

ОГЛАВЛЕНИЕ

Условные сокращения	6
Вместо предисловия	9
Глава 1. Мозговой кровоток (Кондратьев А. Н.)	10
Глава 2. Гематоэнцефалический барьер (Горбачев В. И., Брагина Н. В.)	54
Глава 3. Спинномозговая жидкость. Глимфатическая система (Кондратьев А. Н., Ценципер Л. М.)	83
Глава 4. Внутрочерепной гипертензионный синдром (Горбачев В. И.)	96
Глава 5. Современные представления о диагностике и нейрохирургическом лечении гидроцефалии (Самогтерных К. А.)	129
Глава 6. Нейрогуморальный ответ организма на повреждение (Ценципер Л. М.)	162
Глава 7. Воспалительный ответ и центральная нервная система (Кондратьев А. Н., Ценципер Л. М.)	190
Глава 8. Наиболее часто встречающиеся изменения в желудочно-кишечном тракте у пациентов с повреждением головного мозга (Терехов И. С., Ценципер Л. М., Кондратьев А. Н.)	213
Глава 9. Нейроэндокринные нарушения у больных с поражением центральной нервной системы (Ценципер Л. М., Кондратьев А. Н.)	233
Глава 10. Болевой синдром (Спасова А. П.)	253
Глава 11. Альфа ₂ -адреноагонисты в анестезиологии и интенсивной терапии (Кондратьев А. Н., Козлов И. А., Ценципер Л. М., Румянцева М. В.)	282
Глава 12. Анестезия и интенсивная терапия при черепно-мозговой травме у детей (Александрович Ю. С., Пшенисцов К. В.)	314
Глава 13. Терапевтическая гипотермия в неотложной медицине (Шевелев О. А., Петрова М. В.)	349
Глава 14. Диагностические маркеры при заболеваниях центральной нервной системы (Ценципер Л. М., Рожченко Л. В., Дрягина Н. В., Кондратьев А. Н.)	370
Глава 15. Патофизиологическое обоснование лабораторных исследований у пациентов нейрохирургического профиля (Дрягина Н. В.)	390

ГЕМАТОЭНЦЕФАЛИЧЕСКИЙ БАРЬЕР

Гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) — это сложная гетерогенная система головного мозга с несколькими уровнями избирательного транспорта, регуляции и защиты, способная поддерживать гомеостаз центральной нервной системы. Он представляет собой совокупность тесно взаимодействующих тканевых структур, контролирующих метаболические процессы и поддерживающих оптимальные условия для функционирования мозга. ГЭБ регулирует проникновение из крови в мозг биологически активных веществ, метаболитов, химических веществ, воздействующих на чувствительные структуры мозга; препятствует поступлению в мозг чужеродных веществ, микроорганизмов, токсинов. Существует несколько барьерных образований нервной системы с характерными структурно-функциональными особенностями: гематонейрональный (или гематоцеребральный), гематоликворный и ликвороэнцефалический (или нейроликворный) барьеры (рис. 2.1). Благодаря их существованию головной мозг в значительной степени изолирован от клеток иммунной системы.

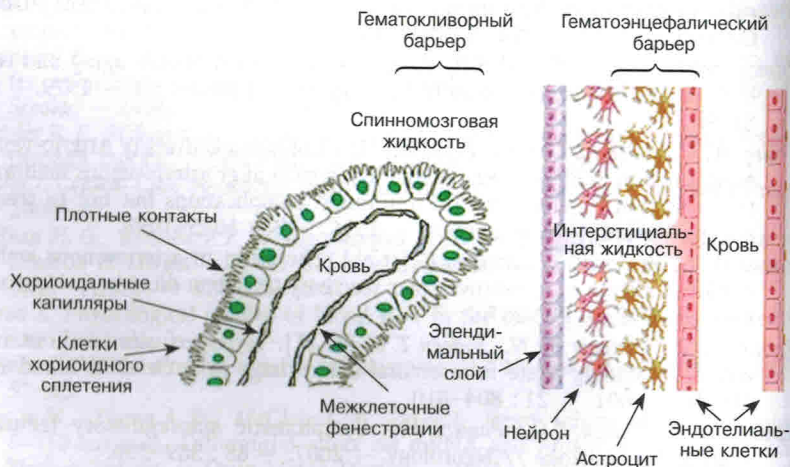


Рис. 2.1. Взаимосвязь гематоликворного и гематоэнцефалического барьеров (Пикалюк В. С. [и др.], 2013)

Внутричерепное-интраспинальное пространство (intracranial-intraspinal space) состоит из нескольких отделов или компартментов. Даже в отдельных областях одного компартмента, например, спинномозговой жидкости (СМЖ), существуют сильные различия в концентрациях лекарственного средства между желудочковым, цистернальным и поясничным отсеками. Таким образом, внутричерепное пространство и позвоночный канал нельзя рассматривать как единый физиологический компартмент: он разделен на пространство спинномозговой жидкости, вне- и внутриклеточные пространства головного и спинного мозга (рис. 2.2).

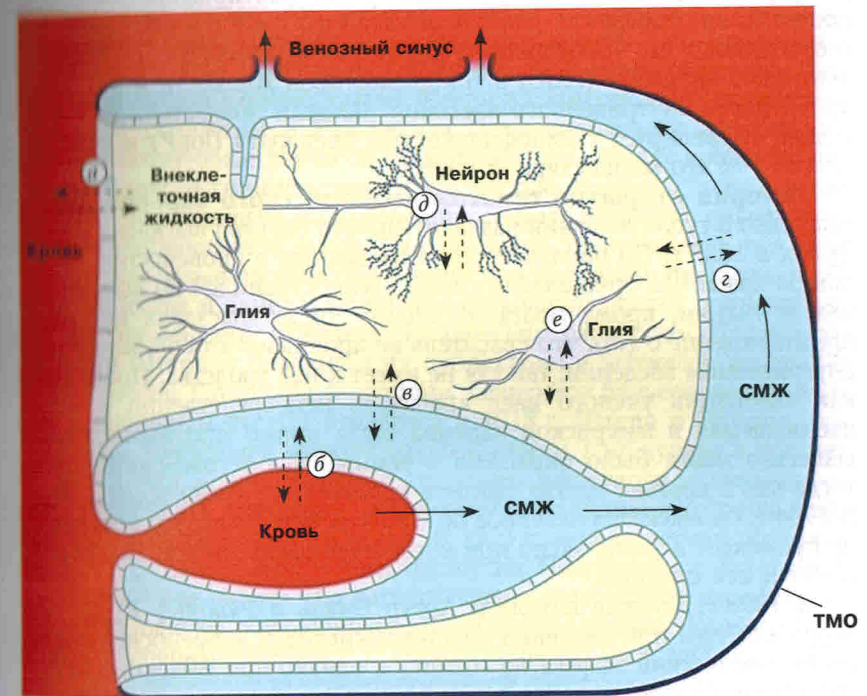


Рис. 2.2. Внутричерепные жидкостные компартменты.

