно-мозговая травма, являясь важной медицинской и социальной проблемой, все больше привлекает внимание нейрохирургов и нейрореаниматологов. Это обусловлено значительным возрастанием ее удельного веса в структуре нейрохирургической патологии. Сложность патогенетических механизмов травматической болезни мозга обусловлена как локальным повреждением церебральных структур, так присоединением вторичных интра- и экстракраниальных осложнений

Наиболее значимыми факторами вторичного повреждения мозга у обследованных нами пострадавших с тяжелой ЧМТ были: синдром внутричерепной гипертензии (ВЧГ), артериальная гипоксия и гипотония, гипернатриемия, гипергликемия.

Согласно полученным результатам исследования синдром ВЧГ развивался (в 46% наблюдений) среди всех 122 пострадавших с тяжелой ЧМТ.

При разделении пострадавших на группы по фактору наличия или отсутствия ВЧГ установлено, что в 1 группе (с ВЧГ) достоверно больше пострадавших с неблагоприятным исходом 57% (глубокая инвалидизация, вегетативное состояние и смерть), а во 2 группе (без ВЧГ) больше пострадавших с благоприятным исходом 68% (хорошее восстановление и умеренная инвалидизация). Результаты сравнительного анализа двух групп

подтверждают роль внутричерепной гипертензии в развитии неблагоприятных исходов.

При дальнейшем сравнительном анализе групп было установлено, что синдром ВЧГ чаще встречается среди пострадавших с исходным более глубоким угнетением сознания (3-4 и 5-6 баллов по ШКГ), открытом характере ЧМТ и наличии ушибов-размозжения мозговой ткани. При открытой ЧМТ внутричерепная гипертензия достоверно чаще регистрировалась при сочетании переломов свода и основания черепа.

При отдельном анализе структуры летальных больных установлено, что среди больных с летальным исходом 1 группы так же лидировала открытая ЧМТ с сочетанием перелома костей свода и основания черепа и наличием очагов ушиба-размозжения. Во 2 группе структура летальных больных имела одинаковое распределение по характеру первичного повреждения (ДАП, ушибы, гематомы по 33%) и характеру ЧМТ: открытая и закрытая ЧМТ по 50%.

Не смотря на то, что структура летальных больных в группах отличалась только по количеству пострадавших с ушибом головного мозга, первичная нейрохирургическое вмешательство достоверно чаще проводилось в 1 группе, что может отчасти объясняться характером первичного повреждения.

Нами была установлена достоверное отличие по срокам и структуре летальных исходов. Так в 1 группе основная летальность соответствовала

первым 12 суткам и основной причиной явились отек и дислокация головного мозга, во 2 группе основная летальность регистрировалась после 12 суток и в структуре летальности лидировали гнойно-воспалительные осложнения.

При сравнительном анализе факторов вторичного повреждения установлено, что в 1 группе чаще регистрировались развитие вазоспазма 68% и гиперемии 34%, в то время как во 2 группе только 35% и 18% пострадавших. При сравнении средних величин ЛСК, так же отмечено преобладание средних значений в 1 группе.

Эти данные позволили заключить, что для группы с внутричерепной гипертензией была характерна лабильность мозгового кровотока, как с формированием гиперемии, так и вазоспазма.

В 1 группе так же установлено частое развитие гипотонии 46% и гипоксемии 63%, в то время как во 2 группе только 18 и 26%. Эти же факторы вторичного повреждения являлись ведущим среди пострадавших с летальным исходом в 1 группе 83% и 75%, во 2 группе 66 и 66% соответственно. Данные показатели свидетельствуют о высоком прогностическом значении данных факторов и непосредственном их влиянии на развитие неблагоприятных исходов.

Гипернатриемия достоверно чаще регистрировалась в 1 группе пострадавших, причем выраженную гипернатриемию (свыше 155 ммоль/л)

имели 50% из группы с ВЧГ. Установлено, что в обеих группах с увеличением гипернатриемии наблюдался рост неблагоприятных исходов.

Установлено, что в 1 группе при выраженной гипергликемии (более 11 ммоль/л) количество неблагоприятных исходов было достоверно больше, чем во 2 группе. Во 2 группе при нормальных значениях глюкозы количество благоприятных исходов было достоверно больше, чем в 1 группе. Несмотря на то, что увеличение уровня гипергликемии (в отличие от гипернатриемии) не приводила к росту неблагоприятных исходов, для обеих групп было закономерно снижение количества благоприятных исходов по мере нарастания гипергликемии.

При анализе пострадавших с летальным исходом гипернатриемия и гипергликемия чаще регистрировалась в 1 группе (75% и 66%), чем во 2 группе (16% и 16%). Данное наблюдение мы связываем с преобладанием среди пострадавших первой группы грубых повреждений костей черепа (открытой и проникающей травмы, сочетание повреждений свода и основания черепа, грубыми дислокационными нарушениями с вовлечением базально-диэнцефальных образований).

Таким образом, проведенный анализ установил, что в 1 группе в структуре летальности лидировали отек и дислокация головного мозга (75%), в то время как во 2 группе основной причиной летальных исходов были различные гнойно-воспалительные осложнения (83%).

Для оценки влияния величины ВЧД на исход, а так же выявления связей с факторами первичного и вторичного поражения мозга мы разделили 1 группу на три подгруппы в зависимости от величины среднесуточного значения ВЧД (25-30, 30-35, свыше 30 мм рт.ст.). Было установлено, что пострадавшие с глубокой утратой сознания чаще имели развитие выраженной ВЧГ и требовали длительного мониторинга ВЧД. С увеличением среднесуточного значения ВЧД увеличивалось количество неблагоприятных исходов.

При сравнении подгрупп по характеру морфологического субстрата повреждения (фактор первичного повреждения) по количеству ДАП и гематом отличий выявлено не было, однако в подгруппе с ВЧД более 35 мм. рт.ст. чаще регистрировались ушибы мозговой ткани. Как правило, это были очаги ушиба-размозжения с выраженным геморрагическим компонентом.

В этой же подгруппе установлено достоверно частое развитие факторов вторичного повреждения: гипернатриемии, гипергликемии, гипоксемии и гипотензии. С одной стороны это могло носить ятрогенный характер, в связи с выраженной ВЧГ и большей агрессивностью проводимой терапии в данной подгруппе (использование катехоламинов, глюкокортикоидов, осмотических диуретиков). С другой стороны, соответствовать большей тяжести первичного повреждения в данной подгруппе с вовлечением базально-диэнцефальных и стволовых структур, выраженностью отека и дислокации мозга, развитием дисгемии в различных отделах головного мозга.

Сравниваемые подгруппы статистически не отличались по частоте развития вазоспазма и гиперемии, стоит лишь отметить, что данные нарушения мозгового кровотока регистрировались во всех подгруппах и сочетались с синдромом внутричерепной гипертензии.

