

Вторичные повреждения головного мозга у больных с внутричерепными кровоизлияниями

С.С. Петриков, В.В. Крылов

Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского (Москва)

Обзор посвящен проблеме интенсивной терапии вторичных повреждений головного мозга у пострадавших с тяжелой черепно-мозговой травмой и больных с нетравматическими внутричерепными кровоизлияниями. Представлен подробный анализ литературных данных о влиянии факторов вторичного ишемического повреждения мозга на мозговой кровоток, оксигенацию и метаболизм. Особое внимание уделено методам интенсивной терапии, используемым в лечении вторичных повреждений головного мозга.

Ключевые слова: черепно-мозговая травма, внутричерепное кровоизлияние, вторичное повреждение головного мозга.

Интенсивная терапия больных с внутричерепными кровоизлияниями является крайне актуальной проблемой современной медицины. Черепно-мозговая травма (ЧМТ), геморрагический инсульт и разрывы артериальных аневризм головного мозга остаются одними из главных причин смертности и инвалидизации пациентов трудоспособного возраста.

При возникновении как травматического, так и нетравматического внутричерепного кровоизлияния развиваются первичное и вторичное повреждение вещества мозга [7].

Первичным называют поражение мозга, вызванное воздействием непосредственно повреждающего агента (например, травма, геморрагический инсульт или разрыв артериальной аневризмы головного мозга). В области первичного поражения ткань мозга погибает. Вокруг погибших клеток формируется зона перифокального торможения (зона пенумбры). В этой зоне клетки мозга сохраняют жизнеспособность, но крайне чувствительны к малейшим изменениям доставки кислорода и питательных субстратов [17, 18]. Ухудшение состояния пенумбры, а также условно «интактного» вещества мозга вследствие каких-либо воздействий после развития первичного повреждения называют *вторичным* ишемическим повреждением ткани мозга [17, 18].

Одним из важных факторов, способствующих понижению устойчивости вещества мозга к ишемическим повреждениям, является уменьшение мозгового кровотока (МК) в первые несколько суток после развития внутричерепного кровоизлияния [44]. Нормальное функционирование головного мозга человека возможно лишь при условии постоянного и достаточного кровоснабжения, объем которого значительно больше, чем во всех других органах. Несмотря на высокий уровень метаболической активности, мозг не имеет запасов питательных веществ, и даже кратковременные нарушения церебральной перфузии могут привести к нарушению его функций [3].

Нормальный уровень объемного МК составляет 46–56 мл/100 г/мин [3, 32]. Снижение мозгового кровотока у больных с внутричерепными кровоизлияниями до 19 мл/100 г/мин коррелирует с неблагоприятным прогнозом заболевания [11].

По данным J.P. Muizelaar и соавт. (1989) и D.W. Marion и соавт. (1991) у пострадавших с тяжелой ЧМТ в первые сутки после травмы мозговой кровотока в зоне пенумбры практически вдвое ниже нормальных значений [43, 51].

N.A. Martin и соавт. (1997) описали фазовое изменение мозгового кровотока у пострадавших с тяжелой черепно-мозговой травмой. Авторы выявили, что в первые сутки после травмы объемный мозговой кровотока существенно снижался. В последующие (вторые-третьи) сутки кровотока был нормальным или несколько повышенным, а с четвертых по 15-е сутки уменьшался до нормальных значений [44]. М.Ш. Промыслов и соавт. (1974) показали, что у больных с разрывом церебральных аневризм регионарный мозговой кровотока в первые сутки после субарахноидального кровоизлияния (САК) был несколько повышен и в среднем составлял 62,25 мл/100 г/мин, на вторые сутки — снижался до 29,92 мл/100 г/мин и нормализовывался к исходу седьмых суток после САК до 49,28 мл/100 г/мин [10].

В раннем периоде внутричерепного кровоизлияния может наблюдаться мозаичность мозгового кровотока. Так, M.R. McLaughlin и D.W. Marion (1996) отметили, что объемный мозговой кровотока в зоне ушиба и прилегающей ткани мозга был существенно ниже, чем в интактном веществе мозга [46]. D.E. Sakas и соавт. (1995) выявили локальную гиперемию у 38% пострадавших с тяжелой ЧМТ, особенно в веществе мозга, прилегающем к внутримозговому или экстрацеребральному очагу повреждения [57].

Несмотря на снижение мозгового кровотока, метаболическая активность головного мозга в условиях повреждения значительно возрастает. Формируется несоответствие между потребностью поврежденной ткани в кислороде и его доставкой к головному мозгу. Недостаток кислорода

приводит к переходу клеток мозга на анаэробный метаболизм. Отражением этого процесса является увеличение концентрации лактата в веществе головного мозга.

Развитие вторичных ишемических повреждений головного мозга повышает риск летального исхода и ухудшает неврологическое восстановление больных с внутримозговыми кровоизлияниями [17, 18].

К основным факторам вторичного ишемического повреждения головного мозга относят: артериальную гипотензию, гипоксемию, гипер- и гипокпапию, анемию, гипертермию и внутримозговую гипертензию [17, 18]. Все эти состояния запускают цепь патологических реакций, приводящих к нарушению доставки кислорода и питательных субстратов к клеткам головного мозга.

Профилактика и лечение вторичных ишемических повреждений головного мозга является важнейшей задачей интенсивной терапии, показанной пострадавшим с тяжелой ЧМТ и больным с нетравматическими внутримозговыми кровоизлияниями. В связи с этим особое внимание уделяют различным способам коррекции вторичных повреждений головного мозга, их влиянию на церебральную оксигенацию и метаболизм.

Гипероксия. Изменения мозгового кровотока под воздействием этого фактора до конца не исследованы. S. Ketty и C. Schmidt (1945, 1948) отметили снижение мозгового кровотока на 13% при увеличении фракции кислорода во вдыхаемом воздухе (FiO_2) до 85–100% [32]. Проведенные в дальнейшем исследования подтвердили уменьшение МК под воздействием гипероксии. Так M. Menzel и соавт. (1999) выявили, что увеличение FiO_2 с 0,35 до 0,6 у пострадавших с тяжелой ЧМТ сопровождалось уменьшением мозгового кровотока на 9% [48].