Сплошные стрелки — направление потока спинномозговой жидкости (СМЖ). Пунктирные стрелки показывают, где может произойти диффузия воды или растворенных веществ между мозговыми капиллярами, ликвором и нервной тканью: а — через ГЭБ; б — через эпителий сосудистого сплетения; в — через эпендиму; г — через пиагалиальные мембраны на поверхности головного и спинного мозга; д, е — через клеточные мембраны нейронов и глиальных клеток. Толстая линия — твердая мозговая оболочка (ТМО) и паутинная оболочка (Cabrera-Maqueda J. M. [et al.], 2018)

При внутривенном введении большинство препаратов достигает более высоких концентраций в поясничном, а не в желудочковом компартменте спинномозговой жидкости. В настоящее время для многих соединений не известно, как именно после системного введения концентрация лекарственных средств в интерстициальном пространстве мозга коррелирует с их концентрацией в ликворе.

Когда на продукцию и абсорбцию спинномозговой жидкости не оказывают серьезного влияния неблагоприятные факторы, средний уровень продукции ликвора составляет 20–30 мл/ч. На скорость влияют возраст, ЦПД и некоторые препараты, например диуретики. Для большинства противомикробных препаратов концентрация в ликворе существенно ниже, чем в плазме крови. Соотношение клиренса поступления–выведения для лекарственного средства определяется соотношением его «площади под фармакокинетической кривой (концентрация–время)» (AUC) в спинномозговой жидкости и в плазме крови после внутривенного введения. Данный показатель положительно коррелирует с липофильностью препарата (logP) и отрицательно — с его молекулярной массой.

История открытия гематоэнцефалического барьера. Впервые идею о существовании разделительного барьера высказал Пауль Эрлих в 1885 г. Он обнаружил, что введенный в кровеносное русло крысы краситель трипановый синий распространился по всем органам и тканям, кроме мозга. В 1904 г. Эрлих высказал неверное предположение о том, что краситель не проникает в ткань мозга при внутривенном введении, так как не имеет к ней сродства. После того как помощник ученого ввел краситель непосредственно в мозг, наблюдаемая в микроскоп картина была противоположна: вещество мозга было окрашено в темный фиолетово-синий цвет, тогда как в клетках других органов красителя не было обнаружено. В 1904 г. он высказал неверное предположение о том, что краситель не проникает в ткань мозга при внутривенном введении, так как не имеет к ней сродства.

В 1898 г. венские патологи Артур Бидль и Рудольф Краус обнаружили, что при введении желчных кислот в кровеносное русло нейротоксический эффект не возникал, однако при инъекции непосредственно в мозговую ткань развивалась кома. Немецкий невропатолог Макс Левандовски в 1900 г. повторил опыты Бидля и Крауса с гексацианоферратом калия и, получив схожие результаты, впервые ввел термин Blut-Hirn-Schranke (перегородка между кровью и мозгом), известный в англоязычной литературе как blood-brain barrier.

В 1909 г. южноафриканский хирург Эдвин Гольдман (1862–1913), ученик Эрлиха, обнаружил, что введенный внутривенно краситель трипановый синий не проникает в ткань мозга, но окрашивает сосудистое сплетение его желудочков. В 1913 г. он показал, что

краситель, введенный в спинномозговую жидкость собаки или лошади, проникает в ткань головного и спинного мозга, а периферические органы и ткани при этом не окрашиваются. На основании этих опытов Гольдман предположил существование барьера между мозгом и кровью, который задерживает нейротоксины.

В 1915 г. швейцарский нейроанатом Константин фон Монаков предположил, что хориоидное сплетение и нейроглия выполняют барьерную функцию. В последующие годы им было опубликовано несколько гистологических исследований, посвященных хориоидному сплетению, которое один из его учеников, Фернандо Альенде-Наварро, в публикации 1925 г. именовал «эктомезодермальным барьером» (фр. barrière ecto-mésodermique).

Термин «гематоэнцефалический барьер» (фр. barrière hémato-encéphalique) был предложен швейцарским, а затем советским физиологом Лино Соломоновной Штерн в совместном ее студентами Эрнестом Ротлиным и Раймондом Готье сообщении Женевскому медицинскому обществу от 21 апреля 1921 г.: «Между кровью, с одной стороны, и спинномозговой жидкостью, с другой, есть особый аппарат или механизм, способный просеивать вещества, обыкновенно присутствующие в крови или случайно проникшие в нее. Мы предлагаем называть этот гипотетический механизм, пропускающий одни вещества и замедляющий или останавливающий проникновение других веществ, гематоэнцефалическим барьером». Первые сообщения Штерн и Ротлина и их публикация в Schweizer Archiv für Neurologie und Psychiatrie о наличии защитного барьера между мозгом и кровяным руслом относятся к 1918 г. Штерн и Ротлину посредством тончайшей канюли удалось ввести 1 мг кураре в просвет IV желудочка мозга экспериментального животного и зафиксировать медленную диффузию нейротоксина из спинномозговой жидкости в глубокие ядра мозжечка. В 1921 г. вышла первая обзорная статья Л. С. Штерн в Schweizer Archiv für Neurologie und Psychiatrie, а в 1923 г. — ее работа «La barrière hémato-encéphalique dans les conditions normale et pathologiques». В последнем обзоре, помимо обобщения экспериментальных и гистологических исследований ГЭБ, она роли в нормальной и патологической физиологии, Штерн также рассматривала его участие в фармакодинамике и фармакокинетике нейротропных препаратов. В последующие годы Штерн, основываясь на анализе обширного экспериментального материала, сформулировала положения о ГЭБ и определила его значение для деятельности центральной нервной системы. В 1935 г. под ее редакцией был опубликован первый коллективный сборник, целиком посвященный данной теме.