Интенсивная терапия при синдроме внутричерепной гипертензии (ВЧГ) у пострадавших в остром периоде тяжелой ЧМТ традиционно остается приоритетной проблемой для клинических исследований. Арсенал средств интенсивной терапии ВЧГ многообразен и включает, наружное вентрикулярное дренирование ликвора, изменение положения головного конца кровати пациента (до угла в 30-45°), седатация и миорелаксация, борьба с судорогами и гипертермией, применение осмотических диуретиков, управление параметрами системной гемодинамики, гипервентиляция и др. С учетом многофакторности воздействия проводимой интенсивной терапией безусловно затруднена последующая сравнительная оценка ее интенсивности между группами. Для правомочности такого сравнительного анализа мы применили Шкалу интенсивности проводимой терапии подробно описанную в Главе 2. Применение этой шкалы позволило оценивать объем проводимого интенсивного лечения в баллах и применить количественные методы для сравнительного анализа проводимого лечения.

В результате проведенного анализа, как и следовало ожидать, интенсивность многокомпонентной терапии (использование гипнотиков, миорелаксантов, гипервентиляции, осмотических диуретиков и др.) уменьшалась по мере увеличения периода времени после травмы. В то же

время, объем проводимых интенсивно-терапевтических мероприятий, оцениваемых в баллах по ШИТ, значительно отличался при сравнении между подгруппами на конкретных отрезках времени.

Так, в подгруппе пострадавших со среднесуточным ВЧД 25-30 мм рт.ст. интенсивность терапии в баллах по ШИТ увеличивалась в динамике острого периода ЧМТ, достигая максимальных значений с 2 по 3 сутки после травмы. Именно в этот промежуток времени чаще регистрировали развитие гиперемии. К 8 суткам интенсивность терапии снижалась, что совпадало с нормализацией ВЧД, прекращением мониторинга и у части больных началом формирования вазоспазма.

В группе пострадавших со среднесуточным ВЧД 30-35 мм рт.ст. интенсивность терапии в баллах по ШИТ имела максимальные средние величины в промежутке с 4 по 7 сутки, далее объем оказываемой помощи закономерно уменьшался к 10 суткам. Наиболее насыщенная и продолжительная интенсивная терапия проводилась в подгруппе со среднесуточным ВЧД свыше 35 мм рт.ст. начиная с 4 по 14 сутки. В этих двух подгруппах внутричерепная гипертензия регистрировалась на фоне различных нарушений церебральной гемодинамики, у 17 пациентов с продолжительной внутричерепной гипертензией мы регистрировали последовательное развитие гиперемии в ранние сроки и вазоспазма в последующем, что потребовало проведения расширенного мониторинга системных и церебральных функций.

Следует обратить внимание на то, что в подгруппах пострадавших с выраженной ВЧГ арсенал средств интенсивной терапии в большинстве случаев был существенно ограничен. В остром периоде тяжелой ЧМТ наружное вентрикулярное дренирование, как правило, было невозможным из-за небольших компремированных желудочков мозга на фоне травматического отека головного мозга., гиперосмолярно-гипернатриемические нарушения не позволяли использовать в необходимом объеме осмотические диуретики (маннитол).

В сложившейся клинической ситуации одним из возможных компонентов управления внутричерепными объемными соотношениями являлась гипервентиляционная респираторная терапия. Точкой приложения для гипервентиляционной терапии в остром периоде ЧМТ является CO_2 – реактивность церебральных сосудов. По данным Oertel M. et al. (2002) CO_2 -реактивность мозговых сосудов в первые 2 недели после травмы менее подвержена нарушениям, чем метаболическая реактивность сосудов и ауторегуляция.

Это делает актуальным для изучения вопросы использования гипервентиляционного режима ИВЛ с целью регуляции мозгового кровотока и внутричерепного давления (ВЧД) у пострадавших с тяжелой ЧМТ в указанный интервал времени острого периода ЧМТ.

Данные, полученные нами в ходе проведенного клинического исследования свидетельствуют о том, что гипервентиляция на фоне увеличения мозгового кровотока по типу гиперемии мозга приводила к

статистически достоверному снижению линейной скорости кровотока (ЛСК) с $126,8 \pm 18,2$ до $111,6 \pm 21,1$ см/сек с нормализацией коэффициента «овершут» с $1,18 \pm 0,10$ до $1,26 \pm 0,10$ и снижению ВЧД с $24,7 \pm 10,9$ до $15,5 \pm 9,3$ мм рт ст. Одновременно гипервентиляция статистически достоверно способствовала нормализации показателей кислородного обеспечения мозга: снижение $SvjO_2$ с $72,8 \pm 5,6$ до $65,2 \pm 8,7$ %, повышение $ABPjO_2$ с $5,1 \pm 1,1$ до $6,7 \pm 1,5$ мл/дл, увеличение $KЭO_2$ с $27,2 \pm 8,2$ до $35 \pm 8,1$ %. Все это подтверждало обоснованность и адекватность применения гипервентиляционного режима ИВЛ при варианте изменения мозгового кровотока по типу гиперемии и повышенном ВЧД.

Проведении гипервентиляции при варианте изменения мозгового кровотока по типу вазоспазм также приводило к статистически достоверным изменениям показателей кислородного обеспечения мозга, но при этом они приближались к значениям характерным для так называемого «ишемического порога», что существенно повышало риск развития вторичного ишемического повреждения головного мозга. Мы регистрировали снижение $SvjO_2$ с $65,6 \pm 10,4$ до $57,7 \pm 7,3$ %, повышение $ABPjO_2$ с $6,5 \pm 1,9$ до $8,5 \pm 0,9$ мл/дл, увеличение $KЭO_2$ с $34,3 \pm 6,8$ до $39,2 \pm 3,9$. Так же мы регистрировали снижение ВЧД с $17,3 \pm 7,9$ до $10,1 \pm 8,1$ мм рт. ст. Но, при этом, отмечали не возрастание, а снижение величины ЦПД, что в сочетании с данными церебральной оксиметрии свидетельствовало о возрастании риска ишемического повреждения головного мозга.

Таким образом, проведенное исследование позволяет заключить о важности выделения группы пострадавших с ВЧГ, как прогностически наиболее неблагоприятной и тяжелой категории пострадавших в остром периоде ЧМТ. Тяжесть состояния этих пострадавших обусловлена как характером первичных травматических повреждений головного мозга, так и, в первую очередь, большей частотой развития вторичных повреждающих мозг экстра- и интракраниальных факторов. В условиях сочетанного действия вторичных повреждающих факторов, особенно таких, как внутричерепная гипертензия и церебральный вазоспазм актуальным является расширение показаний для проведения многопараметрического мониторинга, обязательным компонентом которого должны быть измерение ВЧД, югулярная венозная оксиметрия, транскраниальная доплерография. Тем более актуальным это является с позиций применения такого агрессивного метода интенсивной терапии, каковым является гипервентиляционный режим ИВЛ. Этот метод является единственным альтернативным в арсенале средств борьбы с синдромом ВЧГ, когда ограничено применение осмодиуретиков на фоне гипертоническо-гипернатриемического синдрома.