Данные о влиянии гипероксии на метаболизм головного мозга неоднозначны. M. Reinert и соавт. (2002) в экспериментальной работе на модели субдуральной гематомы отметили, что проведение искусственной вентиляции легких (ИВЛ) с 100-процентным FiO_2 сразу после нанесения травмы сопровождается выраженным увеличением напряжения кислорода в веществе головного мозга (PbrO_2) и нарастанием концентрации лактата в пораженном веществе мозга. Концентрация глюкозы в пораженном веществе мозга значительно снижалась как при вентиляции с FiO_2 21-процентным, так и 100-процентным. Однако у животных, которым проводили нормобарическую гипероксию, концентрация глюкозы в интерстициальной жидкости мозга нормализовалась быстрее [53].

В последующей работе те же авторы на модели ЧМТ обнаружили нарастание концентрации глюкозы и снижение уровня лактата в интерстициальной жидкости головного мозга при проведении ИВЛ 100%-ным кислородом [54]. M. Menzel и соавт. (1999) выявили, что увеличение FiO_2 с 0,35 до 1,0 у пострадавших с тяжелой ЧМТ сопровождалось повышением PbrO_2 на 359% и снижением концентрации лактата в веществе мозга на 40% [49]. Однако авторы не исследовали динамику отношения «лактат — пируват», которое лучше отражает состояние аэробного метаболизма головного мозга.

J. Nortje и соавт. (2007) при обследовании пострадавших с тяжелой ЧМТ установили, что повышение FiO_2 с 0,21 до 0,35–0,5 приводило к увеличению PbrO_2 с 28 ± 21 мм рт. ст.

до 57 ± 47 мм рт. ст. Авторы не выявили значимых изменений концентрации лактата и пирувата в интерстициальной жидкости мозга, однако отношение «лактат — пируват» достоверно уменьшилось с $34,1 \pm 9,5$ до $32,5 \pm 9$ [52].

C. Tolias и соавт. (2004) провели сравнительное исследование влияния нормобарической гипероксии на показатели церебральной оксигенации и метаболизма у пострадавших с тяжелой ЧМТ. Пациентам основной группы в течение шести часов после поступления в стационар начинали ИВЛ с FiO_2 1,0 и поддерживали нормобарическую гипероксию в течение 24 ч. Больным контрольной группы осуществляли обычную терапию. При анализе данных биохимического состава интерстициальной жидкости головного мозга авторы отметили, что у пациентов, которым проводили гипероксию, концентрация глюкозы была выше, а уровни лактата и глутамата, а также отношение «лактат — пируват» — значительно ниже. Использование гипероксии приводило к значительному снижению ВЧД как во время, так и после окончания ИВЛ со 100-процентным FiO_2 . Авторы также обнаружили лучшие исходы заболевания у больных, которым применяли нормобарическую гипероксию [68].

Некоторые авторы считают, что в связи с ничтожным вкладом PaO_2 в доставку кислорода и отсутствием необходимости в большом PbrO_2 для нормального функционирования митохондрий, напряжение кислорода в артериальной крови у больных с внутримозговыми кровоизлияниями необходимо поддерживать в пределах 100 мм рт. ст. [41].

Так, S. Magnoni и соавт. (2003) не выявили какого-либо влияния гипероксии на метаболизм головного мозга. При повышении FiO_2 с 0,3–0,4 до 1,0 авторы обнаружили значимое повышение PbrO_2 — с $32,7 \pm 18$ мм рт. ст. до $122,6 \pm 45,2$ мм рт. ст., уменьшение концентрации лактата — с $3,21 \pm 2,77$ ммоль/л до $2,9 \pm 2,58$ ммоль/л и пирувата — со 153 ± 56 мкмоль/л до 141 мкмоль/л. Однако отношение «лактат — пируват» не изменилось [41].

Интересные данные были получены R. Hlatky и соавт. (2008), которые исследовали влияние гипероксии на тканевое напряжение кислорода в условиях различного объема мозгового кровотока [28]. Авторы обнаружили, что при низком МК (менее 20 мл/100 г/мин) гипероксия не приводила к выраженному увеличению PbrO_2 , а при нормальной церебральной перфузии (МК более 20 мл/100 г/мин) — сопровождалась значительным ростом PbrO_2 [28].

Физиология обмена кислорода между сосудистой сетью и веществом головного мозга до конца не известна. Кислород, доставленный к мозгу, должен пересечь гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), попасть во внутриклеточное пространство и, в конечном счете, в митохондрию. Однако некоторые авторы отмечают, что для прохождения кислорода через ГЭБ необходим большой градиент концентрации между артериальной кровью и интерстициальным пространством мозга [16, 47]. Таким образом, напряжение кислорода в артериальной крови является «движущей силой» кислородного обмена в головном мозге.

Некоторые авторы объясняют положительное действие гипероксии тем, что повышение тканевого напряжения кислорода позволяет наладить нарушенную утилизацию кислорода митохондриями [70]. Имеются исследования, показавшие, что повышение концентрации оксида азота блокирует цитохром C. Увеличение тканевого напряжения

кислорода «разблокирует» цитохром С и улучшает работу митохондрий [66, 67].

Также существуют данные о том, что от 10 до 20% церебральных капилляров могут не содержать эритроцитов [36]. В связи с этим транспорт кислорода, не связанный с гемоглобином, имеет значительно большее значение для головного мозга, чем ранее считалось, а повышение напряжения кислорода в веществе мозга путем создания гипероксии является весьма заманчивым направлением интенсивной терапии больных с внутричерепными кровоизлияниями.

Коррекция анемии. По данным P.D. Le Roux и соавт. (2001) частота гемотрансфузий у больных с разрывом артериальной аневризмы головного мозга составляет: 24,5% — в интраоперационном периоде и 44,6% — в послеоперационном периоде [37]. Часть исследователей рекомендуют осуществлять переливание крови при уровне гематокрита 30% и менее [15]. Другие авторы отмечают, что поддержание концентрации гемоглобина в крови в пределах 100–120 г/л не имеет каких-либо преимуществ перед тактикой обеспечения уровня гемоглобина 70–90 г/л [45]. Существуют данные о наличии взаимосвязи между переливанием крови в послеоперационном периоде и развитием ангиоспазма у больных с разрывом артериальной аневризмы головного мозга [60].