В 1930-х гг. было сформулировано различие между гематоэнцефалическим и гематоликворным барьерами. Морфологические

структуры, ответственные за ГЭБ, были детально изучены в 1960-х гг. путем электронной микроскопии. К началу 1980-х годов сформировалось представление о ГЭБ как о динамической морфофункциональной структуре, сформированной эндотелиоцитами мозговых капилляров и периендотелиальными структурами (перичеситами, астроцитами, базальной мембраной). Эти положения актуальны и сегодня, хотя постоянно появляются новые данные о структурной организации ГЭБ.

Анатомия гематоэнцефалического барьера. Анатомические элементы, из которых складывается структура ГЭБ, не только защищают мозг, но и регулируют его жизнедеятельность, питание, выведение продуктов обмена. Этими элементами являются функционально и анатомически связанные между собой эндотелиоциты капилляров мозга, астроциты, нейроны и перичеситы, в последнее время объединяемые понятием «нейроваскулярная единица» (рис. 2.3).

Главную роль в обеспечении барьерной функции ГЭБ приписывают клеткам эндотелия сосудов мозга и соединяющим их плотным контактам. Плотные контакты представляют собой межклеточные комплексы, расположенные в апикальной области плазматических мембран соседних эндотелиоцитов и формирующие парацеллюлярный барьер для ионов и макромолекул. В капиллярах мозга плотность межклеточных контактов значительно выше плотности таких контактов в других тканях. Плотные контакты являются наиболее

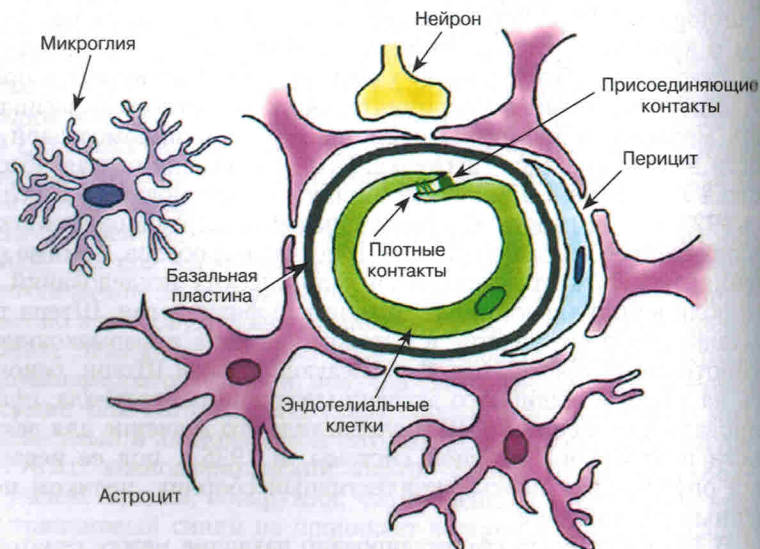


Рис. 2.3. Нейроваскулярная единица (Erdő F. [et al.], 2017)

значительными межклеточными соединениями в эндотелиоците, они значительно ограничивают проницаемость через ГЭБ ионов натрия и калия, в результате чего создается высокое трансэндотелиальное электрическое сопротивление (более 1000 Ом/см²). Плотные контакты представляют собой участки видимой интеграции внешних частей клеточных мембран смежных эндотелиальных клеток. При электронной микроскопии «плотные контакты» выглядят как выгнутые анастомозы с интрамембранными выступающими фибриллами и углублениями в соответствующих местах на противоположной мембране. Среди белков, играющих роль в формировании плотных контактов, наиболее важными являются окклюдин и клаудины. Окклюдин — белок с молекулярной массой 60–65 кДа, который взаимодействует с белком-1 «зоны замыкания» (zonula occludens, ZO-1) на мембране эндотелиоцита. Основная функция окклюдина — регуляция образования плотных контактов между эндотелиоцитами. На сегодня известны 11 белков группы клаудина. Ряд исследователей считает диагностически значимым определение в периферическом кровотоке клаудина-1, который высвобождается при воспалении, инсульте и опухолях центральной нервной системы. Экспрессия клаудинов-3, -5 и -12 связана с поддержанием высокого трансэндотелиального электрического сопротивления. Белки адгезии JAM-A, JAM-B и JAM-C экспрессируются в эндотелии головного мозга и осуществляют функцию регуляции образования и сохранения плотных контактов. Гетерополимеры окклюдина и клаудина формируют каналы между эндотелиоцитами, способные открываться и закрываться, регулируя таким образом селективную диффузию ионов и гидрофильных молекул. Трансмембранные белки взаимодействуют в цитоплазме с белками, расположенными на периферии мембраны эндотелиоцита с образованием больших белковых комплексов. Данные комплексы участвуют в передаче сигнала и регуляции образования и/или восстановления плотных контактов. Среди трансмембранных белков, способных к образованию таких комплексов, наиболее изучены белки ZO-1, ZO-2 и ZO-3, мембраносвязанные гуанилаткиназы-1, -2 и -3 (MAGI-1, 2, 3) и кальций-зависимая сериновая протеинкиназа (CASK).

Присоединяющие контакты образуются мембранными белками кадгеринами, соединяющимися с активным цитоскелетом при помощи промежуточного белка — катенина. Посредством кальцийзависимого взаимодействия внеклеточной части кадгерина с аналогичным доменом кадгерина на поверхности мембраны соседнего эндотелиоцита образуется прочное соединение. В то же время внутриклеточный, цитоплазматический домен кадгерина связан с катенинами, которые, в свою очередь, связаны с активным цитоскелетом. Таким образом, эндотелиоциты оказываются в прочном контакте друг