Результаты проведенного исследования позволяют утверждать правомерность и безопасность проведения гипервентиляции при сочетании изменения мозгового кровотока по варианту гиперемии мозга и наличия синдрома внутричерепной гипертензии. Применение гипервентиляционной респираторной терапии оказалось возможным при сочетании синдрома внутричерепной гипертензии и изменений мозгового кровотока по варианту

церебрального вазоспазма. Но обязательным условием использования такого метода интенсивной терапии является непрерывный мониторинг церебральных функций (измерение линейной скорости кровотока методом транскраниальной доплерографии, оценка данных югулярной венозной оксиметрии, инвазивного измерения внутричерепного давления). Такой алгоритм диагностических и интенсивно терапевтических мероприятий позволял минимизировать высокий риск вторичных ишемических повреждений головного мозга у этих пострадавших даже на фоне грубого нарушения CO_2 – реактивности церебральных сосудов, а полученные результаты могут свидетельствовать о допустимости использования метода гипервентиляционной ИВЛ в остром периоде тяжелой ЧМТ.

ВЫВОДЫ:

1. Внутричерепная гипертензия является прогностическим фактором острого периода тяжелой ЧМТ. Установлено достоверное увеличение числа неблагоприятных исходов, включая летальные, при развитии внутричерепной гипертензии у пострадавших с тяжелой ЧМТ.
2. Среди пострадавших с внутричерепной гипертензией отмечается выраженная лабильность мозгового кровотока, что проявляется формированием как церебрального вазоспазма, так и церебральной гиперемии.
3. В условиях ограниченного выбора терапии (при невозможности использовать наружное вентрикулярное дренирование и применение осмотических диуретиков) гипервентиляционная терапия является эффективным методом выбора для борьбы с синдромом внутричерепной гипертензии.
4. Наиболее эффективно и безопасно для пострадавших является применение гипервентиляции для борьбы с ВЧГ у пострадавших с гиперемией мозга. Установлено, что в этих условиях гипервентиляция приводит в соответствие мозговой кровотока кислородным потребностям мозговой ткани и улучшает ауторегуляторный резерв сосудов мозга.
5. Использование гипервентиляции для борьбы с ВЧГ при вазоспазме, приводит к временному снижению ВЧД, но одновременно вызывает изменения мозгового кровотока не соответствующие кислородным

потребностям мозга, снижение ЦПД, что повышает риск ишемического повреждения мозговой ткани.

6. Использование гипервентиляции при сочетании синдромов ВЧГ и церебрального вазоспазма определяется строгими показаниями и требует проведения многопараметрического мониторинга церебральных и системных функций, в обязательном порядке включающего югулярную оксиметрию, транскраниальную доплерографию и измерение внутричерепного давления.

- **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ:**

1. При наличии внутричерепной гипертензии и развитии гиперосмолярного синдрома (осмолярность плазмы более 320 мосмоль/л) гипервентиляция должна рассматриваться, как один из альтернативных методов снижения внутричерепного давления.

2. Обеспечение безопасности гипервентиляции осуществляется одновременным использованием югулярной церебральной оксиметрии. Снижении сатурации крови в луковице внутренней яремной вены ниже 50% и увеличении артериовенозной разницы по кислороду более 9 мл/дл – является показанием для прекращения гипервентиляции и рассмотрения возможности применения альтернативного протокола ведения с использованием индуцированной гипертензии и гиперволемии (CPP-target protocol).

3. При развитии ВЧГ на фоне церебрального вазоспазма обязательно использование многокомпонентного мониторинга, включающего кроме инвазивного измерения ВЧД, доплерографию и югулярную оксиметрию.

4. При развитии ВЧГ на фоне гиперемии патогенетически обосновано использование следующей последовательности интенсивной терапии: гипервентиляция, барбитураты или пропофол, осмотические диуретики, индуцированная гипертензия и гиперволемия (CPP-target protocol). При развитии ВЧГ на фоне вазоспазма: гиперволемия и гипертензия (CPP-target protocol), осмотические диуретики, гипервентиляция, барбитураты или пропофол.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Амчеславский В.Г. Интенсивная терапия вторичных повреждений головного мозга в остром периоде черепно-мозговой травмы: Автореф. дис....д-ра мед. наук. – Москва, 2002. – 57 с.
2. Амчеславский В.Г., Мадорский С.В., Тома Г.И., Молдоташова А.К., Сафин А.М. // Коновалов А.Н., Лихтерман Л.Б., Потапов А.А. Клиническое руководство по черепно-мозговой травме. – М.: Антидор, 2001. – Т.2. – С.211 – 229.
3. Аругтюнов А.И., Байрон М.А., Майорова Н.А. Строение и функция стабилизирующих конструкций мозговых артерий в свете патогенеза спазма артерий после разрыва аневризм (2-ое сообщение)// Вопр. Нейрохирургии. – 1973. - №3. – С.3-10.
4. Воробьев Ю.В. Энергетический обмен головного мозга у нейрохирургических больных: Автореф. дис....канд. мед. наук. – М., 1972. – 15 с.
5. Барон М.А., Майорова Н.А. Функциональная стереоморфология мозговых оболочек. – М: Медицина, 1982. – 351 с.
6. Гайтур Э.И. Вторичные механизмы повреждения головного мозга при черепно-мозговой травме: Дис....д-ра. мед. наук. – Москва, 1999. – 229 с.
7. Глазман Л.Ю. Регионарный и полушарный кровоток у больных с тяжелой ЧМТ // Автореф. дис....канд. мед. наук. – М., 1988. – 23с.
8. Зильбер А.П. Дыхательная недостаточность. – М: Медицина, 1989. – 512 с.
9. Зильбер А.П. Клиническая физиология в анестезиологии и реаниматологии. – М: 1984. –479 с.
- 10.Кассиль В.Л., Лескин Г.С., Выжигина М.А. Респираторная поддержка. - М: Медицина, 1997. – 318 с.
- 11.Качков И.А., Потапов А.А., Амчеславский В.Г., Филимонов Б.А. Регионарная нейротравматологическая служба: критический анализ и

- современные подходы к лечению черепно-мозговой травмы в остром периоде // Острые сдавления мозга / Материалы городского семинара. Том 121. М.: НИИ скорой помощи им. Н.В.Склифосовского, 1998. - С.34-43.
12. Крылов В.В., Гусев С.А., Титова Г.П., Гусев А.С. Сосудистый спазм при субарахноидальном кровоизлиянии. – М: Макцентр – 2000.-191с.
13. Лихтерман Л.Б., Непомнящий В.П., Ярцев В.В. Эпидемиология острой ЧМТ. Результаты зондажных исследований // Социально-экономические и психологические проблемы в травматологии и ортопедии. Ред. В.В. Азолов. – Горький, - 1989. – С. 95 – 101.
14. Лубнин А.Ю., Мошкин А.В. Катетеризация внутренней яремной вены для оценки церебрального метаболизма: правая или левая сторона// Анест. и реан. –1996. -.№ 2. – 50-52.
15. Молдоташова А.К. Церебральная оксиметрия у нейрохирургических больных в критических состояниях: Автореф. дис....канд. мед. наук. – Москва,2001. – 22 с.
16. Маневич А.З., Салалыкин В.И. Нейроанестезиология. М. Медицина. - 1977.
17. Молчанов И.В. Интенсивная терапия больных с повреждениями головного мозга // Шестой Всероссийский съезд анестезиологов и реаниматологов. -Москва, 1998.-С.256.
18. Непомнящий В.П., Ярцев В.В. эпидемиология ЧМТ// Справочник Нейротравматология. – М., - 1994. – С.221-223.
19. Потапов А.А., Лихтерман Л.Б., Зельман В.Л., Корниенко В.Н., Кравчук А.Д. Доказательная нейротравматология. – Москва: Внешторгиздат, 2003. –715с.
20. Потапов А.А. Патогенез и дифференцированное лечение очаговых и диффузных повреждений головного мозга: Дис. ...докт. мед. наук. – М., 1989. – 354 с.

