

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«БЕЛОРУССКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ»

Кафедра анестезиологии и реаниматологии

А.Н. НАЛЕДЬКО, В.Э. ОЛЕЦКИЙ

**НЕЙРОПРОТЕКТИВНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ
ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЕ**

Учебно-методическое пособие

Минск, БелМАПО
2022

УДК 617.51+616.831]-001-085.21(075.9)

ББК 56.138.7я78

Н 23

Рекомендовано в качестве учебно-методического пособия
НМС Государственного учреждения образования
«Белорусская медицинская академия последипломного образования»
протокол № 10 от 28.11.2022

Авторы:

Наледько А.Н., старший преподаватель кафедры анестезиологии и реаниматологии БелМАПО

Олецкий В.Э., доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии БелМАПО, к.м.н., доцент

Рецензенты:

Дзядзько А.М., заведующий отделом анестезиологии и реаниматологии ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии», д.м.н., доцент

Кафедра анестезиологии и реаниматологии ГУ «Белорусский государственный медицинский университет»

Наледько А.Н.

Н 23 **Нейропротективная терапия при черепно-мозговой травме : учеб.-метод. пособие / А. Н. Наледько, В.Э. Олецкий. – Минск : БелМАПО, 2022. – 38 с.**

ISBN 978-985-584-788-6

В учебно-методическом пособии освещены вопросы, касающиеся основных аспектов нейропротективной терапии при черепно-мозговой травме.

Учебно-методическое пособие предназначено для слушателей, осваивающих содержание образовательных программ: переподготовки по специальностям «Анестезиология и реаниматология» (дисциплина «Частная реаниматология и интенсивная терапия»), повышения квалификации врачей-анестезиологов-реаниматологов и других врачей хирургического профиля.

УДК 617.51+616.831]-001-085.21(075.9)

ББК 56.138.7я78

ISBN 978-985-584-788-6

© Олецкий В.Э., Наледько А. Н., 2022

© Оформление БелМАПО, 2022

Введение

Черепно-мозговая травма (ЧМТ) на протяжении многих лет остается одной из ведущих причин смерти и инвалидности у пациентов трудоспособного возраста. Серьезную проблему для клиницистов, занимающихся ее лечением, представляет чрезвычайная неоднородность в отношении механизмов и характера повреждений, последующих патофизиологических изменений, результатов визуализации и клинико-лабораторных исследований. Безусловно, лечение ЧМТ требует комплексного междисциплинарного подхода, начиная от момента неотложной помощи и раннего хирургического вмешательства до реабилитации. Патофизиологические изменения можно разделить на первичные и вторичные. Первичные представляют собой комплекс повреждений полученных непосредственно в момент травмы, а вторичные - каскад событий, происходящих, как вследствие первичной травмы, так и последующих физиологических изменений.

Концепция вторичной травмы головного мозга легла в основу разработки современных методов нейропротекции. Собственно термин нейропротекция обозначает любую стратегию или комбинацию стратегий, препятствующих или замедляющих повреждение ткани мозга, способствующих морфологическому, метаболическому и функциональному восстановлению нейронов и их окружения. В этом контексте можно выделить общие мероприятия, направленные на предупреждение вторичного повреждения головного мозга за счет гипоперфузии, ишемии и гипоксии, а также узко направленные меры фармакологического воздействия на отдельные звенья патологических каскадов на уровне внутриклеточного метаболизма и межклеточного взаимодействия.

Принципиально важна адекватная помощь в первые минуты после травмы для предотвращения прогрессирования вторичных патологических процессов. Приоритет отдается угрожающим жизни экстракраниальным повреждениям, нарушению проходимости дыхательных путей, несостоятельности дыхания и кровообращения. Своевременное устранение подобных проблем составляет основу нейропротекции.

Эпидемиология

Черепно-мозговая травма является основной причиной смерти и инвалидности в странах с высоким уровнем дохода среди людей в возрасте от 5 до 45 лет. Эпидемиологические данные о черепно-мозговой травме из США показывают, что 1,7 миллиона человек ежегодно обращаются за

медицинской помощью после травмы головы. Подсчитано, что на 100 000 населения приходится 88 госпитализаций, при этом 5,2 миллиона человек становятся инвалидами после черепно-мозговой травмы и 52 000 человек умирают в год, что обходится обществу в 77 миллиардов долларов. Считается, что в Европе ежегодно насчитывается 2,5 миллиона пострадавших от черепно-мозговых травм, что приводит к госпитализации 262 человек на 100 000 населения и приблизительно к 75 000 смертей. Наряду с высокой летальностью, серьезную озабоченность вызывает длительная нетрудоспособность, которая может иметь место после черепно-мозговой травмы любой степени тяжести, первоначально классифицированной как легкая или среднетяжелая. Тяжесть черепно-мозговой травмы принято оценивать с помощью шкалы ком Глазго, системы для оценки уровня сознания на основе клинических признаков, таких как открывание глаз, вербальная реакция и движение конечностей. Приблизительно 80–90% всех пациентов с черепно-мозговой травмой классифицируются как легкие травмы, остальные классифицируются как средние или тяжелые. Смертность пациентов, госпитализированных с черепно-мозговой травмой средней степени тяжести (по шкале ШКГ <13), может достигать 30%. Для пациентов с GCS менее 8 после реанимации уровень смертности может достигать 50%. Отдаленный исход у выживших после тяжелой черепно-мозговой травмы неблагоприятный. Только около 20% пациентов выздоравливают.