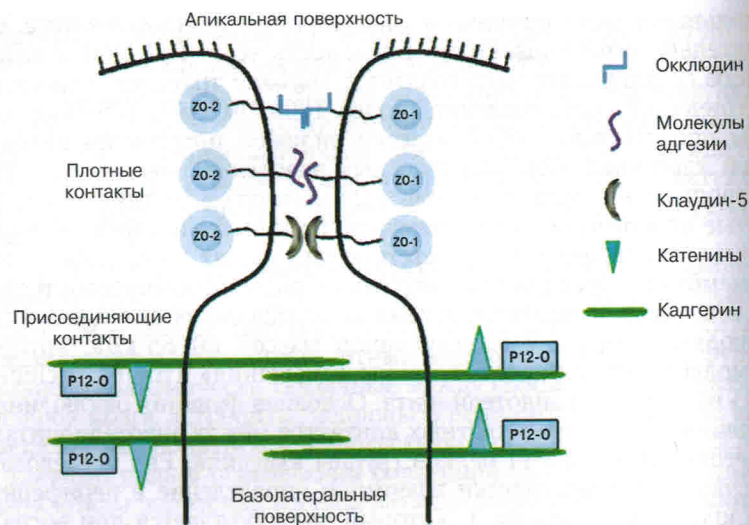


Рис. 2.4. Белки, которые участвуют в формировании плотных и присоединяющих контактов в эндотелиальных клетках микрососудов головного мозга (Erdő F. [et al.], 2017)

с другом. Присоединяющие контакты локализуются чуть ниже плотных; их трансмембранные белки — кадерины и нектины — образуют цитоплазматические комплексы α - и β -катенин и афадин (рис. 2.4).

По-видимому, присоединяющие и плотные контакты, складываясь в «контактный комплекс», оказывают взаимное влияние друг на друга и имеют общие звенья биохимических взаимодействий.

Базальная мембрана окружает и поддерживает экстрацеллюлярный матрикс, отделяющий эндотелиальные клетки от периваскулярных структур. Отростки астроцитов, окружающих капилляры, а также перициты входят в базальную мембрану. Экстрацеллюлярный матрикс является не клеточным компонентом ГЭБ. В состав матрикса входят ламинин, фибронектин, различные типы коллагенов, тенасцин и протеогликаны, экспрессируемые перицитами и эндотелиоцитами. Базальная мембрана обеспечивает механическую поддержку окруженных ею клеток, отделяя эндотелиоциты капилляров от клеток ткани мозга, а также выступает в роли барьера для макромолекул.

Астроциты, нейроглиальные клетки звездчатой формы, выстилают своими отростками базальную мембрану со стороны мозговой ткани. Отростки астроцитов формируют своеобразные розеткообразные поверхностные структуры, что обеспечивает оптимальную двустороннюю коммуникацию между астроцитами и эндотелием без

формирования физического барьера. Отростки астроцитов окружают порядка 95 % аблюминальной поверхности базальной мембраны. Поэтому аксоны нейронов также могут достигать до базальной мембраны, при этом нейроны, в отличие от астроцитов, не являются частью ГЭБ. Питание нейронов и удаление продуктов метаболизма происходит именно с участием астроцитов. Помимо трофической функции, астроциты также выполняют регуляторные функции для плотных контактов эндотелиальных клеток. Еще одним фактором влияния астроцитов на эндотелиоциты является способность пролиферировать соединения, облегчающие адгезию лимфоцитов к сосудистым эндотелиальным клеткам.

Перициты, или клетки Руже, окружают микрососуды головного мозга, включая капилляры, венулы и мелкие артерии. Один перицит, как правило, окружает до 30 % мозгового капилляра. Перициты, в отличие от астроцитов, могут образовывать контакты с эндотелиальными клетками, аналогичные плотным контактам. Основная функция перицитов заключается в обеспечении структурной поддержки и стабильности сосудистой стенки. За счет содержания большого количества способного к сокращению белка актина перициты могут изменять просвет капилляров и, таким образом, принимать участие в регуляции локального кровяного давления. Гибель перицитов приводит к формированию эндотелиальной гиперплазии, микроаневризмов и микрокровоизлияний в паренхиму мозга. Имеются данные об участии перицитов в регуляции гомеостаза, коагуляции в условиях ишемического поражения головного мозга. Перициты также участвуют в ангиогенезе: за счет селективного ингибирования они регулируют пролиферацию, развитие, перемещение и дифференцировку эндотелиальных клеток. Фагоцитарная активность перицитов позволяет им вовлекаться в нейроиммунные процессы.

В целом исследователи достигли единства взглядов на то, какие же структуры собственно формируют барьер. Это эндотелиоциты, экстрацеллюлярный матрикс, астроциты и перициты. Нейроны не входят в состав ГЭБ, однако еще нет единого понимания в отношении того, могут ли граничить аксоны непосредственно с эндотелиоцитами и экстрацеллюлярным матриксом. Соответственно, для оценки состояния ГЭБ оправданно будет исследовать функцию формирующих его клеток, состоятельность межэндотелиальных контактов, а также нейронального компонента нервной ткани. Все компоненты ГЭБ находятся в тесной взаимосвязи между собой, чем и обеспечивается уникальность данного биологического барьера.

Известно, что ГЭБ имеют шесть анатомических образований:

- 1) *area postrema* ромбовидной ямки (дна IV желудочка),
- 2) шишковидное тело (эпифиз),
- 3) нейрогипофиз,

НАИБОЛЕЕ ЧАСТО ВСТРЕЧАЮЩИЕСЯ ИЗМЕНЕНИЯ В ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОМ ТРАКТЕ У ПАЦИЕНТОВ С ПОВРЕЖДЕНИЕМ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Чаще всего со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) у пациентов с повреждением головного мозга различной этиологии встречаются кровотечения и нарушения всасывания. Желудочно-кишечные кровотечения (ЖКК) по локализации подразделяются на кровотечения из верхних и нижних отделов ЖКТ (рис. 8.1).

ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНЫЕ КРОВОТЕЧЕНИЯ ИЗ ВЕРХНИХ ОТДЕЛОВ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА У ПАЦИЕНТОВ С ПОВРЕЖДЕНИЕМ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Повреждение головного мозга, операционный стресс, введение глюкокортикостероидов — все это может поспособствовать образованию острых эрозий и язв в ЖКТ, что в свою очередь может приводить к развитию ЖКК.

Кровотечение из верхних отделов пищеварительного тракта остается одним из наиболее частых и тяжелых осложнений у пациентов в критическом состоянии. Их доля составляет от 5 до 47 % (Гельфанд Б. Р. [и др.], 2005). Эти кровотечения характеризуются полиэтиологичностью, а их встречаемость колеблется, по разным источникам, по причине гетерогенности популяции, разных определений ЖКК и трудностей диагностики последних (MacLaren R. [et al.], 2014; Krag M. [et al.], 2015).

Смертность от ЖКК конкурирует с летальностью от острого инфаркта миокарда и онкологических заболеваний.