- 21.Потапов А.А., Гайтур Э.И., Мухамеджанов Х.Ж. Тяжелая черепно-мозговая травма, сопровождающаяся гипоксией и гипотензией у взрослых и детей // Неотложная хирургия детского возраста. – М.: Медицина, 1996. – 160 с.
- 22.Потапов А.А., Амчславский В.Г., Гайтур Э.И. Основные принципы интенсивной терапии тяжелой черепно - мозговой травмы // Российский журнал анестез. и интенс.тер.-1999.- №1.- С. 71 - 74.
- 23.Промыслов М.Ш. Обмен веществ в мозге и его регуляция при черепно-мозговой травме. – М. Медицина, 1984. – 84 с.
- 24.Салалыкин В.И., Воробьев Ю.А., Мулдаев М.А. Кислотно - щелочное равновесие крови и ликвора у нейрохирургических больных // Первый Всесоюзный съезд нейрохирургов. - Москва, 1971. - С. 261.
- 25.Салалыкин В.И., Арутюнов А.И. Гипоксия головного мозга: клиника и лечение. – М.: Медицина, 1978. – 296 с.
- 26.Сарибемян А.С. Тактика хирургического лечения тяжелой черепно-мозговой травмы и нетравматических внутричерепных кровоизлияний в аспекте динамики внутричерепной гипертензии: Дис. ...докт. Мед. наук. – М., 1992. – 322 с.
- 27.Сидоренко В.И. Клиническое и прогностическое значение внутричерепной гипертензии в раннем послеоперационном периоде у больных, перенесших тяжелую черепно-мозговую травму // Автореф. дис. канд. С.-Пб.1994.
- 28.Царенко С.В. Интенсивная терапия при внутричерепных кровоизлияниях: Дис....д-ра мед. наук. – М., 2000. – 247с.
- 29.Ярцев В.В., Непомнящий В.П., Акшулаков С.К. Основные эпидемиологические показатели острой ЧМТ среди городских жителей// Журн. Вопр. Нейрохир. – 1995. - № 1. – С. 37-40.
- 30.Шаталов В.Т., Картавенко В.И., Сарибемян А.С., Шарифуллин Ф.А. Оценка эффективности интенсивной терапии при тяжелой сочетанной

- черепно-мозговой травме // Второй съезд нейрохирургов Российской Федерации. -Нижний Новгород, 1998. - С.59.
- 31.Шахнович А.Р. Шахнович Ю.А. Диагностика нарушений мозгового кровообращения. Транскраниальная доплерография. М. 1996.
- 32.Шахнович В.А. Нарушение венозного кровообращения головного мозга по данным транскраниальной доплерографии // Ультразвуковая доплеровская диагностика сосудистых заболеваний / Под ред. Никитина Ю.М. и Труханова А.И. - М. Видар. - 1998.- С. 249 - 260.
- 33.Шурыгин И.А. Мониторинг дыхания. – СПб.: Невский диалект; М: Бином, 2000. – 300 с.
- 34.Aaslid R. Transcranial Doppler Sonography.Springer-Verlag Wien, New-York, 1986. – 176p.
- 35.Aaslid R., Huber P., Nornes H. Evaluation of cerebrovascular spasm with transcranial Doppler ultrasound// J.Neurosurg. – 1984. - Vol.60. – P.32-36.
- 36.Albrecht R.F., Miletich D.J., Ruttle M.: Cerebral effects of extended hyperventilation in unanesthetized goats// Stroke. – 1987. – Vol.18. – P.649-655.
- 37.Alexander S.C., Smith T.C., Strobel G. et .al.: Cerebral carbohydrate metabolism of man during respiratory and metabolic alkalosis// J. Appl. Physiol. – 1968. – Vol.24. – P.66-72.
- 38.Alexander S.C., Wollman H., Cohen P.J.: Cerebrovascular response to P_{aCO_2} during halothane anesthesia in man// J. Appl. Physiol. – 1964. – Vol.19. – P.561-565.
- 39.Archer D.P., Labrecque P., Tyler J.L. et. al.: Measurement of cerebral blood flow and volume with positron emission tomography during isoflurane administration in the hypocapnic baboon// Anesthesiology – 1990. – Vol.72. P.1031-1037.

40. Archer D.P., Labrecque P., Tyler J.L. et. al.: Cerebral blood volume is increased in dogs during administration of nitrous oxide or isoflurane// *Anesthesiology*. - 1987. – Vol.67. – P.642-648.
41. Artru A.A.: Cerebral vascular responses to hypocapnia during nitroglycerin-induced hypotension// *Neurosurgery* – 1985. – Vol.16. – P.468-472.
42. Artru A.A.: Partial preservation of cerebral vascular responsiveness to hypocapnia during isoflurane-induced hypotension in dogs// *Anesth. Analg.* – 1986. – Vol.65. – P.660-666.
43. Artru A.A.: Reduction of cerebrospinal fluid pressure by hypocapnia: Changes in cerebral blood volume, cerebrospinal fluid volume, and brain tissue water and electrolytes// *J. Cereb. Blood Flow Metab.* – 1987. – Vol.. – P.471-479.
44. Astrup J., Symon L., Branston M.: Cortical evoked potential and extracellular K⁺ and H⁺ at critical levels of brain ischemia// *Stroke*. – 1977. – Vol. 8. – P.51-57.
45. Astrup J., Siesjo B., Symon L.: Thershold in cerebral ischemic penumbra// *Stroke*. – 1981. – Vol. 12. – P.723-725.
46. Baker W.H., Rodman J.A., Barnes R.W., Hoyt J.L.: An evaluation of hypocarbia and hypercarbia during carotid endarectomy// *Stroke*.- 1976. – Vol.7. – P.451-454.
47. Balke B., Ellis J.P. Jr., Wells J.G.: Adaptive responses to hyperventilation// *J. Appl. Physiol.* – 1958. – Vol.12. – P.269-277.
48. Becker D.P., Miller J.D., Ward J.D. et al.: The outcome from severe head injury with early diagnosis and intensive management// *J. Neurosurg.* – 1977. – Vol.47. – P.491-502.
49. Becker D.P., Vries J.K. The alleviation of the increased intracranial pressure by chronic administration of osmotic agents// *Intracranial pressure*. – Spriger: Brock M., Dietz H., 1972. – P.309-315