Первичное и вторичное повреждение

ЧМТ способна привести к развитию неврологического дефицита за счет как первичных, так и вторичных механизмов. Первичные механизмы включают повреждения, возникающие непосредственно в момент травмы нейронов, аксонов, глии и кровеносных сосудов в результате сдвига, разрыва или растяжения тканей. Вторичное повреждение развивается в течение нескольких минут, дней и даже месяцев после первичного, и является результатом отсроченных биохимических, метаболических и клеточных процессов, инициированных первичным событием. Каскады вторичных повреждений объясняют развитие многих неврологических нарушений, наблюдаемых после ЧМТ, и их отсроченный характер позволяет предположить, что существует терапевтическое окно для фармакологического или нефармакологического лечения способного предотвратить прогрессирование повреждения тканей и улучшить исход лечения. В данном контексте нейропротекция определяется, как способность

терапии предотвращать гибель нейронов за счет модуляции и ингибирования патогенетических каскадов, приводящих к клеточной дисфункции.



Рис.1. Механизмы вторичного повреждения головного мозга после черепно-мозговой травмы

Механизмы вторичного повреждения включают широкий спектр процессов, таких как деполяризация мембран, нарушения ионного гомеостаза и высвобождение нейротрансмиттеров (таких как возбуждающие аминокислоты), деградация липидов, митохондриальная дисфункция и инициация воспалительных и иммунных процессов (Рис.1). Последующие биохимические события генерируют большое количество токсичных и провоспалительных молекул, таких как оксид азота, простагландины, активные формы кислорода и азота, а также провоспалительные цитокины, которые приводят к перекисному окислению липидов, нарушению проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) и развитию отека мозга. Сопутствующее повышение внутричерепного давления (ВЧД) может способствовать локальной гипоксии и ишемии, вторичным кровоизлияниям и ущемлению анатомических структур головного мозга, а также

дополнительной гибели нейронов посредством некроза или апоптоза. Хотя каждый из механизмов вторичного повреждения часто рассматривается как отдельное событие, многие из них тесно взаимосвязаны и развиваются параллельно. Все возможные причины вторичного повреждения головного мозга можно разделить на экстракраниальные (например, гипоксия и гипотензия) и внутричерепные (такие, как, гематома, отек головного мозга и инфекция). Исход лечения во многом определяется на самом раннем этапе и критически зависит от адекватной оценки ситуации и своевременного устранения проблем, способных привести к прогрессированию вторичного повреждения головного мозга.

Оценка тяжести повреждения

Только 20% пациентов госпитализируются, и большинство из них выписываются менее чем через 48 часов. Примерно у 1 из 500 пациентов, обращающихся в больницу, развивается внутричерепное кровоизлияние. Задача врача состоит в том, чтобы выявить и эффективно лечить предотвратимые причины вторичного повреждения. В настоящее время принято проводить первичную оценку тяжести ЧМТ на основании уровня сознания по шкале ком Глазго (табл.1):

- Легкая — от 13 до 15 баллов по ШКГ.
- Средняя — от 9 до 12 баллов по ШКГ.
- Тяжелая — от 3 до 8 баллов по ШКГ.

Шкала ком Глазго (ШКГ), обеспечивает высокий уровень корреляции между различными наблюдателями. С ее помощью можно объективно оценить изменение уровня сознания. В случае пациента с ЧМТ рекомендуется конкретизировать наблюдения по каждому параметру, поскольку общие цифры могут быть неправильно истолкованы. Например, пациент набрал в сумме 12 баллов, 4 балла при открытии глаз, 3 по вербальному ответу и 5 по двигательному ответу, что следует обозначать как E4, V3, M5. Следует указать общую сумму и указать знаменатель, чтобы избежать путаницы (например, 12/ E4, V3, M5). Наиболее значимым параметром в большинстве случаев является балл по двигательному ответу. Снижение двигательной оценки даже на 1 балл достоверно свидетельствует об ухудшении состояния больного. Тем не менее, многие исследователи указывают на то, что использование шкалы ком Глазго не отражает гетерогенность черепно-мозговой травмы и, тем самым, ограничивает результаты исследований, в которых она использовалась в качестве основного классификатора для разделения пациентов на группы по тяжести повреждения.