По данным экспериментальных исследований, выраженная анемия у животных с внутричерепными кровоизлияниями сопровождается появлением ишемического паттерна церебрального метаболизма [39].

Авторы, исследовавшие динамику церебральной оксигенации у больных с внутричерепными кровоизлияниями при проведении гемотрансфузии, отметили повышение тканевого напряжения кислорода у большинства пациентов. Так S.R. Leal-Noval и соавт. (2006) проанализировали влияние гемотрансфузии на церебральную оксигенацию у пострадавших с тяжелой ЧМТ. Исследователи отметили, что переливание эритроцитной массы сопровождалось повышением $PbrO_2$ у 78,3% больных. Увеличение тканевого напряжения кислорода выявили у всех пациентов: с исходным $PbrO_2$ — менее 15 мм рт. ст. и у 74,5% больных с исходным $PbrO_2$ — более 15 мм рт. ст. [38].

M.J. Smith и соавт. (2005) изучали влияние переливания крови на оксигенацию головного мозга у пострадавших с ЧМТ и больных с нетравматическими внутричерепными кровоизлияниями. Авторы отметили повышение $PbrO_2$ у 74% пациентов, в среднем на $3,2 \pm 8,8$ мм рт. ст. [61]. F. Torella и соавт. (2003) проанализировали влияние гемотрансфузии на церебральную оксигенацию у больных с неповрежденным головным мозгом при помощи церебральной оксиметрии. Исследователи обнаружили значимое увеличение насыщения гемоглобина кислородом в корковых отделах головного мозга [69].

Церебральное перфузионное давление (ЦПД). Поддержание достаточной церебральной перфузии — одна из основных задач интенсивной терапии больных с внутричерепными кровоизлияниями, находящихся в критическом состоянии. Наличие перфузионного давления является физическим условием для обеспечения кровотока, так как продвижение крови по капилляру возможно только при наличии разницы давления на артериальном и венозном конце капилляра. В нормальных условиях МК остается стабиль-

ным в диапазоне изменения ЦПД от 50 до 150 мм рт. ст. При выходе ЦПД за указанные пределы, а также при нарушении ауторегуляции МК перфузия головного мозга становится полностью зависимой от уровня ЦПД [8].

Артериальная гипотензия сопровождается нарушением церебральной оксигенации и метаболизма. Так, K.L. Kiening и соавт. (1996, 1997) выявили, что уменьшение ЦПД до 60 мм рт. ст. и менее у пострадавших с тяжелой ЧМТ приводило к снижению $PbrO_2$ и насыщению гемоглобина кислородом в луковиче яремной вены ($SvJO_2$) [34], а снижение ЦПД до 32 ± 2 мм рт. ст. сопровождалось уменьшением $PbrO_2$ до 13 ± 2 мм рт. ст. [33]. E. De Micheli и соавт. (2007) установили, что артериальная гипотензия менее 100 мм рт. ст. приводит к снижению концентрации пирувата и повышению концентрации глутамата, глицерола и отношения «лактат — пируват» в веществе головного мозга [21]. G. Clifton и соавт. (2002) обнаружили, что снижение среднего артериального давления до уровня менее 70 мм рт. ст. и ЦПД — менее 60 мм рт. ст. ухудшает выживаемость у пострадавших с тяжелой черепно-мозговой травмой [19].

Однако вопрос о выборе оптимального уровня ЦПД у больных с внутричерепными кровоизлияниями не решен. Большинство авторов отмечают улучшение мозгового кровотока, оксигенации и метаболизма головного мозга при увеличении ЦПД. Так M. Joseph и соавт. (2003) при обследовании больных с ангиоспазмом после разрыва артериальной аневризмы головного мозга установили, что повышение среднего артериального давления с 102,4 до 132,1 мм рт. ст. приводило к увеличению мозгового кровотока в области снабжения спазмированной артерией с 19,2 до 33,7 мл/100 г/мин [30].

N. Stocchetti и соавт. (1998) выявили тесную корреляцию между уровнем ЦПД и $PbrO_2$, а также отметили, что увеличение ЦПД приводит к более выраженному повышению напряжения кислорода в веществе мозга при исходном уровне $PbrO_2$ менее 20 мм рт. ст. [62]. C.S. Robertson и соавт. (1999) установили, что поддержание ЦПД более 70 мм рт. ст. в условиях нормовентиляции сопровождается снижением количества и уменьшением продолжительности эпизодов десатурации в луковиче яремной вены [55]. K.L. Kiening и соавт. (1997) отметили рост $PbrO_2$ с 13 ± 2 до 21 ± 1 мм рт. ст. при увеличении ЦПД с 32 ± 2 до 67 ± 4 мм рт. ст. [33].

Однако поддержание высокого ЦПД не всегда гарантирует нормальную церебральную оксигенацию. Так J. Sahuquillo и соавт. (2000) установили, что даже при высоком ЦПД напряжение кислорода в ткани мозга может находиться ниже ишемического порога в 14 мм рт. ст. [56]. F. Artru и соавт. (1998) отметили, что нормальные значения ЦПД не гарантируют достаточной тканевой оксигенации в веществе мозга, примыкающем к очагу первичного повреждения [13]. Существуют данные, что использование артериальной гипертензии на фоне нарушенной ауторегуляции мозгового кровотока может привести к развитию вазогенного отека мозга и внутричерепной гипертензии [6, 9].

Волемический статус. Наиболее частой причиной артериальной гипотензии у больных с внутричерепными кровоизлияниями, находящихся в критическом состоянии, является гиповолемия. К гиповолемии чаще всего приводят: кровопотеря, недостаточное поступление жидкости, повышенная температура тела, рвота, несладкий диабет, нарушения центрального механизма сосудистого тонуса

[4, 7]. Основным методом коррекции гиповолемии является инфузионная терапия. Быстрая коррекция волемического статуса у больных с внутричерепными кровоизлияниями предотвращает развитие вторичных ишемических повреждений головного мозга и сопровождается снижением летальности [72].