50. Betz E, Enzenross H.G., Vlahov V.: Interaction of H⁺ and Ca⁺⁺ in the regulation of local pial vascular resistance// Pflugers Arch. – 1973. -. Vol.343. – P.79-88.
51. Betz E., Enzenross H.G., Vlahov V.: Interaction of H⁺ and Ca⁺⁺ in the regulation of local pial vascular resistance// Pflugers. Arch. – 1973. - P343. – P.79-88.
52. Bouma G.J., Muizelaar J.P., Bandoh K., et al.: Blood pressure and intracranial pressure-volume dynamics in severe head injury: relationship with cerebral blood flow// J. Neurosurgery. – 1992. – Vol.77. – P. 15-19.
53. Bouma G.J., Muizelaar J.P., Choi S.C., et al: Cerebral circulation and metabolism after severe traumatic brain injury: elusive role of ischemia// J. Neurosurgery. – 1991. – Vol.75. – P. 685-693.
54. Bouma G.J., Muizelaar J.P.: Cerebral blood flow, cerebral blood volume, and cerebrovascular reactivity after severe head injury// J. Neurotrauma. – 1992. – Vol.9(Suppl.1). – S333-348.
55. Bricolo A., Formenton A., Turella G. et al: Clinical and EEG effects of mechanical hyperventilation in acute traumatic coma// Europe Neurol. – 1972. – Vol.8. – P.219-224.
56. Bruce D., Alavi A., Bilaniuk L., et al: Diffuse cerebral swelling following head injuries in children: the syndrome of malignant brain edema// J. Neurosurg. -. 1981. – Vol.77. – P.170-178.
57. Bullock M.R., Chesnut R.M., Clifton G.L. et al. Guidelines for management of severe traumatic brain injury. Brain trauma Foundation, 1995. – 167.
58. Bullock M.R., Chesnut R.M., Clifton G.L. et al. Guidelines for management of severe traumatic brain injury. Brain trauma Foundation, 2000. – 286.
59. Carlsson C., Nilsson L., Siesjo B.: Cerebral metabolic changes in arterial hypocapnia of short duration// Acta Anaesthesiol. Stand. – 1974. – Vol.18. – P.104-113.
60. Chan K-H., Miller J.D., Dearden M.: The effect of changes in cerebral perfusion pressure upon middle cerebral artery blood flow velocity and

- jugular bulb venous oxygen saturation after severe brain injury//
J.Neurosurg. – 1992. – Vol.77. – P.55-61.
- 61.Chesnut R. M., Marshall F. The role of secondary brain injury in determining
outcome from severe head injury// J.Trauma. - 1993. – P.216-221.
- 62.Chesnut R.M. Hyperventilation in traumatic brain injury. Friend or foe//
Crit. Care Med. – 1997. – Vol.25. – P.1275-1278.
- 63.Compton J.S., Teddy P.J. Cerebral arterial vasospasm following severe head
injury: a transcranial Doppler study// Br. J. Neurosurg. – 1987. – Vol.1. –
P.435-439.
- 64.Cruz J. An additional therapeutic effect of adequate hyperventilation in
severe acute brain trauma: normalization of cerebral glucose uptake// J.
Neurosurg. – 1995. –Vol. 82. – P.379-385.
- 65.Cruz J. On-line monitoring of global cerebral hypoxia in acute brain injury.
Relationship to intracranial hypertension// J. Neurosurg. – 1993. – Vol. 79. –
P.228-233.
- 66.Cruz J. The first decade of continuous monitoring of jugular bulb
oxyhemoglobin saturation. Management strategies and clinical outcome//
Crit. Care Med. – 1998. – Vol.26. – P.344-351.
- 67.Cruz J., Miner M.E., Allen S.J., et al.: Continuous monitoring of cerebral
oxygenation in acute brain injury: injection of mannitol during
hyperventilation// J. Neurosurg. – 1990. – Vol.73. – P.725-730.
- 68.Czosnyka M., Smielewski P., Piechnik S. et al.: Hemodynamic
characterization of intracranial pressure plateau waves in head-injured
patients// J.Neurosurg. – 1999. – Vol.91. - P.11-19.
- 69.Davies N.W.: Modulation of ATP-sensitive K⁺ channels in skeletal muscle
by intracellular protons// Nature – 1990. – Vol.343. – P.375-377.
- 70.Dietrich H.H., Dacey R.G. Jr.: Effects of extravascular acidification and
extravascular alkalinization on constriction and depolarization in rat cerebral
arterioles in vitro// J. Neurosurg. – 1994. - P81. – P.437-442.

71. Eisenberg H.M., Aldrich E.F. et al.: initial CT finding in 753 patients with severe head injury/ A report from NIH Traumatic Coma Data Bank// J. Neurosurg. – 1990. – Vol.73. – P.688-698.
72. Enevoldsen E.M., Jensen F.T.: Autoregulation and CO₂ responses of cerebral blood flow in patients with acute severe head injury// J. Neurosurg. – 1978. – Vol.48. – P.689-703.
73. Eriksson S., Hagenfeldt L., Law D., Patrono C. et al: Effect of prostaglandin synthesis inhibitors on basal and carbon dioxide stimulated cerebral blood flow in man// Acta Physiol. Scand. – 1983. – Vol.11. – P.203-211.
74. Faraci F.M., Breese K.R., Heistad D.D.: Cerebral vasodilatation during hypercapnia: Role of glibenclamide-sensitive potassium channels and nitric oxide// Stroke – 1994. – Vol.25. – P.1679-1683.
75. Feig P.U., MC Curdy D.K. The hypertonic state// New Eng. J. Med. – 1977. – Vol.297. – P.1449.
76. Fiesche C., Beduschi A., Agnoli A. et al: Regional cerebral blood flow and intraventricular pressure in acute brain injuries// Europe Neurol. – 1972. – Vol.8. – P.192-199.
77. Finnerty F.A. Jr., Witkin L., Fazekas J.F.: Cerebral hemodynamics during cerebral ischemia induced by acute hypotension// J. Clin. Invest. – 1954. – Vol.33. – P.1227-1232.
78. Fortune J., Feustel D., Graca L. et al. Effect of hyperventilation, mannitol and ventriculostomy drainage on cerebral blood flow after head injury// J. Trauma. – 1995. – Vol. 39. –P.1091 – 1099.
79. Fox J, Gelb A.W., Enns J. et al.: The responsiveness of cerebral blood flow to changes in arterial carbon dioxide is maintained during propofol-nitrous oxide anesthesia in humans// Anesthesiology. – 1992. – Vol.77. – P.453-456.
80. Gibbs E.L., Gibbs F.A., Lennox W.G., Nims L.F.: Regulation of cerebral carbon dioxide// Arch. Neurol. Psychiatry – 1942. – Vol.47. – P.879-889.