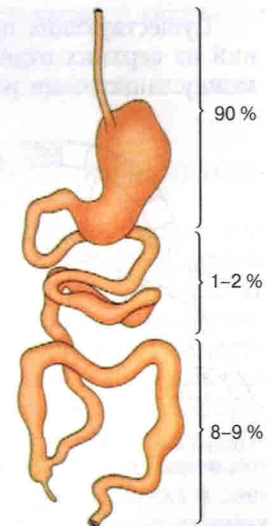


Рис. 8.1. Частота ЖКК по локализации (Блок Б. [и др.], 2007)

Гипертоническая болезнь; ишемическая болезнь сердца; заболевания крови (геморрагический васкулит, гемофилия, лейкозы); осложнения антикоагулянтной терапии; токсические и инфекционные васкулопатии; тромбоцитопатии; сахарный диабет; сосудистые мальформации — все это может привести к острой патологии ЦНС. Вместе с тем необходимость проведения, к примеру, антикоагулянтной, антиагрегантной терапии и тромболизиса при ишемическом инсульте также влияет на выбор тактики при гастродуоденальных кровотечениях. Все это осложняет диагностику и выбор тактики лечения (Багненко С. Ф. [и др.], 2009).

Пациенты в крайне тяжелом и тяжелом состояниях находятся в группе риска стрессовых эрозий слизистой оболочки желудка (Marik P. E. [et al.], 2010).

Факторы риска возникновения кровотечений из поврежденной слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки:

- ИВЛ более 3 сут;
- коагулопатия;
- острая почечная недостаточность;
- печеночная недостаточность;
- травмы и повреждения ЦНС.

Этиология и патогенез желудочно-кишечных кровотечений

Существующие представления о причинах развития кровотечений из верхних отделов ЖКТ базируются на смещении равновесия между защитными и агрессивными факторами (рис. 8.2).

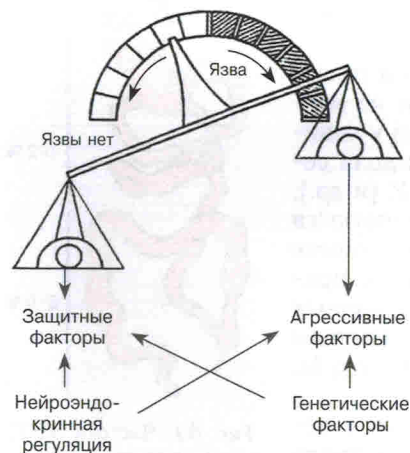


Рис. 8.2. Весы Шея

Факторы агрессии и защиты в механизме язвообразования.

Защитные факторы:

- адекватная ощелачивающая функция антрального отдела желудка;
- адекватный уровень кровоснабжения слизистой оболочки желудка;
- нормальное состояние местного иммунитета, секреция лизолецитина, простагландинов, иммуноглобулинов;
- антродуоденальный гастральный тормоз.

Агрессивные факторы:

- гиперпродукция соляной кислоты и пепсина (рис. 8.3);

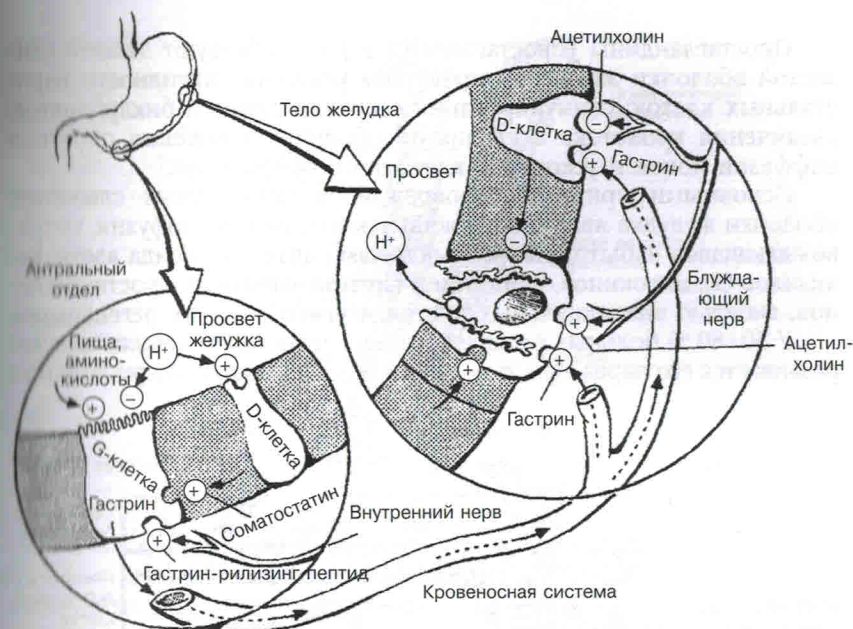


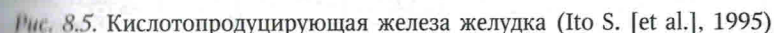
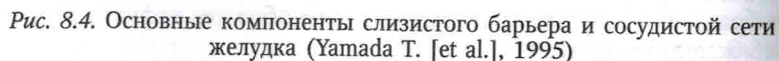
Рис. 8.3. Регуляция секреции соляной кислоты в желудке.

Основная (лиганд-рецепторная) регуляция выработки соляной кислоты обкладочными клетками: D-клетки — соматостатиновые клетки; G-клетки — гастриновые клетки (Yamada T. [et al.], 1995)

- тканевая гипоксия, нарушение микроциркуляции, ишемизация слизистой оболочки желудка;
- нарушение гастродуоденальной моторики;
- инвазия *Helicobacter pylori* (фактор остается спорным) (Ступин В. А. [и др.], 2006).

Защитный барьер состоит из клеток слизистой оболочки желудка, секретирующих слизь и бикарбонаты (рис. 8.3, 8.4). Факторы регуляции, стимулирующие секрецию пепсина и соляной кислоты, одновременно стимулируют выделение слизи и синтез бикарбонатов. Бикарбонаты необходимы для поддержания pH у поверхности эпителия, близкого к нейтральному. Важную роль в поддержании базального уровня секреции бикарбонатов играют эндогенные простагландины. Простагландины и факторы роста, в первую очередь эпидермальный (ЭФР) и трансформирующий (ТФР), позволяют повысить регенеративные свойства слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки. Этот процесс происходит не за счет деления клеток, а в результате их движения из крипт желез вдоль базальной мембраны и в результате закрытия таким образом дефекта в участке поврежденного эпителия.