Многие авторы считают, что больным с внутричерепными кровоизлияниями необходимо поддерживать состояние нормоволемии или незначительную гипervолемию. Так, D. Henzler и соавт. (2001) при обследовании пострадавших с тяжелой ЧМТ выявили, что у выживших больных объем инфузионной терапии был практически в два раза выше, чем у умерших пациентов [27]. G. Clifton и соавт. (2002) на большой выборке больных установили, что одним из основных предикторов плохого прогноза при тяжелой ЧМТ является отрицательный водный баланс — более чем —594 мл в сутки [19]. Существуют данные о положительном опыте использования гипervолемии у пациентов с нетравматическими внутричерепными кровоизлияниями [5].

Однако некоторые авторы отмечают, что создание гипervолемии не имеет преимуществ перед обычной терапией. Так M. Joseph и соавт. (2003) не отметили какой-либо динамики мозгового кровотока при введении коллоидного раствора больным с вазоспазмом после разрыва церебральной аневризмы [30].

Схожие данные были получены в экспериментальной работе E. Muench и соавт. (2007). Авторы отметили, что повышение среднего артериального давления до 143 ± 10 мм рт. ст. привело к значительному увеличению мозгового кровотока и оксигенации головного мозга. Гипervолемия сопровождалась незначительным увеличением мозгового кровотока и никак не повлияла на церебральную оксигенацию [50].

Обращает на себя внимание крайне скудное количество исследований, посвященных оценке волемического статуса и проведению инфузионной терапии больным с внутричерепными кровоизлияниями, находящихся в критическом состоянии. Данные о влиянии волемического статуса на внутричерепное давление, оксигенацию и метаболизм головного мозга отсутствуют.

Напряжение углекислоты в артериальной крови. Гипокапния сопровождается уменьшением мозгового кровотока и снижением кровенаполнения головного мозга. По данным A.P. Шахновича и Л.С. Миловановой (1974) выраженная гипокапния (PaCO_2 — 15–17 мм рт. ст.) сопровождалась снижением мозгового кровотока, в некоторых случаях — до 17 мл/100 г/мин [11]. В связи с этим гипervентиляция может привести к нарушению церебральной оксигенации и метаболизма. J.A.C. Suazo и соавт. (2000) установили, что уменьшение PaCO_2 на $3,8 \pm 1,7$ мм рт. ст. сопровождалось снижением PbrO_2 на $2,8 \pm 3,7$ мм рт. ст. [65]. K.L. Kiening и соавт. (1997) обнаружили, что уменьшение напряжения углекислоты в конце выдоха с 29 ± 3 до 21 ± 3 мм рт. ст. сопровождалось нормализацией ВЧД и ЦПД, однако приводило к снижению PbrO_2 с 31 ± 2 до 14 ± 3 мм рт. ст. [33]. G.H. Schneider и соавт. (1998) выявили, что уменьшение PaCO_2 с $32,4 \pm 0,6$ до $27,7 \pm 0,5$ мм рт. ст. сопровождалось снижением PbrO_2 с $24,6 \pm 1,4$ до $21,9 \pm 1,7$ мм рт. ст. [58]. T.F. Bardt и соавт. (1998) показали, что снижение напряжения углекислоты в выдыхаемом воздухе менее 28 мм рт. ст. было причиной 48% эпизодов снижения PbrO_2 до уровня менее 10 мм рт. ст. у пострадавших с ЧМТ [14].

D.W. Marion и соавт. (2002) исследовали влияние гипervентиляции PaCO_2 до 24 мм рт. ст. на метаболизм головного мозга у пострадавших с ЧМТ через 24–36 часов и через три-четыре дня после травмы. Авторы отметили, что через 24–36 часов после травмы у восьми из 20 больных гипervентиляция приводила к увеличению отношения «лактат — пируват» на 10% и более. Через три-четыре дня после травмы отношение «лактат — пируват» при проведении гипervентиляции повысилось только у двух из 13 больных [43].

Некоторые авторы отметили, что гипокапния может как уменьшать, так и увеличивать регионарный мозговой кровоток и церебральную оксигенацию. Так R. Imberti и соавт. (2000) был представлен интересный случай проведения гипervентиляции двум пациентам с тяжелой ЧМТ. Авторы отметили различное влияние гипervентиляции на напряжение кислорода в веществе головного мозга. У одного больного этот показатель вырос, а у другого, наоборот, снизился [29].

И.Г. Бобринская и соавт. (2002) обнаружили, что у части пострадавших с тяжелой ЧМТ уменьшение PaCO_2 сопровождалось улучшением кислородного бюджета мозга и благоприятно изменяло мозговой кровоток, а у других больных, наоборот, отмечалось ухудшение церебральной оксигенации [1]. Letarte P.B. и соавт. (1999) выявили, что снижение PaCO_2 до 10 мм рт. ст. в течение 30 мин у пострадавших с ЧМТ у 20% пациентов сопровождалось выраженным уменьшением мозгового кровотока, однако не приводило к каким-либо значимым изменениям отношения «лактат — пируват» [40]. M.N. Diringier и соавт. (2002) выявили выраженное уменьшение мозгового кровотока под влиянием гипervентиляции. Однако авторы обнаружили, что церебральный метаболизм не изменился и поддерживался за счет увеличения коэффициента экстракции кислорода [22]. J. Cruz (1995) отметил нормализацию углеводного обмена мозга при поддержании PaCO_2 в пределах 25 мм рт. ст. [20].

Некоторые авторы предлагают поддерживать напряжение углекислоты в артериальной крови в пределах 30–35 мм рт. ст., однако большинство рекомендует определять безопасный уровень гипervентиляции при помощи мониторинга насыщения гемоглобина кислородом в оттекающей от мозга крови и напряжения кислорода в веществе мозга [1, 33].

Температура тела. Под гипертермией понимают повышение центральной температуры тела до $38,3^\circ \text{C}$ и более. Температура головного мозга превышает центральную температуру на $0,32$ – $1,9^\circ \text{C}$ и сопровождается ростом ВЧД [26, 63]. Основной причиной повышения ВЧД является увеличение мозгового кровотока и внутричерепного объема крови.