Золотой час

Принимая во внимание практику компьютерной томографии (КТ), межбольничной транспортировки и подготовки к операции, время, доступное для первоначального обследования, неотложной помощи и лечения других травм, составляет менее 1 часа. Этот промежуток времени получил название «золотого часа», когда решающее значение для исхода лечения имеет скорость принятия адекватного решения. Как показывают множественные исследования среди пациентов, перенесших операцию по поводу острой субдуральной гематомы, более 70% имеют функциональное восстановление (хорошее восстановление или умеренная инвалидность), если от момента травмы до операции прошло менее 2 часов.

Таблица 1. Шкала ком Глазго

Клинический параметр	Оценка (баллов)
Открывание глаз (E, Eye response)	
Не открывает	1
Открывает в ответ на болевое раздражение	2
Открывает, в ответ на голос	3
Открывает самопроизвольно, наблюдает	4
Лучший речевой ответ (V, Verbal response)	
Никаких звуков	1
Издаёт звуки, но не слова	2
Произносит отдельные слова	3
Произносит фразы, но речь бессвязная	4
Ориентирован, быстрый и правильный ответ на заданный вопрос	5
Лучший двигательный ответ (M, Motor response)	
Не двигается	1
Патологическое разгибание в ответ на боль (децеребрационная ригидность)	2
Патологическое сгибание в ответ на боль (декортикационная ригидность)	3
Бессмысленные движения в ответ на боль	4
Локализует боль, пытается её избежать	5
Выполнение движений по команде	6

Если задержка составляла от 2 до 4 часов, чуть более 60% пациентов имеют шансы восстановления. Напротив, у тех, кто оперировался более чем через 4 часа после травмы, функциональное восстановление имело место менее чем в 10% случаев. На основании подобных наблюдений был сделан вывод о том, что удаление гематомы, должно быть выполнено в течение 4 часов после травмы, а КТ при наличии показаний в течение часа после первоначального запроса. Однако реалии касающиеся наличия соответствующих ресурсов и транспортировки пациентов между лечебными учреждениями по-прежнему затрудняют достижение этого показателя.

Светлый промежуток, мониторинг уровня сознания

По данным многих авторов до 10-12% пациентов, впоследствии погибших от черепно-мозговой травмы, на момент первичного осмотра были в сознании и выполняли команды. Среди предотвратимых причин подобных ситуаций следует отметить нераспознанную гипоксию, гипотензию и несвоевременную диагностику внутричерепной патологии, которая может быть обусловлена рядом факторов:

1. Своевременно нераспознанное травматическое внутричерепное кровоизлияние. Благодаря совершенствованию службы «скорой медицинской помощи» пациенты с ЧМТ попадают в стационар в течение короткого времени. Из-за чего неврологическое и радиологическое обследование проводится слишком рано, чтобы обнаружить отсроченные или медленно развивающиеся объемные образования в особенности расположенные на дне передней черепной ямки, где костные артефакты затрудняют чтение компьютерной томограммы. Внутричерепная гематома может выглядеть изоденсивной когда КТ проводится слишком рано.

2. Нераспознанное повреждение задней черепной ямки. На наличие ЧМТ обычно указывает повреждение отводящего нерва, из-за его длинного внутричерепного хода. Кроме того могут присутствовать другие признаки, такие как дизконъюгация взгляда, нистагм или подергивание глаз, что должно вызвать подозрение на поражение задней черепной ямки или ствола мозга.

3. Нераспознанные фокальные внутричерепные поражения в невербальной коре, в частности в правой лобной и правой височной долях, которые сопровождаются смазанной клинической картиной с легкой спутанностью сознания, дезориентацией или диффузной головной болью, до тех пор пока не произойдет внезапное ухудшение из-за сдавления ствола

мозга, обструкции. оттока спинномозговой жидкости, острой гидроцефалии или генерализованного повышения внутричерепного давления.

4. Неадекватная оценка посттравматического отека мозга. Даже без видимых массивных ушибов или внутримозговых гематом развитие отека может увеличить эффективный размер объемного поражения головного мозга на 30-40%. На раннем этапе возникает гиперемия и головная боль, а отек обычно развивается в течение суток, достигая своего максимума на вторые-третьи сутки с момента травмы. Выраженная гиперемия, связанная со значительным повышением ВЧД, может сохраняться до 8 дней, предрасполагая к обострению отека мозга, снижению комплайнса и усугублению масс эффекта ушибов или гематом.

5. Нераспознанная посттравматическая гидроцефалия. Гидроцефалия вследствие травматического субарахноидального или внутрижелудочкового кровоизлияния может быть причиной отсроченного ухудшения после первоначального улучшения или отсутствия улучшения, несмотря на благоприятные прогностические предпосылки.

6. Нераспознанные сердечно-легочные проблемы. У пациента с сочетанной травмой могут иметь место нарушения гемодинамики из-за травмы органов живота, грудной клетки, переломов таза. Ушибы легких, флотирующая грудная клетка или напряженный пневмоторакс могут привести к отсроченной дыхательной недостаточности и гипоксемии. После того, как исключены внутричерепные причины ухудшения, следует рассматривать системную патологию. Сердечную недостаточность вследствие субэндокардиальной ишемии и нейрогенный отек легких так же нужно принимать во внимание.