У 50–80 % больных с повреждением слизистой оболочки желудка развивается его парез, при этом сохраняется адекватная перистальтика



Последовательность развития повреждения при этом схематично выглядит так: повреждение целостности слизистой оболочки (стресс-гастрит → стресс-язвы), нарушение моторики, отек слизистой оболочки (в первую очередь этому способствует гипоальбуминемия). Эрозии в зависимости от глубины подразделяются на поверхностные диффузные с низким риском развития кровотечения и глубокие локализованные язвы с высоким риском геморрагических осложнений.

АНЕСТЕЗИЯ И ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЕ У ДЕТЕЙ

ФИЗИОЛОГИЯ РЕГУЛЯЦИИ МОЗГОВОГО КРОВотоКА И ВНУТРИЧЕРЕПНОГО ДАВЛЕНИЯ У ДЕТЕЙ

Адекватное кровоснабжение головного мозга является обязательным и неотъемлемым условием нормального функционирования всего организма человека в целом. На долю мозгового кровотока (МК) (у взрослых) приходится около 20 % сердечного выброса и 20 % всего кислорода, потребляемого организмом, что свидетельствует о высокой метаболической активности центральной нервной системы (ЦНС).

В физиологических условиях МК строго контролируется, как за счет местных, так и системных механизмов, чем обеспечивается ауторегуляция МК, однако при развитии критического состояния возникают значительные расстройства механизмов ауторегуляции, что и становится основной причиной вторичного поражения ЦНС.

В частности, МК зависит от системного артериального давления, центрального венозного и внутричерепного давлений, которые в условиях критического состояния подвержены значительным колебаниям и не могут обеспечить адекватное церебральное перфузионное давление.

Ориентировочно оценить церебральное перфузионное давление, а следовательно, и адекватность мозгового кровообращения можно с помощью эмпирической формулы:

$$\text{ЦПД} = \text{САД} - \text{ВД}.$$

Под ауторегуляцией МК подразумевается способность поддерживать относительно постоянное его значение в условиях колебаний системного артериального давления путем изменения сосудистого сопротивления.

Ауторегуляция МК достигается путем взаимодействия трех основных факторов:

1. Миогенная ауторегуляция сосудистого тонуса артериол, обусловленная различиями в трансмуральном давлении.
2. Гемодинамический удар (зависит от скорости кровотока) — увеличение скорости МК может привести к вазоконстрикции.
3. Метаболические факторы регуляции МК (парциальное давление углекислого газа, кислорода, pH крови и др.).

Следует отметить, что компенсаторные механизмы ауторегуляции МК включаются не сразу, а спустя 10–60 с после изменений системного артериального, центрального венозного и внутричерепного давлений.

В то же время при церебральном перфузионном давлении от 60 до 150 мм рт. ст. МК практически не меняется, поскольку снижение САД приводит к вазодилатации сосудов головного мозга, и наоборот, повышение САД приводит к вазоспазму церебральных сосудов.

Однако при церебральном перфузионном давлении меньше 60 мм рт. ст. вазодилатация сосудов головного мозга становится уже недостаточной для поддержания адекватного МК при дальнейшем снижении системного АД (рис. 12.1).

Мозговой кровоток становится зависимым от системного АД, при этом снижение САД сопровождается снижением МК.

Это особенно характерно для новорожденных в критическом состоянии, поэтому устранение артериальной гипотензии и поддержание адекватного САД является основной задачей при лечении этой категории пациентов.

При САД, соответствующем верхней границе давления ауторегуляции, вазоспазм сосудов головного мозга не способен пре-

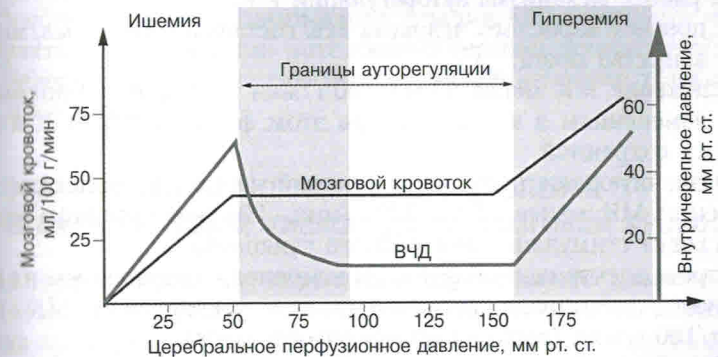


Рис. 12.1. Влияние церебрального перфузионного давления на мозговой кровоток

(Ошоров А. В., Горячев А. С., Попугаев К. А. [и др.]. Мониторинг церебрального перфузионного давления в интенсивной терапии // Вест. анестезиол. и реаниматол. — 2013. — Т. 10. — № 2. — С. 52–59)

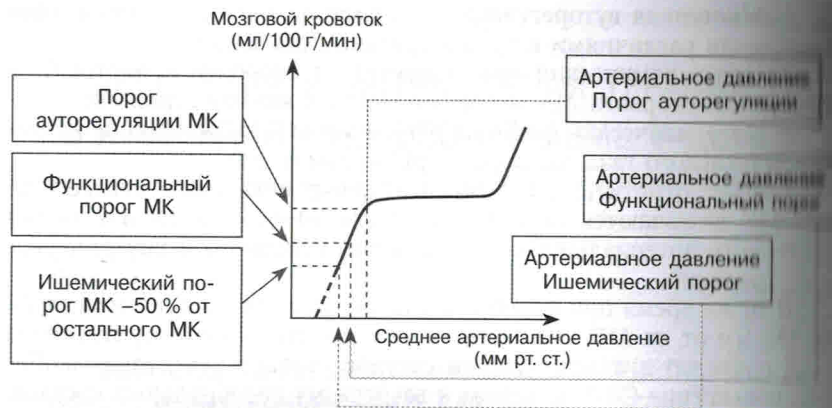


Рис. 12.2. Ауторегуляционный, функциональный и ишемический пороги САД, определяющие МК у новорожденных

дотвратить увеличения МК при повышении АД. Повышение давления крови внутри сосуда может вызвать пассивную вазодилатацию, что приведет к резкому увеличению МК и нарушению целостности ГЭБ.