В литературе практически отсутствуют сведения о влиянии гипертермии и методов ее коррекции на метаболизм головного мозга. Однако, гипертермия является одним из важных факторов вторичного повреждения мозга. Так, S. Schwartz и соавт. (2000) отметили, что продолжительная гипертермия выше $37,5^\circ \text{C}$ сопровождается увеличением летальности у больных с внутричерепными кровоизлияниями [59]. N. Stocchetti и соавт. (2002) выявили, что частота гипертермии у пострадавших с тяжелой ЧМТ составляла 73%, а ее развитие приводило к увеличению времени пребывания больных в отделении реанимации [64].

По данным А.Р. Шахнович и Л.С. Миловановой (1974), повышение температуры тела до 39° С приводило к выраженному увеличению мозгового кровотока, в некоторых наблюдениях — до 139 мл/100 г/мин [11]. В экспериментальной работе Н. Katsumura и соавт. (1995) было показано, что гипертермия сопровождается увеличением мозгового кровотока с 38,1 до 49,1 мл/100 г/мин и повышением ВЧД с 10,3 до 16,8 мм рт. ст. [66]. Авторы отметили, что в условиях выраженной гипертермии увеличение артериального давления приводило к синхронному изменению мозгового кровотока и ВЧД, то есть способность к ауторегуляции мозгового кровотока утрачивалась [31].

Однако, по данным других исследователей, повышение температуры тела не всегда сопровождается выраженными изменениями церебральной оксигенации и метаболизма. Так, N. Stocchetti и соавт. (2005) отметили, что увеличение температуры тела у пострадавших с тяжелой ЧМТ с $38 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ до $39,3 \pm 0,3^{\circ}\text{C}$ не сопровождалось выраженным повышением ВЧД и приводило к уменьшению артерио-венозной разницы по кислороду с $4,2 \pm 0,7$ до $3,8 \pm 0,5$ объемных процентов и нарастанию напряжения кислорода в веществе головного мозга с 32 ± 21 до 37 ± 22 мм рт. ст. Авторы не обнаружили каких-либо значимых изменений биохимического состава интерстициальной жидкости мозга. Отношение «лактат — пируват» до подъема температуры составляло $37,7 \pm 34,6$, а на высоте лихорадки — $33,6 \pm 23,9$ [63].

Коррекция внутричерепной гипертензии. Повышение ВЧД приводит к уменьшению мозгового кровотока и ишемии головного мозга. Однако сведения о влиянии внутричерепной гипертензии на оксигенацию и метаболизм ГМ противоречивы. По данным большинства авторов, развитие внутричерепной гипертензии сопровождается ухудшением церебральной оксигенации и метаболизма. S.P. Gorinath и соавт. (1994) отметили, что повышение ВЧД является наиболее частой причиной снижения SvjO_2 ниже ишемического порога у пострадавших с тяжелой ЧМТ [23]. Те же авторы выявили, что показатели SvjO_2 и PbrO_2 постепенно уменьшались в ответ на повышение ВЧД и снижение ЦПД.

При выраженной внутричерепной гипертензии содержание PbrO_2 могло уменьшиться до нулевого значения и оставаться таким в течение всего периода ограничения мозгового кровотока. При прогрессировании внутричерепной гипертензии уровень SvjO_2 в отличие от PbrO_2 постепенно снижался, однако после практически полного прекращения мозгового кровотока резко повышался до очень высоких значений (более 85%), что отражало выраженное ограничение мозгового кровотока и появление примеси экстрацеребральной крови [24]. E. De Micheli и соавт. (2007) выявили, что повышение ВЧД более 20 мм рт. ст. у пострадавших с ЧМТ сопровождалось снижением концентрации глюкозы и повышением концентрации глицерола и отношения «лактат — пируват» в интерстициальной жидкости мозга [21].

Однако некоторые авторы не выявили какого-либо серьезного влияния внутричерепной гипертензии на оксигенацию головного мозга. Так, T.F. Bardt и соавт. (1998) при обследовании больных с тяжелой ЧМТ отметили слабую корреляцию между уровнем тканевой оксигенации в неповрежденной ткани мозга с ВЧД [14].

Помимо рутинных методов контроля внутричерепного давления (положение головы пациента, коррекция температуры тела и напряжения углекислоты в артериальной крови), для снижения повышенного ВЧД используют осмотические диуретики. Главная задача осмотерапии — создать осмотический градиент для перемещения воды из клеточного и межклеточного пространств головного мозга во внутрисосудистое пространство и улучшить комплайнс головного мозга.

Сведения о влиянии гипертонических растворов на оксигенацию и метаболизм головного мозга немногочисленны и неоднозначны. По данным некоторых авторов, коррекция внутричерепной гипертензии у больных с внутричерепными кровоизлияниями при помощи маннитола и гипертонических растворов хлорида натрия приводит к улучшению мозгового кровотока и оксигенации головного мозга, как в интактных отделах мозга, так и в зонах церебральной ишемии.

Так, P. Kirkpatrick и соавт. (1996) выявили, что инфузия маннитола сопровождалась снижением ВЧД и улучшением микроциркуляции в коре головного мозга [35]. P.G. Al-Rawi и соавт. (2007) исследовали показатели церебральной оксигенации и метаболизма после инфузии 23,5-процентного гипертонического раствора хлорида натрия у больных с САК, находившихся в критическом состоянии вследствие разрыва церебральной аневризмы. Авторы отметили выраженное снижение ВЧД в течение более чем 300 мин и нарастание тканевого напряжения кислорода, продолжавшееся в течение 180 мин. Улучшение церебральной оксигенации соответствовало существенному увеличению объемного мозгового кровотока, прирост которого составил в среднем $20,3 \pm 37,4$ мл/100 г/мин. У 18 из 44 пациентов было отмечено снижение отношения «лактат — пируват» через час после окончания инфузии раствора [12].