Для исключения описанных выше проблем пациенты с ЧМТ нуждаются в постоянном мониторинге уровня сознания. Как правило, у пациента с черепно-мозговой травмой уровень сознания постепенно улучшается. В обратном случае, вероятнее всего имеет место вторичное повреждение головного мозга. Наиболее значимым параметром является двигательный ответ. Снижение двигательной оценки по ШКГ хотя-бы на 1 балл достоверно свидетельствует об ухудшении состояния больного, что требует неотложного обследования и коррекции лечения.

Раннее ведение больного с черепно-мозговой травмой

Угрожающие жизни экстракраниальные повреждения всегда имеют приоритет по отношению к черепно-мозговой травме. Какой бы серьезной ни

была травма головы, для безопасной транспортировки пострадавшего необходимо стабилизировать. Кроме того, гипотензия и гипоксия являются важными причинами вторичного повреждения головного мозга. Тем не менее, трудоемкие операции, такие как внутренняя фиксация переломов конечностей, следует по возможности отложить. Проходимость дыхательных путей, дыхание и кровообращение являются основными приоритетами. Ведение пациента должно осуществляться в рамках рекомендаций Advanced Trauma Life Support (ATLS), и начинаться с устранения проблем со стороны с дыхания, гемодинамики и возможных внутренних повреждений. У всех пациентов с черепно-мозговой травмой следует предполагать наличие травмы шейного отдела позвоночника, пока не будет доказано обратное. Шейная иммобилизация должна быть установлена, если только пациент не находится в полном сознании и может убедить лечащего врача в том, что у него нет боли или болезненности в шее, сохранен полный объем движений шейного отдела позвоночника и отсутствует неврологический дефицит. Существуют редкие исключения из этого правила, например, у пациента с фиксированной деформацией сгибания из-за анкилозирующего спондилита может быть перелом шейных позвонков; в этом случае размещение шеи в «нейтральном» положении, с помощью шейного воротника, может вызвать неврологическое повреждение. После первичного обследования, обеспечения адекватной вентиляции легких, стабилизации угрожающих жизни экстракраниальных повреждений проводится оценка тяжести черепно-мозговой травмы. На основании чего принимаются решения о дальнейшем ведении пациента.

Тяжелая черепно-мозговая травма

Все пациенты с тяжелой черепно-мозговой травмой (3–8 баллов по ШКГ) нуждаются в консультации нейрохирурга и лечении в нейрохирургическом стационаре. Интубация трахеи и искусственная и вентиляция легких необходимы для поддержания сатурации гемоглобина не менее 95%, P_{CO_2} в диапазоне от 30 до 34 мм. рт. ст. и P_{O_2} свыше 90 мм. рт. ст. На этом этапе величина внутричерепного давления неизвестна, но ее следует считать высокой; поэтому нужно поддерживать среднее артериальное давление не менее 90 мм рт. ст. Даже единичный эпизод гипотензии (систолическое давление ниже 90 мм рт. ст.) при тяжелой черепно-мозговой травме может привести к увеличению смертности на 50%. Гипоксия также может оказывать сильное негативное воздействие, хотя и не столь явное, как гипотензия.

Компьютерная томография (КТ) является методом выбора для визуализации повреждений при черепно-мозговой травме. Современные КТ-сканеры способны детально визуализировать паренхиму головного мозга, геморрагические поражения и отек головного мозга, а также костные повреждения черепа и лицевых костей. Пациентам с риском отсроченного внутримозгового кровоизлияния или отека необходимо проводить повторные КТ-исследования; Разумным эмпирическим правилом является повтор исследований через 24, 72 часа и 7 дней после первичного КТ-исследования. Более поздние КТ исследования могут быть необходимы, чтобы исключить отсроченную посттравматическую гидроцефалию у пациентов, состояние которых не улучшается или наблюдается ухудшение. Основной целью компьютерной томографии при ЧМТ является выявление очага поражения, требующего срочной нейрохирургической эвакуации. В большинстве случаев сканирование необходимо выполнить не позднее первого часа с момента поступления.

Лечение внутричерепной гипертензии

Эффективная реанимация с интубацией трахеи и обеспечением искусственной вентиляции легких, стабилизацией гемодинамики, устранением угрожающих жизни внечерепных проблем, является необходимым условием успешного лечения внутричерепной гипертензии. Стандартные мероприятия по борьбе с внутричерепной гипертензией перечислены в таблице 2.