С патофизиологической точки зрения, имеются три уровня функциональных нарушений по степени тяжести, которые можно использовать как ориентир при определении гипотензии (рис. 12.2). Именно эти уровни определяют адекватность церебральной перфузии и работу механизма ауторегуляции МК.

В норме у взрослого человека МК составляет 50–55 мл/мин на 100 г вещества мозга.

Снижение МК менее 50 мл/100 г/мин приводит к биохимическим изменениям в клетке, но при этом функция нервных клеток остается сохранной.

Незначительное нарушение функций нейронов происходит при снижении МК менее 35 мл/100 г/мин. Именно при этом уровне происходит стимуляция анаэробного гликолиза.

Утрата электрической функции нейронов с сохранением их мембранного потенциала происходит при уменьшении МК ниже 25 мл/100 г/мин (верхний ишемический порог).

При дальнейшем снижении МК до 15 мл/100 г/мин исчезают электроэнцефалографические и вызванные потенциалы, но структурная организация нервных клеток при этом сохраняется.

Критическим порогом МК для необратимого повреждения клеток считают 10–15 мл/100 г/мин (нижний ишемический порог).

при котором нарушается клеточный ионный гомеостаз). На этой стадии запускается каскад необратимой гибели нейрона.

При снижении МК менее 10 мл/100 г/мин наступает абсолютная (полная) ишемизация, и в течение 6–8 мин развиваются необратимые повреждения нейронов и клеток нейроглии — клеточная смерть (некроз), то есть формируется зона инфарктного ядра.

Таким образом, при тяжелом церебральном повреждении существуют два критических порога кровотока: 1) ниже 25 мл/100 г/мин, при котором происходит утрата электрической функции нейронов; 2) ниже 10–15 мл/100 г/мин, при котором нарушается клеточный ионный гомеостаз.

В диапазоне церебральной перфузии от 15 до 25 мл/100 г/мин функционирует зона потенциально жизнеспособной ткани, или зона пенумбры, где в целом сохранен энергетический метаболизм и имеются лишь функциональные, но не структурные изменения.

Это область, в которой жизнеспособный нейрон с сохраненным мембранным потенциалом и ионным гомеостазом, не может поддержать свой метаболизм из-за «критической», или «мизерной» перфузии (Pulsinelli W., 1992; Hossmann K. A., 1994; Ginsberg M. D. [et al.], 1994; Warlow C. P., 1996; Heiss W. D., 2002).

Таким образом, основная задача врача анестезиолога-реаниматолога при проведении интенсивной терапии острой церебральной недостаточности — это устранение артериальной гипотензии, поддержание адекватного церебрального перфузионного давления и устранение гипоксии как на системном, так и на клеточном уровнях, что позволит предотвратить вторичное повреждение нейронов.

Основными механизмами ауторегуляции МК, которыми можно управлять при проведении интенсивной терапии острой церебральной недостаточности, являются парциальное давление углекислого газа и кислорода.

ВЛИЯНИЕ ПАРЦИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ УГЛЕКИСЛОГО ГАЗА И КИСЛОРОДА НА МОЗГОВЫЙ КРОВОТОК

1. При гиперкапнии повышение парциального давления CO_2 на 1 кПа (7,5 мм рт. ст.) вызывает повышение церебрального кровотока примерно на 25–35 %.

2. При pCO_2 выше 10–11 кПа (75–82,5 мм рт. ст.) МК не способен больше увеличиваться из-за максимальной вазодилатации сосудов головного мозга.

3. При pCO_2 ниже 2,5 кПа (18,75 мм рт. ст.) дальнейшего вазоспазма сосудов головного мозга не происходит. Вероятнее всего, это

обусловлено гипоксией, приводящей к компенсаторной вазодилатации.

4. Время полупериода реакции сосудов головного мозга на изменение PaCO_2 составляет 20 с.

5. Изменения внеклеточного pH головного мозга, обусловленные длительной гипервентиляцией и гипокапнией, полностью нормализуются в течение 6–12 ч.

6. Уменьшение PaO_2 приводит к умеренно выраженной вазодилатации.

7. При гипероксии отмечается небольшое, но значимое снижение МК, составляющее около 10 %.

Одним из факторов, влияющих на МК, является и вязкость крови, которая также может быть изменена путем целенаправленного терапевтического воздействия. Повышение вязкости крови и увеличение ее реологических свойств может стать причиной повышения общего периферического сосудистого сопротивления и снижения скорости МК.

Гемодилюция и снижение вязкости крови, наоборот, сопровождаются снижением общего периферического сосудистого сопротивления и улучшением церебрального кровотока.

АНЕСТЕЗИЯ ПРИ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЕ

Предоперационная подготовка. Проводят минимальное клинико-лабораторное обследование, так как в большинстве случаев хирургическое вмешательство проводится по экстренным показаниям.

Основным показанием для экстренной операции при ЧМТ является развитие дислокационного синдрома на фоне сдавления головного мозга гематомой.

При сочетанной травме тактика анестезиологического обеспечения определяется в зависимости от характера и степени тяжести поражения ЦНС.

Премедикация у пациентов с тяжелой ЧМТ не требуется (*риск прогрессирования гиповентиляции на фоне введения седативных препаратов!*).

Назначение атропина сульфата показано только при наличии абсолютных показаний (выраженной брадикардии, гиперсаливации, бронхорее).

Индукция анестезии. Обязательна стабилизация показателей деятельности сердечно-сосудистой системы, предотвращение резких колебаний системного АД и церебрального перфузионного давления.

Церебральное перфузионное давление = САД — ВЧД — ЦВД.

Проводят катетеризацию двух венозных сосудов, при необходимости показана катетеризация магистральной вены.

Для стабилизации показателей гемодинамики используют 0,9 %-ный раствор натрия хлорида и растворы желатина («Гелофузин»).

Абсолютно противопоказано применение гипоосмолярных растворов и растворов глюкозы!

При отсутствии эффекта от введения 0,9 %-ного раствора хлорида натрия и гемодинамических кровезаменителей целесообразно внутривенное болюсное введение 3 %-ного раствора хлорида натрия в дозе 5–10 мл/кг.

Введение инотропных и вазопрессорных препаратов — по показаниям!

Обязательным компонентом индукции анестезии у пациентов с ЧМТ является использование опиоидного анальгетика, который *должен быть введен до интубации трахеи!*

Кетамин у пациентов с тяжелой ЧМТ лучше не использовать! Его применение показано только при нестабильной гемодинамике и выраженной артериальной гипотонии, не поддающейся коррекции.