81. Gordon E: Controlled ventilation in the management of patients with severe head injuries// *Scand. J. Rehab. Med.* – 1972. – Vol.4. – P.21-23.
82. Gotoh F., Meyer J.S., Takagi Y.: Cerebral effects of hyperventilation in man. *Arch. Neurol.*// – 1965. – Vol.12. – P.410-423.
83. Granholm L., Siesjo B.K.: The effect of combined respiratory and nonrespiratory alkalosis on energy metabolites and acid-base parameters in the rat brain// *Acta Physiol. Scand.* – 1971. – Vol.81. – P.307-314.
84. Gregory P., Ishikawa T., McDowall D.G.: CO₂ responses of the cerebral circulation during drug-induced hypotension in the cat// *J. Cereb Blood Flow Metab.* – 1981. – Vol.1. – P.195-201.
85. Grote J., Zimmer K., Schubert R.: Effects of severe arterial hypocapnia on regional blood flow regulation, tissue PO₂ and metabolism in the brain cortex of cats// *Pflugers. Arch.* – 1981. – Vol.391. – P.195-199.
86. Grubb R.L. Jr., Phelps M.E., Ter-Pogossian M.M.: Regional cerebral blood volume in humans// *Arch. Neurol.* – 1973. – Vol.28. – P.38-44.
87. Grubb R.L.Jr., Raichle M.E., Eichling J.O. et. al.: The effects of changes in Pa_{CO₂} on cerebral blood volume, blood flow, and vascular mean transit time// *Stroke.* – 1974. – Vol.5. – P.630-639.
88. Haggendal E., Johansson B.: Effects of arterial carbon dioxide tension and oxygen saturation on cerebral blood flow autoregulation in dogs// *Acta Physiol. Scand.*– 1965. – Vol.66(suppl 258) P.27-53.
89. Hansen N.B., Nowicki P.T., Miller R.R. et .al.: Alterations in cerebral blood flow and oxygen consumption during prolonged hypocarbia// *Pediatr. Res.* – 1986. – Vol.20. – P.147-50.
90. Harp J.R., Wollman H.: Cerebral metabolic effects of hyperventilation and deliberate hypotension// *Br. J. Anaesth.* – 1973. –Vol.45. – P.256-262.
91. Harper A.M., Glass H.I: Effect of alterations in the arterial carbon dioxide tension on the blood flow through the cerebral cortex at normal and low arterial blood pressures// *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* – 1965. – Vol.28. – P.449-452.

92. Heiss W.: Flow thresholds of functional and morphological damage of brain tissue// *Stroke*. – 1983. – Vol.14. – P.329-331.
93. Hossmann K.A. Pathophysiology of cerebral ischemia// *Pathophysiology of cerebral energy metabolism/* Eds.B.Mrsuljya et al. – N.Y.:Plenum, 1977. – P.5-17.
94. Hsu P., Shibara M., Leffler C.W.: Prostanoid synthesis in response to high CO₂ in newborn pig brain microvascular endothelial cells// *Am. J. Physiol.* – 1993. – P.264. – P.1485-1492.
95. Iadecola C., Arneric S.P., Baker H.D.: Role of local neurons in cerebrocortical vasodilation elicited from cerebellum// *Am. J. Physiol.* – 1987. – P.252. – P.1082-1091.
96. Iadecola C., Zhang F.: Permissive and obligatory roles of NO in cerebrovascular responses to hypercapnia and acetylcholine// *Am. J Physiol.* - 1996. – P.271. - P990-1001.
97. Ishitsuka T., Fujishima M., Nakatomi Y. et .al.: Effects of hyperventilation on cerebral blood flow and brain tissue metabolism in normotensive and spontaneously hypertensive rats// *Stroke*. – 1982. – Vol.13. – P.687-692.
98. Jennett B., Teasdale G., Fry J.et al:Treatment for severe head injury// *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* – 1980. -. Vol.43. P.289-295.
99. Jones T.H., Morawetz R.B., Crowell R.M. et. al.: Thresholds of focal cerebral ischemia in awake monkeys// *J. Neurosurg.* – 1981. Vol.54. – P.773-782.
100. Kakarieka A. Traumatic subarachnoid hemorrhage. Springer, 1997. – 109p.
101. Kelly D., Kordestany R., Martin N., et al: hyperemia following traumatic brain injury: relationship to intracranial hypertension and outcome// *J. Neurosurg* – 1996. – Vol.85. – P.762-771.
102. Kitazono T, Faraci F.M., Taguchi H., Heistad D.D.: Role of potassium channels in cerebral blood vessels// *Stroke*. - 1995. – Vol.26. – P.1713-1723.

103. Kontos H.A., Wei E.P., Raper A.J., Patterson J.L.Jr.: Local mechanism of CO₂ action on cat pial arterioles// *Stroke* – 1977. – Vol. 8. – P.226-229.
104. Kontos H.A., Wei E.P.: Arginine analogues inhibit responses mediated by ATP-sensitive K⁺ channels// *Am. J. Physiol.* – 1996. – Vol.271. – P.498-506.
105. Lassen N., Munck O. The cerebral blood flow in man determined by the use of radioactive krypton// *Acta Physiol. Scand.* – 1966. –V. 33. – p. 30-49.
106. Lassen N.A., Palvolgyi R. Cerebral steal during hypercarbia and the inverse reaction during hypocapnea observed by the 133 xenon technique in man // *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* - 1968.- Vol. 102.- Sect. XIII.-D.
107. Leffler C.W., Fedinec A.L. Shibata M.: Prostacyclin receptor activation and pial arteriolar dilation after endothelial injury in piglets// *Stroke.* – 1995. – P.26. – P.2103-2111.
108. Leffler C.W., Mirro R., Shanklin D.R. et al. Light dye microvascular injury selectively eliminates hypercapnia-induced pial arteriolar dilation in newborn pigs// *Am. J. Physiol.* – 1994. – Vol.266. – P.623-630.
109. Levasseur J.E., Wei E.P., Kontos H.A. et al.: Responses of pial arterioles after prolonged hypercapnia and hypoxia in the awake rabbit// *J. Appl. Physiol* – 1979. – Vol.46. – P.89-95.
110. Langfitt T.W., Weinstein J.D., Kassell N.F.: Cerebral vasomotor paralysis produced by intracranial hypertension// *neurology.* – 1965. - Vol.15. – P.622-641.
111. MacMillian V., Siesjo B.K.: The influence of hypocapnia upon intracellular pH and upon some carbohydrate substrates, amino acids and organic phosphates in brain// *J. Neurochem.* – 1973. – Vol.21. – P.1283-1299.