Самым быстрым средством начального снижения ВЧД является гипервентиляция. Пока реакция мозговых сосудов на уровень углекислого газа сохранена, снижение артериального PaCO_2 приводит к снижению ВЧД примерно на 1 мм рт.ст. на каждые 2-4 мм рт. ст. PaCO_2 . Для синхронизации дыхания больного с аппаратом ИВЛ на этом этапе может потребоваться достаточно глубокий уровень седации и возможно мышечная релаксация. Подъем головы до 30° снижает сопротивление венозному оттоку из головного мозга и, следовательно, ВЧД. Осмотические и петлевые диуретики перемещают жидкость из внутриклеточного и периваскулярного во внутрисосудистое пространство, кратковременно увеличивая церебральную перфузию и резко снижая ВЧД. Маннитол очень эффективен как осмотический диуретик. Петлевые диуретики являются эффективными дополнительными средствами, хотя они могут вызывать водно-электролитные расстройства. Ацетазолamid снижает продукцию ЦСЖ и способствует диурезу, но, как ингибитор карбоангидразы, он также способствует тканевому и метаболическому ацидозу и в острых ситуациях

обычно не используется. Анальгезия и седация уменьшают дискомфорт и возбуждение пациента; Инстилляции местных анестетиков могут уменьшить раздражение трахеи во время эндотрахеальной аспирации, и для пациентов, которым потребуется длительная ИВЛ, разумно выполнить раннюю трахеостомию. Гипертермию, которая способствует расширению сосудов головного мозга и гиперметаболическим повреждениям, следует активно лечить с помощью соответствующих методов гипотермии. Точно так же следует избегать препаратов, которые индуцируют или способствуют расширению сосудов головного мозга или снижают системное артериальное давление и, следовательно, церебральное перфузионное давление (табл.3). Дренаж спинномозговой жидкости через внутрижелудочковый катетер в некоторых ситуациях остается эффективным методом снижения внутричерепного давления, измерения ВЧД и внутричерепного комплайенса.

Таблица 2. Стандартные методы лечения внутричерепной гипертензии

Интубация трахеи и перевод на ИВЛ

Гипервентиляция (достижение PaCO₂ между 25 и 30 мм. рт.ст.)

Подъем головного конца кровати на 30°

Осмодиуретики

Маннитол (нагрузка: 1 г/кг в/в в течение 15–30 мин; поддерживающая терапия: 0,25–0,7 г/кг в/в каждые 4 часа)

Глицерин (0,5-1,0 г/кг перорально или нг каждые 3-4 часа)

Сорбитол (0,25-0,5 г/кг перорально или нг каждые 4 часа)

Петлевые диуретики (опционально)

Этакриновая кислота (0,5-1,0 мг/кг в/в после осмотического диуретика)

Ингибитор карбоангидразы (опционально)

Ацетазоламид (250-500 мг перорально, нг или в/в каждые 6-12 часов)

Мышечные релаксанты (если это необходимо для для синхронизации с ИВЛ)

Панкуроний (4-6 мг/ч каждый час или в виде в/в инфузии)

Векуроний (6-10 мг/ч в виде в/в инфузии)

Атракуриум (50-75 мг/ч в виде в/в инфузии)

Аналгетики

Морфина сульфат (0,1–0,15 мг/кг в/м каждые 4 ч или 1–2 мг/ч в виде внутривенной инфузии)

Фентанил (0,5-2,0 мг/ч 2 мг/ч в виде внутривенной инфузии)

Седативные препараты

Диазепам (5-10 мг в/в с повторным введением до достижения эффекта)

Лоразепам (0,5-2,0 мг/ч перорально или внутривенно капельно)

Дренаж спинномозговой жидкости (внутрижелудочковый катетер)

Хирургические декомпрессивные процедуры

Эвакуация объемных поражений

Декомпрессивная трепанация черепа с экспансивной duroпластикой

Декомпрессивная лобная или височная лобэктомия

Гипотермия (профилактика гипертермии)

Ранняя трахеостомия

Перед каждой эндотрахеальной аспирацией инстиляция лидокаина (25-50 мг в эндотрахеальную трубку или внутривенно)

Объемные образования, которые в значительной степени способствуют развитию внутричерепной гипертензии и снижению внутричерепной податливости, конечно, должны быть эвакуированы хирургическим путем, при условии, гемодинамической стабильности и отсутствия угрожающей коагулопатии.

Таблица 3. Препараты, которые способны увеличивать внутричерепное давление

Блокаторы кальциевых каналов

Нифедипин

Нимодипин

Верапамил

Периферические вазодилататоры

Нитропруссид

Нитроглицерин

Амиодарон

Гидралазин

Блокаторы обратного захвата катехоламинов /блокаторы рецепторов

Хлорпромазин

Резерпин

Анестетики

Феноперидины

Дроперидол

Ингаляционные анестетики, в том числе изофлуран

Некоторые альтернативные методы контроля ВЧД перечислены в таблице 4. Среди них особое место занимают барбитураты. Барбитураты короткого действия дозозависимым образом снижают скорость церебрального метаболизма и мозговой кровотока. При дозе, достаточной для получения изоэлектрической ЭЭГ, потребление кислорода головным мозгом и церебральный кровоток снижаются примерно на 50%. Барбитураты вызывают цереброваскулярную вазоконстрикцию, уменьшая внутричерепной объем крови и внутричерепное давление, а также гипотермию. Терапия высокими дозами барбитуратов сопряжена с рядом опасностей, таких как угнетение миокарда, системная гипотензия, венозная вазодилатация, нарушение моторики желудочно-кишечного тракта и снижение иммунного ответа. Глубокая барбитуровая кома делает неврологическое обследование практически невозможным. Все это делает необходимым использовать все меры мониторинга, доступного в отделении интенсивной терапии. Хотя повторные болюсные введения барбитуратов могут использоваться для контроля преходящего повышения ВЧД, индукция барбитуратной комы требует четкого понимания показаний и конечных целей терапии.