Однако часть исследователей не обнаружили изменений оксигенации и метаболизма головного мозга при коррекции внутричерепной гипертензии с помощью гипертонических растворов. Так, R. Hartl и соавт. (1997) установили, что коррекция внутричерепной гипертензии при помощи внутривенного введения маннитола сопровождалась снижением ВЧД с 23 ± 1 до 16 ± 2 мм рт. ст., однако никак не влияла на уровень тканевой оксигенации в неповрежденном веществе мозга и насыщение гемоглобина кислородом в луковице яремной вены [25]. Существуют сведения, что гипертонические растворы влияют в основном на неповрежденные области мозга, а в области повреждения, наоборот, усиливают гидратацию тканей. Некоторые авторы отметили даже кратковременное повышение ВЧД после инфузии комбинированного гипертонического раствора хлорида натрия с гидроксипропилкрахмалом [2].

В заключение следует отметить, что, несмотря на большое количество исследований, данные о влиянии различных факторов вторичного ишемического повреждения головного мозга на его оксигенацию и метаболизм немногочисленны и противоречивы. Не определено точное место методов оценки глобальной и регионарной оксигенации мозга в диагностике его вторичных ишемических повреждений. Практически отсутствуют сведения об эффективности и безопасности «агрессивных» методов интенсивной терапии, используемых для лечения вторичной ишемии мозга.

Список литературы

1. Бобринская И.Г., Иминова Х.М. Изменения церебрального кровотока и кислородного обеспечения мозга и методы их коррекции и мониторинга у больных с черепно-мозговой травмой. Новости науки и техн. Сер. «Мед.». Вып. «Реаниматология. Интенсивная терапия. Анестезиология». ВИНТИ 2002; 2: 1–8.
2. Израельян Л.А., Лубнин А.Ю. Влияние комбинированного гипертонического-коллоидного раствора ГиперХАЕС на гемодинамические показатели, показатели транспорта кислорода, внутричерепное давление и церебральную оксигенацию. Анестезиология и реаниматология 2008; 2: 31–36.
3. Кандель Э.И., Николаенко Э.М. Количественные методы исследования мозгового кровообращения и метаболизма мозга в нейрохирургической клинике. В кн.: Нейрохирургическая патология сосудов мозга. Под ред. Коновалова А.Н., Ромоданова А.П., Филатова Ю.М. и др. М.: 1974: 54–66.
4. Кондратьев А.Н., Новиков В.Ю., Саввина И.А., Драгина Н.В. Использование растворов гидроксипропилкрахмала — 6% ГЭК 200/0,5 (Рефортан) и 6% ГЭК 130/0,4 (Волювен) в нейроанестезиологии. Анестезиология и реаниматология 2008; 2: 27–30.
5. Курдюмова Н.В., Амчелавский В.Г. Гипертоническая гипертоническая гемодилюция при церебральном вазоспазме. Вестник интенсивной терапии 2004; 3: 23–26.
6. Лебедев В.В. Гематоэнцефалический барьер в практической нейрохирургии. Нейрохирургия 2006; 2: 6–11.
7. Лубнин А.Ю., Савин И.А. Особенности инфузионно-трансфузионной терапии у нейрохирургических больных. Инфузионно-трансфузионная терапия в клинической медицине: Руководство для врачей. Под ред. Б.Р. Гельфанда. М.: Медицинское информационное агентство, 2009: 163–173.
8. Москаленко Ю.Е. Внутримозговая гемодинамика: биофизические аспекты. Л.: Наука, 1975.
9. Ошоров А.В., Савин И.А., Горячев А.С. и др. Первый опыт применения мониторинга ауторегуляции мозговых сосудов в остром периоде тяжелой черепно-мозговой травмы. Анестезиология и реаниматология 2008; 2: 61–64.
10. Промыслов М.Ш., Смирнов Н.А., Воробьев Ю.В., Бондарь В.И. Изменения метаболизма и кровотока мозга при разрыве аневризм церебральных сосудов. В кн.: Нейрохирургическая патология сосудов мозга. Под ред. Коновалова А.Н., Ромоданова А.П., Филатова Ю.М. и др. М.: 1974: 278–286.
11. Шахнович А.Р., Милованова Л.С. Комплексное исследование кровоснабжения, метаболизма и функций мозга в нейрохирургической клинике. В кн.: Нейрохирургическая патология сосудов мозга. Под ред. Коновалова А.Н., Ромоданова А.П., Филатова Ю.М. и др. М.: 1974: 9–18.
12. Al-Rawi P.G., Tseng M-Y., Nortel J. et al. Effects of systemic hypertonic saline therapy on local cerebral blood flow, tissue oxygenation and chemistry in patients with poor grade subarachnoid haemorrhage. 4-th International Conference on Clinical Microdialysis 2007: 17.
13. Artur F., Jourdan Ch., Perret-Liaudet A. et al. Low Brain Tissue Oxygen Pressure: Incidence and Corrective Therapies. Neurological Res. 1998; 20 (1): 48–51.
14. Bardt T. F., Unterberg A. W., Härtl R. et al. Monitoring of Brain Tissue pO₂ in Traumatic Brain Injury: Effect of Cerebral Hypoxia on Outcome. Acta Neurochirurgica 1998; 71: 153–156.
15. Carlson A.P., Schermer C.R., Lu S.W. Retrospective evaluation of anemia and transfusion in traumatic brain injury. J. Trauma 2006; 61 (3): 567–571.