112. Marion D.W., Firlik A., McLaughlin M.R. Hyperventilation therapy for severe traumatic brain injury // *New Horizons*. – 1995. - Vol.3. – P.439-447.
113. Markwalder T-M., Grolimund P., Seiler R.W. et. al.: Dependency of blood flow velocity in the middle cerebral artery on end-tidal carbon dioxide partial pressure-A transcranial ultrasound doppler study// *J. Cereb. Blood Flow Metab.* – 1984. – Vol.4. – P.368-372.
114. Marshall L., Smith R., Shapiro H.: The outcome with aggressive treatment in severe head injury// *J.Neurosurg.* – 1979. – Vol.50. – P.20-25.
115. Marshall L.F., Gautille T., KlauberM.R. et al: The outcome of severe closed head injury// *J.Neurosurg.* – 1991. – Vol.75. - P.28-36.
116. Martin N.A., Doberstein C., Zone C. et. al. Posttraumatic cerebral arterial spasm: transcranial Doppler ultrasound, cerebral blood flow and angiografic findings// *J. Neurosurg.* – 1992. – Vol.77. – P.575-583.
117. Martin N.A., Patwardhan R.V., Alexander M.J., et al: Characterization of cerebral hemodynamic phases following severe head trauma: hypoperfusion, hyperemia, and vasospasm// *J.Neurosurg.* – 1997. – Vol.87. – P. 9-19.
118. Matta B.F., Lam A.M., Strebel S. Et al.: Cerebral pressure autoregulation and carbon dioxide reactivity during propofol-induced EEG suppression// *Br. J. Anaesth.* – 1995. – Vol.74. – P.159-163.
119. Messeter K., Nordstrom C.H., Sundbarg G. et al. Cerebral hemodynamics in patients with acute severe head trauma // *J. Neurosurg.* - 1986. - Vol. 64. - P. 231-237.
120. Messeter K., Nordstrom C.H., Sundbarg G. et al. Cerebral hemodynamics in patients with acute severe head trauma // *J. Neurosurg.* - 1986. - Vol. 64. - P. 231-237.
121. Michenfelder J.D., Theye R.A.: The effects of profound hypocapnia and dilutional anemia on canine cerebral metabolism and blood flow// *Anesthesiology/* - 1969. – Vol.31. – P.449-457.

122. Michenfelder J.D., Van Dyke R.A., Theye R.A.: The effects of anesthetic agents and techniques on canine cerebral ATP and lactate levels// *Anesthesiology*. – 1970. – Vol.33. – P.315-321.
123. Miller J.D., Becker D.P., Ward J.D. et al: Significance of intracranial hypertension in severe head injury// *J. Neurosurg.* – 1977. – Vol.47. – P.503-576.
124. Miller J.D., Butterworth J.F., Gudeman S.K., et al: Further experience in the management of severe head injury// *J. Neurosurg.* - 1981. – Vol.54. – P.289-299.
125. Miller J.D., Becker D.P.: Secondary insults to the injured brain// *J. R Coll. Surg. Edinb.* – 1982. – Vol.27. – P.292–298.
126. Miller J.D.: Head injury// *J. Neurol. Neurosurg. and Psych.* – 1993. – Vol.56. – P.440-447.
127. Muizelaar J.P., Marmarou A., Ward J.D. et al.: Adverse effects of prolonged hyperventilation in patients with severe head injury: A randomized clinical trial// *J. Neurosurg.* – 1991. – Vol.75. – P.731-739.
128. Muttaqin Z., Arita K., Uozumi T. et al. Vasospasm after traumatic subarachnoid hemorrhage: transcranial Doppler evaluation. Case report// *Neurosurg. Rev.* – 1991. – Vol.14. – P.321-325.
129. Narayan RK, Kishore PR, Becker DP, et al: Intracranial pressure: to monitor or not to monitor? A review of our experience with severe head injury// *J. Neurosurg* 56:650-659, 1982
130. Niwa K., Lindner U., Villringer A. et. al.: Blockade of nitric oxide synthesis in rats strongly attenuates the CBF response to extracellular acidosis// *J. Cereb. Blood Flow Metab.* – 1993. – Vol.13. – P.535-539.
131. Nordstrom C.H., Messeter K., Sundbarg G. et al. Cerebral blood flow, vasoreactivity, and oxygen consumption during barbiturate therapy in severe traumatic brain lesions // *J. Neurosurg.* - 1998. - Vol. 68. - P. 424-431.

132. Obrist W.D., Langfitt T.W., Jaggi J.L., et al: Cerebral blood flow and metabolism in comatose patients with acute head injury// J. Neurosurg. – 1984. -. Vol.61. – P.241-253.
133. Pasqualin A. Vivenza C., Rosta L. et al.: Cerebral vasospasm after head injury// Neurosurgery. – 1984 – Vol.15. – P.855-858.
134. Phelps M.E., Grubb R.L. Jr., Ter-Pogossian M.M.: Correlation between Pa_{CO₂} and regional cerebral blood volume by X-ray fluorescence// J. Appl. Physiol. -.1973. – Vol.35. – P.274-280.
135. Pickard J.D., Czosnyka M. Management of raised intracranial pressure// J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry// – 1993. – Vol.56. – P.845-858.
136. Pickard J.D., Czosnyka M., Kirkpatrick P. Multimodal monitoring of refractory intracranial hypertension // Symposium on Intracranial Pressure and Neuromonitoring in Brain Injury. - Williamsburg, Virginia, 1997. - PO-1-01.
137. Pickard J.D., Rose J.E., Cooke M.B., et. al.: The effect of salicylate on cerebral blood flow in man// Acta Neurol. Scand. – 1977. – Vol.64(suppl). – P.422-423.
138. Raichle M.E., Posner J.B., Plum F.: Cerebral blood flow during and after hyperventilation// Arch. Neurol -.1970.-.Vol.23.- P.394-403.
139. Reich T., Rusinek H.: Cerebral cortical and white matter reactivity to carbon dioxide// Stroke. – 1989. – Vol.20. – P.453-457.
140. Reivich M., Cohen P.J., Greenbaum L.: Alterations in the electroencephalogram of awake man produced by hyperventilation: Effects of 100% oxygen at 3 atmospheres (absolute) pressure// Neurology/ - 1966. - .Vol.16. – P.303.
141. Reivich M.: Arterial P_{CO₂} and cerebral hemodynamics// Am. J. Physiol. 1964. – Vol.206. – P.25-35.
142. Richel M.E. and Plum F. Hyperventilation and cerebral blood flow// Stroke. - 1972. - Vol. 3. – P. 566–575.