Таблица 4. альтернативные методы снижения ВЧД

Общие внутривенные анестетики

Мидазолам

Барбитураты

Местные анестетики

Лидокаин (внутривенно 1,5 мг/кг в виде болюса)

Простагландины (ингибиторы цикло-оксигеназы)

Индометацин 30 мг внутривенно в виде болюса

Гипертонический раствор хлорида натрия

Многие вопросы относительно применения барбитуровой комы у пациентов с ЧМТ все еще остаются спорными. Барбитуровая кома может использоваться, если пациент имеет высокие шансы на выживание, у него нет повреждений поддающихся хирургическому лечению, а стандартные методы контроля ВЧД неэффективны, при этом ВЧД остается выше 25 мм рт. ст. в течение более 20 мин или поднимается до 40 мм. рт. ст. даже на небольшой промежуток времени. Кроме того, потенциальные показания включают односторонний отек головного мозга со значительным смещением

серединных структур, низкий балл по ШКГ и недифференцируемые базальные цистерны на КТ. Терапию следует прекратить, если ВЧД остается неконтролируемым, несмотря на подавление электрической активности головного мозга на ЭЭГ, или если развиваются неприемлемые побочные эффекты, такие как тяжелая гипотензия, не поддающаяся контролю катехоламинами, прогрессирующий отек легких или сепсис. Режимы дозирования барбитуратов для достижения барбитуровой комы приведены в табл. 5. Продолжительность такого лечения связывается в первую очередь с прогрессированием отека мозга и вторичных ишемических осложнений и обычно составляет порядка 7 дней, а возможно и более, хотя есть мнение, что барбитураты теряют свой эффект на церебральный объем крови через 2-3 суток.

Таблица 5. Режимы дозирования барбитуратов

Внутривенная терапия тиопенталом

Нагрузочная доза: болюс 3 мг/кг, затем - 10-20мг/кг в течение 1 часа

Поддерживающая доза: 3-5 мг/кг в час

Терапевтический уровень в сыворотке: 6,0-8,5 мг/дл. В сыворотке может регистрироваться пентобарбитал, как один из метаболитов тиопентала.

Пробуждение: дозировка уменьшается вдвое каждые 24 часа.

Терапевтический ЭЭГ-ответ: чередование периодов высоковольтной электрической активности с периодами отсутствия активности или кортикальная электрическая тишина (с сохранением соматосенсорных или вызванных слуховых потенциалов). Биспектральный индекс между 6 и 15.

Внутривенная терапия пентобарбиталом

Высокие дозы:

Нагрузочная доза: 30-40 мг/кг в течение 4 ч.

Поддерживающая доза: 1,8-3,3 мг/кг в час

Средние дозы:

Нагрузка: 10 мг/кг в течение 30 мин, по 25-25 мг/кг в течение первых 4 ч.

Поддерживающая терапия: 5 мг/кг в час X 3 ч, затем 2,0-2,5 мг/кг в час, с болюсами 5 мг/кг при необходимости, если уровень пентобарбитала в сыворотке 3,0 мг/дл

Малые дозы:

Нагрузочная доза: 3-6 мг/кг в течение 30 мин.

Поддерживающая доза: 0,3-3 мг/кг в час

Терапевтический уровень в сыворотке: 2,5–4,0 мг/дл (= 25–40 пг/мл); могут потребоваться уровни в сыворотке до 6,0 мг/дл.

Терапевтический ответ ЭЭГ такой же, как для тиопентала.

Пробуждение: дозировка уменьшается вдвое каждые 24 часа.

(период полувыведения пентобарбитала составляет 12-24 ч)

Протокол, предполагающий улучшение церебрального перфузионного давления путем воздействия на артериальное давление, в большей степени, чем на сопротивление мозговому кровотоку приводится в табл. 6. Вызываемое катехоламинами увеличение артериального давления вместе с церебральной вазоконстрикцией сопровождается уменьшением внутричерепного объема крови, внутричерепного давления и улучшением церебральной перфузии. Основными элементами этого протокола являются мониторинг ВЧД, поддержание нормального внутрисосудистого объема и общего содержания натрия в организме, использование вазопрессоров для стимулирования ЦПД и минимизация вязкости крови для улучшения микроциркуляции.