16. Chance B. Reaction of oxygen with the respiratory chain in cells and tissues. J. Gen. Physiol. 1965; 49: 163–188.
17. Chesnut R.M. Secondary brain insults after injury: clinical perspectives. New Horizons 1995; 3 (3): 366–375.
18. Chesnut R.M., Marshall L.F., Klauber M.R. The role of secondary brain injury in determining outcome from severe head injury. J. Trauma 1993; 34: 216–222.
19. Clifton G.L., Miller E.R., Choi S.C., Levin H.S. Fluid thresholds and outcome from severe brain injury. Crit. Care Med. 2002; 30 (4): 739–745.
20. Cruz J. An additional therapeutic effect of adequate hyperventilation in severe acute brain trauma: normalization of cerebral glucose uptake. J. Neurosurg. 1995; 82 (3): 379–385.
21. De Micheli E., Rizzo P., Bianchi L. et al. Microdialysis to monitor cerebral metabolic changes in severe head injury patients. 4-th International Conference on Clinical Microdialysis 2007: 22.
22. Diring M.N., Videen T.O., Yundt K. et al. Regional cerebrovascular and metabolic effects of hyperventilation after severe traumatic brain injury. J. Neurosurg. 2002; 96 (1): 103–108.
23. Gopinath S.P., Robertson C.S., Contant C.F. et al. Jugular venous desaturation and outcome after head injury. J. Neurol. Neurosurg Psychiatry 1994; 57: 717–723.
24. Gopinath S.P., Valadka A.B., Uzura M., Robertson C.S. Comparison of jugular venous oxygen saturation and brain tissue Po₂ as monitors of cerebral ischemia after head injury. Crit. Care Med. 1999; 27: 2337–2345.
25. Hartl R., Ghajar J., Hochleuthner H., Mauritz W. Treatment of refractory intracranial hypertension in severe traumatic brain injury with repetitive hypertonic/hyperoncotic infusions. Zentralbl. Chir. 1997; 122 (3): 181–185.
26. Henker R.A., Brown S.D., Marion D.W. Comparison of brain temperature with bladder and rectal temperatures in adults with severe head injury. Neurosurgery 1998; 42: 1071–1075.
27. Hensler D., Cooper D.J., Mason K. Factors contributing to fatal outcome of traumatic brain injury: a pilot case control study. Crit. Care Resusc. 2001; 3 (3): 153–157.
28. Hlatky R., Valadka A.B., Gopinath S.P., Robertson C.S. Brain tissue oxygen tension response to induced hyperoxia reduced in hypoperfused brain. J. Neurosurg. 2008; 108 (1): 53–58.
29. Imberti R., Ciceri M., Bellinzona G., Pugliese R. The use of hyperventilation in the treatment of plateau waves in two patients with severe traumatic brain injury: Contrasting effects on cerebral oxygenation. Journal of Neurosurgical Anesthesiology 2000; 12 (2): 124–127.
30. Joseph M., Ziadi S., Nates J. et al. Increases in cardiac output can reverse flow deficits from vasospasm independent of blood pressure: a study using xenon computed tomographic measurement of cerebral blood flow. Neurosurgery 2003; 53 (5): 1044–1051.
31. Katsumura H., Kabuto M., Hosotani K. et al. The influence of total body hyperthermia on brain haemodynamics and blood-brain barrier in dogs. Acta Neurochir. (Wien) 1995; 135 (1–2): 62–69.
32. Kety S.S., Schmidt C.F. The nitrous oxide method for the quantitative determination of cerebral blood flow in man: theory, procedure and normal values. J. Clinical Invest 1948; 27: 476–483.
33. Kiening K.L., Härtl R., Unterberg A.W. et al. Brain Tissue pO₂-Monitoring in Comatose Patients: Implications for Therapy. J. Neurological Res. 1997; 19: 233–240.
34. Kiening K.L., Unterberg A.W., Bardt T.F. et al. Monitoring of cerebral oxygenation in patients with severe head injuries: brain tissue PO₂ versus jugular vein oxygen saturation. J. Neurosurg. 1996; 85: 751–757.
35. Kirkpatrick P.J., Smielewski P., Piechnik S. et al. Early effects of mannitol in patients with head injuries assessed using bedside multimodality monitoring. Neurosurgery 1996; 39 (4): 714–720.
36. Kuschinsky W., Paulson O.B. Capillary circulation in the brain. Cerebrovasc. Brain Metab. Rev. 1992; 4: 261–268.
37. Le Roux P.D., Elliott J.P., Winn H.R. Blood transfusion during aneurysm surgery. Neurosurgery 2001; 49 (5): 1068–1074.
38. Leal-Noval S.R., Rincyn-Ferrari M.D., Marin-Niebla A. et al. Transfusion of erythrocyte concentrates produces a variable increment on cerebral oxygenation in patients with severe traumatic brain injury: a preliminary study. Intensive Care Med. 2006; 32 (11): 1733–1740.
39. Lee E.J., Hung Y.C., Lee M.Y. Anemic hypoxia in moderate intracerebral hemorrhage: the alterations of cerebral hemodynamics and brain metabolism. J. Neurol. Sci. 1999; 164 (2): 117–123.
40. Letarte P.B., Puccio A.M., Brown S.D., Marion D.W. Effect of hypocapnea on CBF and extracellular intermediates of secondary brain injury. Acta Neurochir. Suppl. 1999; 75: 45–47.