143. Robertson C.S., Valadka A.B., Hannay H.J. et al.: Prevention of secondary ischemic insults after severe head injury// *Crit. Care Med.* – 1999. – Vol.27. – P.2086-2095.
144. Rosenberg A.A. Jones M.D.Jr., Traystman R.J. et.al.: Response of cerebral blood flow to changes in P_{CO_2} in fetal, newborn, and adult sheep// *Am. J. Physiol.* – 1982. – Vol.242. – P.862-866.
145. Rosner M.J., Rosner S.D., Johnson A.H.: Cerebral perfusion pressure: management protocol and clinical results// *J. Neurosurg.* – 1995. – Vol.83. – P.949-962.
146. Rossanda M., di Giugno G., Corona S. et al: Oxygen supply to the brain and respirator treatment in severe comatose states// *Acta Anaesthesiol. Scand.* – 1996. – Vol.23(suppl). – P.766-774.
147. Sato M., Pawlik G., Heiss W.-D.: Comparative studies of regional CNS blood flow autoregulation and responses to CO_2 in the cat// *Stroke.* – 1984. – Vol.5. – P.91-97.
148. Saul T.G., Bucker T.B.: Effect of intracranial pressure monitoring and aggressive treatment on mortality in severe head injury// *J. Neurosurg.* – 1982. – Vol.56. – Vol.498-503.
149. Scheller MS, Todd MM, Drummond JC: Isoflurane, halothane, and regional cerebral blood flow at various levels of P_{aCO_2} in rabbits// *Anesthesiology.* – 1986. – Vol.64. – P.598-604.
150. Schieve J.F., Wilson W.P.: The influence of age, anesthesia and cerebral arteriosclerosis on cerebral vascular activity to CO_2 // *Am. J. Med.* – 1953. – Vol.15. – P.171-174.
151. Shigemori M., Tokutomi T., Hirohata M. et al. Clinical significance of traumatic subarachnoid haemorrhage// *Neurol. Med. Chir.* – 1990. – Vol. 30. – P. 369 - 400
152. Smith A.L., Neufeld G.R., Ominsky A.J., et. al.: Effect of arterial CO_2 tension on cerebral blood flow, mean transit time, and vascular biology// *J. Appl. Physiol.* – 1971. – Vol.31. – P.701-707.

153. Snyder D.S., Zimmerman T.R. Jr., Farooq M. et. al.: Carbonic anhydrase, 5'-nucleotidase, and 2',3'-cyclic nucleotide-3'-phosphodiesterase activities in oligodendrocytes, astrocytes, and neurons isolated from the brains of developing rats// *J. Neurochem.* –1983. – Vol.40. - P.120-127.
154. Stringer W.A., Hasso A.N., Thompson J.R.: Hyperventilation-induced cerebral ischemia in patients with acute brain lesions: Demonstration by Xenon-enhanced CT// *Am. J. Neuroradiol.* – 1993.-Vol.14. – P.475-484.
155. Taneda M., Kataoka K., Akai F. et al.: Traumatic subarachnoid hemorrhage and its treatment with Nimodipine// *J. Neurosurg.* – 1996. – Vol.85 – P.82-89.
156. Teasdale E., Cardoso E., Galbraith S. et. al.: CT scan in severe diffuse head injury: Physiological and clinical correlations// *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* – 1984. – Vol.47. –P.600–603.
157. Tian R., Vogel P., Lassen N.A., et. al.: Role of extracellular and intracellular acidosis for hypercapnia-induced inhibition of tension of isolated rat cerebral arteries// *Circ. Res.* – 1995. – Vol.76. – P.269-75.
158. Todd M.M., Warner D.S., Sokoll M.D.: A prospective, comparative trial of three anesthetics for elective supratentorial craniotomy// *Anesthesiology.* – 1993. – Vol.78. - P1005-1020.
159. Todd M.M., Weeks J.B. Warner D.S.: Microwave fixation for the determination of cerebral blood volume in rats// *J. Cereb. Blood Flow Metab.* – 1993. – Vol.13. – P.328-236.
160. Tominga S., Strandgaard S., Uemura K. et al.: Cerebrovascular CO₂ reactivity in normotensive and hypertensive man// *Stroke.* – 1976. – Vol.7. – P.507-510.
161. van Rijen P.C., Luyten P.R., van der Sprenkel J.W.B.:NMR measurement of cerebral lactate, high-energy phosphate levels, and pH in humans during voluntary hyperventilation: Associated EEG, capnographic, and doppler findings// *Magn. Reson. Med.* – 1989. – Vol.10. P.182-193.

162. Wahl M, Deetjen P, Thureau K, Ingvar DH, Lassen NA: Micropuncture evaluation of the importance of perivascular pH for the arteriolar diameter on the brain surface// *Pflugers Arch* - 1970. – Vol.316. - P.152-163.
163. Wahl M., Deetjen P., Thureau K. Et al.: Micropuncture evaluation of the importance of perivascular pH for the arteriolar diameter on the brain surface// *Pflugers Arch*. – 1970. – Vol.316. - P152-163.
164. Wang Q, Paulson OB, Lassen NA: Effect of nitric oxide blockade by N^G-nitro-L-arginine on cerebral blood flow response to changes in carbon dioxide tension// *J. Cereb. Blood Flow Metab.* – 1992.- Vol.12. – P.947-953.
165. Wang Q., Pelligrino D., Koenig H.M. et al.: The role of endothelium and nitric oxide in rat pial arteriolar dilatory responses to CO₂ in vivo// *J. Cereb. Blood Flow Metab.* – 1994. – P.14. – P.944-951.
166. Weber M., Grolimund P., Seiler R.W.: Evaluation of posttraumatic cerebral blood flow velocities by transcranial Doppler ultrasound// *Neurosurgery*. – 1990 – Vol.27. – P.106-112.
167. Wei E.P., Ellis E.F., Kontos H.A.: Role of prostaglandins in pial arteriolar response to CO₂ and hypoxia// *Am. J. Physiol* - 1980. – Vol.238. – P.226-230.
168. Whitelaw A., Karlsson B.R., Haaland K. et al.: Hypocapnia and cerebral ischaemia in hypotensive newborn piglets// *Arch. Dis. Child* – 1991. – Vol.66. – P.1110-1114.
169. Wilkinson I., Browne D.: The influence of anaesthesia and of arterial hypocapnia on regional blood flow in the normal human cerebral hemisphere// *Br.J. Anaesth.* – 1970. – Vol.42. – P.472-482.
170. Wollman H., Smith T.C., Stephen G.W. et al.: Effects of extremes of respiratory and metabolic alkalosis on cerebral blood flow in man// *J. Appl. Physiol.* – 1968. – Vol.24. – P.60-65.
171. Wray S: Smooth muscle intracellular pH: Measurement, regulation and function// *Am. J. Physiol.* – 1988. – Vol.254. – P.213-225.

172. Yamamoto M., Meyer J.S., Sakai F., Yamaguchi F.: Aging and cerebral vasodilator responses to hypercarbia responses in normal aging and in persons with risk factors for stroke// *Arch. Neurol.* – 1980. – Vol.37. – P.489-496.
173. You J., Wang Q., Zhang W. et al: Hypercapnic vasodilatation in isolated rat basilar arteries is exerted via low pH and does not involve nitric oxide synthase stimulation or cyclic GMP production// *Acta Physiol. Scand.* – 1994. – Vol.152. - 391-397.
174. Young R.S., Yagel S.K.: Cerebral physiological and metabolic effects of hyperventilation in the neonatal dog// *Ann. Neurol.* – 1984. – Vol.16. – P.337-342.
175. Young R.S.: Response of the cerebral circulation to profound hypocarbia in neonatal lambs// *Stroke* – 1988. – Vol.19. – P.1365-1370.
176. Zhang F, Xu S, Iadecola C: Role of nitric oxide and acetylcholine in neocortical hyperemia elicited by basal forebrain stimulation: Evidence for an involvement of endothelial nitric oxide// *Neuroscience* 1995; 69:1195-204.