Таблица 6. Протокол интенсивной терапии пациента с внутричерепной гипертензией

1. Дренирование цереброспинальной жидкости и мониторинг ВЧД
 2. Восполнение инфузионной терапией всех явных и неощутимых потерь; мониторинг внутрисосудистого объема с помощью ЦВД.
 3. Минимизация периодов положительного баланса натрия и воды в организме (контроль электролитов сыворотки и мочи).
 4. Системные вазопрессоры: норадреналин, или дофамин и фенилэфрин.
 5. Маннитол 0,5-1,0 г/кг при ЦПД менее 50-60 мм рт.ст.
 6. FiO₂ для поддержания сатурации артериальной крови кислородом выше 90% и pCO₂ на уровне 35 мм рт.ст.; миорелаксанты и фармакологический паралич по мере необходимости
 7. Минимальное ЦПД; 70 мм рт.ст.; многим пациентам может потребоваться ЦПД 90-100 мм рт. ст., оптимальное значение ЦПД составляет примерно 84 мм рт. ст.
 8. Переливание эритроцитарной массы для поддержания гематокрита на уровне 30–35%.
 9. Устранение дефицита факторов свертывания крови за счет трансфузии свежезамороженной плазмы, криопреципитата, тромбоцитов,
-

концентрата протромбинового комплекса.

10. Отмена мышечных релаксантов и перевод с ИВЛ на самостоятельное дыхание только после того, как исчезнет необходимость назначения осмодиуретиков и вазопрессоров.

Такой подход основывается на том факте, что повышенное ВЧД и волны плато могут быть уменьшены за счет повышения артериального давления, а также на том предположении, что гиперосмолярность не сильно усугубляет отеки. Вторую позицию, разделяют далеко не все эксперты. Вентрикулярный дренаж на практике применяется сравнительно редко. Подъем головного конца кровати до 30° приводит к снижению ВЧД, которое может быть нивелировано соответствующим снижением перфузионного давления.

ЧМТ средней степени

При ЧМТ средней степени (9–12 баллов по шкале ШКГ), целесообразно срочное проведение КТ. Если компьютерная томография выявляет внутричерепную аномалию, показан срочный перевод в нейрохирургическое отделение, и немедленное лечение аналогичное лечению при тяжелых черепно-мозговых травмах. Если на КТ не выявляется отклонений от нормы, следует позаботиться об исключении метаболических и других причин угнетения сознания (таких как гипогликемия или передозировка седативных препаратов). Пациентам с ЧМТ средней степени требуется лечение в нейрохирургическом отделении, поскольку существует риск вторичного повреждения головного мозга. Если выясняется, что диффузное поражение головного мозга является единственной причиной угнетения уровня сознания, уход за больным обсуждается с нейрохирургом.

ЧМТ легкой степени.

Большинство случаев составляет ЧМТ легкой степени (уровень сознания 13–15 баллов по ШКГ). После первичного клинического обследования главным вопросом становится, есть ли необходимость в дальнейшем наблюдении. Пациенты с уровнем сознания 15 баллов по ШКГ, отсутствием потери сознания в анамнезе и перечисленных ниже факторов риска, могут рассматриваться, как кандидаты для выписки в соответствии с существующими протоколами лечения ЧМТ. Если такое решение принимается, они должны находиться под наблюдением ответственного взрослого, и им должна быть предоставлена письменная информация о

симптомах и признаках, которые требуют срочного обращения за медицинской помощью. В данном контексте показания для компьютерной томографии включают:

- ШКГ менее 13 в любой момент времени после травмы
- ШКГ менее 15 через 2 ч после травмы
- Подозрение на открытый или вдавленный перелом черепа
- Любые признаки перелома основания черепа (периорбитальные синяки в виде «симптом очков», истечение спинномозговой жидкости из носа или уха, симптом Баттла, гемотимпанум, субконъюнктивальное кровоизлияние без задней границы).
- Посттравматический судорожный припадок
- Очаговый неврологический дефицит
- Более одного эпизода рвоты
- Амнезия более чем на 30 мин событий до удара

В случае потери сознания или амнезии следует немедленно назначить компьютерную томографию пациентам с любым из следующих факторов риска:

- Возраст 65 лет и старше
- Высокоэнергетический механизм травмы, такой как наезд на пешехода транспортным средством, выбрасывание пассажира из транспортного средства или падение с высоты более 1 м (около пяти ступенек)
- Антикоагулянтная терапия или установленная коагулопатия
- Челюстно-лицевая травма
- Трудности в оценке, будь то из-за крайнего возраста (очень молодой или очень старый) или интоксикации.

Общепринятые показания к визуализации для взрослых можно использовать и у детей, к дополнительным педиатрическим критериям относятся:

- Падение с высоты, превышающей рост ребенка

- Напряженный родничок

- Любое подозрение на несчастную травму. Если у ребенка подозревается несчастная травма, то также полезна рентгенограмма черепа (как часть обследования скелета) вместе с другими обследованиями, такими как консультация офтальмолога на предмет кровоизлияния в сетчатку.