41. Magnoni S., Ghisoni L., Locatelli M. et al. Lack of improvement in cerebral metabolism after hyperoxia in severe head injury: a microdialysis study. *J. Neurosurg.* 2003; 98: 952–958.
42. Marion D.W., Darby J., Yonas H. Acute regional cerebral blood flow changes caused by severe head injuries. *J. Neurosurg.* 1991; 74: 407–414.
43. Marion D.W., Puccio A., Wisniewski S.R. et al. Effect of hyperventilation on extracellular concentrations of glutamate, lactate, pyruvate, and local cerebral blood flow in patients with severe traumatic brain injury. *Crit. Care Med.* 2002; 30 (12): 2619–2625.
44. 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; 87: 9–19.
45. McIntyre L.A., Fergusson D.A., Hutchison J.S. et al. Effect of a liberal versus restrictive transfusion strategy on mortality in patients with moderate to severe head injury. *Neurocrit. Care* 2006; 5 (1): 4–9.
46. McLaughlin M.R., Marion D.W. Cerebral blood flow and vasoreactivity within and around cerebral contusions. *J. Neurosurg.* 1996; 85: 871–876.
47. Menon D.K., Coles J.P., Gupta A.K. et al. Diffusion limited oxygen delivery following head injury. *Crit. Care Med.* 2004; 32: 1384–1390.
48. Menzel M., Doppenberg E.M., Zauner A. et al. Cerebral oxygenation in patients after severe head injury: monitoring and effects of arterial hyperoxia on cerebral blood flow, metabolism and intracranial pressure. *J. Neurosurg. Anesthesiol.* 1999; 11: 240–251.
49. Menzel M., Doppenberg E.M., Zauner A. et al. Increased inspired oxygen concentration as a factor in improved brain tissue oxygenation and tissue lactate levels after severe human head injury. *J. Neurosurg.* 1999; 91: 1–10.
50. Muench E., Horn P., Bauhuf C. et al. Effects of hypervolemia and hypertension on regional cerebral blood flow, intracranial pressure, and brain tissue oxygenation after subarachnoid hemorrhage. *Crit. Care Med.* 2007; 35 (8): 1844–1851.
51. Muizelaar J.P., Ward J.D., Marmarou A. et al. Cerebral blood flow and metabolism in severely head-injured children: part 2. Autoregulation. *J. Neurosurg.* 1989; 71: 72–76.
52. Notje J., Coles J.P., Timofeev I. et al. Effect of hyperoxia on regional oxygenation and metabolism after severe traumatic brain injury: Preliminary findings. *Crit. Care Med.* 2007; 35 (12): 1–9.
53. Reinert M., Alessandri B., Seiler R., Bullock R. Influence of inspired oxygen on glucose-lactate dynamics after subdural hematoma in the rat. *Neurol. Res.* 2002; 24 (6): 601–606.
54. Reinert M., Schaller B., Widmer H.R. et al. Influence of oxygen therapy on glucose-lactate metabolism after diffuse brain injury. *J. Neurosurg.* 2004; 101 (2) 323–329.
55. Robertson C.S., Valadka A.B., Hannay H.J. et al. Prevention of secondary ischemic insults after severe head injury. C. Robertson et al. *Crit. Care Med.* 1999; 27: 2086–2095.
56. Sahuquillo J., Amoros S., Santos A. et al. Does an increase in cerebral perfusion pressure always mean a better oxygenated brain? A study in head-injured patients. *J. Sahuquillo et al. Acta Neurochirurgica* 2000; 76 (Suppl): 457–462.
57. Sakas D.E., Bullock M.R., Patterson J. et al. Focal cerebral hyperemia after focal head injury in humans: a benign phenomena? *J. Neurosurg.* 1995; 83: 277–284.
58. Schneider G.H., Sarrafzadeh A.S., Kiening K.L. et al. Influence of Hyperventilation on Brain Tissue pO₂, pCO₂, and pH in Patients with Intracranial Hypertension. *Acta Neurochirurgica* 1998; 71: 62–65.
59. Schwartz S., Hafner K., Aschoff A. et al. Incidence and prognostic significance of fever following intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2000; 54 (2): 354–361.
60. Smith M.J., Le Roux P.D., Elliott J.P., Winn H.R. Blood transfusion and increased risk for vasospasm and poor outcome after subarachnoid hemorrhage. *J. Neurosurg.* 2004; 101 (1): 1–7.
61. Smith M.J., Stiefel M.F., Magge S. et al. Packed red blood cell transfusion increases local cerebral oxygenation. *Crit. Care Med.* 2005; 33 (5) 1104–1108.
62. Stocchetti N., Chieretegato A., De Marchi M. et al. High cerebral perfusion pressure improves low values of local brain tissue O₂ tension (PtiO₂) in focal lesions. *Acta Neurochir Suppl (Wien)* – 1998; 71: 162–165.
63. Stocchetti N., Protti A., Lattuada M. et al. Impact of pyrexia on neurochemistry and cerebral oxygenation after acute brain injury. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2005; 76 (8): 1135–1139.
64. Stocchetti N., Rossi S., Zanier E.R. et al. Pyrexia in head-injured patients admitted to intensive care. *Intensive Care Med.* 2002; 28 (11): 1555–1562.
65. Suazo J.A.C., Maas A.I.R., van den Brink W.A. et al. CO₂ reactivity and brain oxygen pressure monitoring in severe head injury. *Crit. Care Med.* 2000; 28 (9): 3268–3273.
66. Takehara Y., Kanno T., Yoshioka T. et al. Oxygen-dependent regulation of mitochondrial energy metabolism by nitric oxide. *Arch. Biochem. Biophys.* 1995; 323: 27–32.
67. Tisdall M.M., Tachtsidis I., Leung T.S. et al. Increase in cerebral aerobic metabolism by normobaric hyperoxia after traumatic brain injury. *J. Neurosurg.* 2008; 109 (3): 424–432.
68. Tolia C.M., Reinert M., Seiler R. et al. Normobaric hyperoxia-induced improvement in cerebral metabolism and reduction in intracranial pressure in patients with severe head injury: a prospective historical cohort-matched study. *J. Neurosurg.* 2004; 101 (3): 435–444.
69. Torella F., Haynes S.L., McCollum C.N. Cerebral and peripheral oxygen saturation during red cell transfusion. *J. Surg. Res.* 2003; 110 (1): 217–221.
70. Verweij B.H., Muizelaar J.P., Vinas F.C. et al. Impaired cerebral mitochondrial function after traumatic brain injury in humans. *J. Neurosurg.* 2000; 93: 815–820.
71. Vinas F.C. Bedside invasive monitoring techniques in severe brain-injured patients. *Neurol. Res.* 2001; 23: 157–166.
72. York J., Arrillaga A., Graham R., Miller R. Fluid resuscitation of patients with multiple injuries and severe closed head injury: experience with an aggressive fluid resuscitation strategy. *J. Trauma* 2000; 48 (3): 376–379.

Secondary brain injury in patients with intracranial hemorrhage

S.S. Petrikov, V.V. Krylov

Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine (Moscow)

Key words: traumatic brain injury, intracranial hemorrhage, secondary brain injury

The review is dedicated to the problem of secondary brain injury management in patients with severe traumatic brain injury and nontraumatic intracerebral hemorrhage. Literature data on secondary ischemic factors impact on the cerebral blood flow, cere-

bral oxygenation and metabolism was analyzed. Special attention was spared on the different methods of intensive care in secondary brain injury management.

Контактный адрес: Петриков Сергей Сергеевич — докт. мед. наук, вед. науч. сотр. отделения неотложной нейрохирургии Научно-исследовательского института скорой помощи им. Н.В. Склифосовского.
Россия, 129010 Москва, Сухаревская пл., д. 3. Тел.: +7 (903) 736-86-69; e-mail: korrida@rambler.ru

В.В. Крылов — член-корр. РАМН, проф., зав. отделением неотложной нейрохирургии Научно-исследовательского института скорой помощи им. Н.В. Склифосовского (Москва)