Для обеспечения гипнотического эффекта во время анестезии у детей с тяжелой ЧМТ возможно применение тиопентала натрия, андазолама, диазепама и пропофола.

Для достижения тотальной миоплегии лучше всего использовать велеполяризующий миорелаксант, так как он предотвращает увеличение концентрации калия и гистамина в крови. Препаратами выбора являются ардуан или норкурон.

При атонии и арефлексии миорелаксант можно не использовать.

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ СРЕДСТВ ДЛЯ АНЕСТЕЗИИ ПРИ ТЯЖЕЛОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЕ У ДЕТЕЙ

Гипнотики.

Мидазолам. Уменьшение МК наблюдается при введении мидазолама в дозе 0,15 мг/кг (Forster A. [et al.], 1982). Доза для индукции анестезии по данным различных источников варьирует от 0,1 до 0,3 мг/кг (Jones R. D. [et al.], 1994; Mathew P. J. [et al.], 2003).

При использовании мидазолама показатели гемодинамики остаются более стабильными по сравнению с использованием тиопентала натрия и пропофола, однако в связи с тем, что время для раз-

вития гипноза при его использовании увеличивается, он не является препаратом выбора у пациентов с полным желудком, а также при необходимости выполнения быстрой последовательной индукции (Mathew P. J. [et al.], 2003).

Тиопентал натрия. На протяжении многих десятилетий этот препарат был «золотым стандартом» среди гипнотиков, применяемых во время анестезии. Для индукции анестезии его обычно назначают в дозе 5 мг/кг, однако одним из наиболее опасных побочных эффектов данного препарата является артериальная гипотензия, что особенно справедливо при наличии у пациентов гиповолемии и исходной артериальной гипотензии (Hoerauf K. H. [et al.], 1993; Nieminen K. [et al.], 2002).

Назначение тиопентала натрия детям в дозе 5 мг/кг сопровождается снижением ВЧД на 48 % и уменьшением средней скорости МК приблизительно на 15–21 %, однако ЦПД при этом практически не меняется (de Bray J. M. [et al.], 1993).

Пропофол. В одном из исследований было продемонстрировано, что пропофол уменьшает скорость МК примерно на 65 % от исходного. Одним из достоинств пропофола является и то, что он способствует уменьшению объема крови в церебральных сосудах на 80 %, что особенно ценно у пациентов с прогрессирующей ВЧГ (Kaisti K. [et al.], 2002, 2003).

Средняя доза пропофола для индукции анестезии у детей в возрасте 6–12 лет составляет 2,2 мг/кг, в то время как у детей первого года жизни она несколько выше — 2,9 мг/кг (Coté C. J., 2010). У взрослых пациентов она равна 1,00–1,75 мг/кг (Reves J. G. [et al.], 2010).

Следует помнить, что этот препарат также может стать причиной артериальной гипотензии, особенно у пациентов с полнотравмой, для которых характерна гиповолемия.

Наркотические анальгетики. Внутривенное введение любых наркотических анальгетиков может сопровождаться артериальной гипотензией, поэтому до индукции анестезии следует устранить имеющуюся гиповолемию и подготовить лекарственные препараты для коррекции артериальной гипотензии.

Фентанил. У здоровых взрослых лиц введение фентанила в дозе 17 мкг/кг сопровождается снижением церебрального кровотока и уменьшением потребности в кислороде на 21 и 26 % соответственно. Оптимальная доза фентанила у детей существенно варьирует (от 2 до 100 мкг/кг) и зависит от конкретной клинической ситуации и объема хирургического вмешательства (Coté C. J., 2010). При развитии артериальной гипотензии оправдано внутривенное болюсное введение фенилэфрина в дозе 2–10 мкг/кг (Shann F., 2010).

Ремифентанил. Ремифентанил — короткодействующий наркотический анальгетик нового поколения, который в настоящее время широко используется в зарубежной клинической практике.

Стартовая доза ремифентанила для индукции анестезии составляет 0,10–0,25 мкг/кг с последующей внутривенной инфузией со скоростью 0,25 мкг/кг/мин. Болюсных введений ремифентанила следует избегать, поскольку риск развития артериальной гипотензии крайне высок (Ross A. K. [et al.], 2001). Следует помнить, что у детей раннего возраста может потребоваться введение препарата в более высоких дозах: 0,6–0,9 мкг/кг/мин (Kim S. H. [et al.], 2013).

Морфин. При использовании морфина отмечается уменьшение ВЧД, и потребности мозга в кислороде, хотя степень выраженности этих эффектов крайне незначительна. Для индукции анестезии обычно используется доза 0,1–0,2 мг/кг. У новорожденных и детей раннего возраста она может быть снижена в связи с длительным периодом выведения у данной категории пациентов. В послеоперационном периоде для аналгезии скорость введения морфина путем продленной инфузии у новорожденных обычно составляет 10–30 мкг/кг/ч, у детей старшего возраста — 20–80 мкг/кг/ч (Shann F., 2010).

Миорелаксанты. Применение сукцинил-холина у детей с тяжелой ЧМТ сопряжено с высоким риском развития таких осложнений, как внутричерепная гипертензия и злокачественная гипертермия, поэтому их применение в данном случае встречается крайне редко.

Рокуроний. При использовании рокурония следует помнить, что его доза у новорожденных и детей раннего возраста должна быть уменьшена, в то время как у пациентов 2–8 лет требуется назначение более высоких доз даже по сравнению со взрослыми (Wierda J. M. [et al.], 1997).

Чаще всего рокуроний вводят внутривенно болюсно в дозе 0,9 мг/кг, при этом миоплегия достигается также быстро, как при использовании сукцинил-холина (Naguib M. [et al.], 1997; Cheng C. A., 2002).

Достаточно быстрое восстановление нервно-мышечной проводимости характерно для детей от 1 года до 5 лет. При необходимости длительной миоплегии рокуроний вводится путем постоянной инфузии в дозе 5–15 мкг/кг/мин.

Ингаляционные анестетики. У детей с тяжелой ЧМТ ингаляционные анестетики можно использовать для поддержания анестезии. Показатели минимальной альвеолярной концентрации ингаляционных анестетиков в зависимости от возраста представлены в табл. 12.1.

Наиболее значимые клинические эффекты ингаляционных анестетиков представлены в табл. 12.2.