Если компьютерная томография не показывает отклонений от нормы, пациент должен быть госпитализирован для наблюдения до тех пор, пока уровень сознания не вернется к норме. Даже пациентов с ШКГ 15 следует госпитализировать, если есть другие основания для беспокойства, такие как непрекращающаяся рвота, сильная головная боль, наркотическая или алкогольная интоксикация, другие травмы, шок, подозрение на несчастную травму, менингизм, или истечение спинномозговой жидкости. Если компьютерная томография показывает внутричерепную аномалию, в большинстве случаев рекомендуется перевод в пациента в нейрохирургическое отделение.

Внутричерепная гематома

Практически во всех случаях внутричерепной гематомы показана срочная эвакуация, учитывая, что чем дольше отсрочка, тем больше риск неблагоприятного исхода. Приведенные выше рекомендации компьютерной томографии и перевода в нейрохирургическое отделение направлены на возможно более раннее выявление пациентов с внутричерепной гематомой. Риск травматической внутричерепной гематомы зависит от уровня сознания и наличия перелома костей черепа (таблица 7). В основе показаний для проведения компьютерной томографии лежит функциональное состояние пациента и клиника. Даже у пациентов с диффузным отеком головного мозга, а не с внутричерепной гематомой, может быть показано нейрохирургическое вмешательство. Мониторинг внутричерепного давления (ВЧД) может быть полезен при назначении терапии, такой как использование инотропов для поддержания церебрального перфузионного давления. У пациентов с постоянно повышенным ВЧД, несмотря на оптимизацию медикаментозного лечения, можно рассмотреть возможность декомпрессивной краниотомии.

Инфекция

Менингит или абсцесс мозга может развиваться после любой ЧМТ при которой образуется сообщение между внутричерепным содержимым и внешней средой. Наиболее очевидный пример вдавленный перелом костей черепа, когда осколок кости проникает через твердую мозговую оболочку.

При определенных обстоятельствах (падении на острый предмет или применении остроконечного оружия) видимая рана может быть небольшой по размеру и казаться незначительной. Если повреждение нанесено с небольшой энергией на момент поступления уровень сознания может быть не нарушен, такие пациенты нуждаются в нейрохирургической помощи.

Таблица 7. Риск внутричерепной гематомы

Фактор риска	Риск гематомы
Отсутствие переломов костей черепа	
Ориентирован	1:5983
Дезориентирован	1:121
Перелом костей черепа	
ориентирован	1:32
дезориентирован	1:4

Закрытый вдавленный перелом обычно не требует хирургической коррекции за исключением косметических показаний, если он находится на видимой области головы.

Истечение спинномозговой жидкости из носа или уха указывает на перелом основания черепа с нарушением целостности твердой мозговой оболочки. Данная ситуация сопряжена с риском менингита до тех пор пока ликворрея не прекратится. В 90% случаев отверстие закрывается самостоятельно в течение 2 недель, обычно хирургическое вмешательство не рассматривается до истечения этого срока. Исключение составляет перелом задней стенки лобной пазухи, видимый на компьютерной томографии. Такие случаи требуют консультации нейрохирурга и/или челюстно-лицевого хирурга в плане ранней пластики передней черепной ямки.

Вопрос профилактического использования антибиотиков при истечении ликвора остается спорным. Анализ доступных литературных данных указывает на отсутствие доказательств в пользу профилактического использования антибиотиков у пациентов с ликворреей. В то же время большинство нейрохирургов рекомендует раннее назначение антибиотиков при проникающих травмах черепа.

Пароксизмальная симпатическая гиперактивность

Пароксизмальная симпатическая гиперактивность (ПСГ) – состояние, развивающееся у значительной части пациентов, перенесших черепно-мозговую травму, может сохраняться в течение недель или месяцев и

представляет собой периодические эпизоды учащенного сердцебиения и артериальной гипертензии, гипертермии, потливости, патологических позиционных реакций, часто в ответ на внешние раздражители. Патофизиология этого состояния до конца не изучена, хотя большинство исследователей связывают его с потерей контроля корковых тормозных центров, расположенных на уровне островковой и поясной коры над гипоталамическими, диэнцефальными и стволовыми вегетативными центрами. Лечение ПСГ преследует три основные цели:

- 1) избежать триггеров, провоцирующих пароксизмы;
- 2) смягчить чрезмерный симпатический ответ;
- 3) устранить влияние ПСГ на другие системы органов с помощью поддерживающей терапии.

Ряд фармакологических вмешательств может применяться как для предотвращения, так и для купирования пароксизмов с различной степенью эффективности (таблица 2). Хотя считается, что отдельные препараты оказывают большее или меньшее влияние на отдельные компоненты синдрома, эта дифференциация далеко не ясна, и ни одно лекарство не является универсальным или хотя бы предсказуемо эффективным. На практике большинству пациентов требуется лечение несколькими препаратами с потенциально взаимодополняющими функциями – как для воздействия на различные компоненты синдрома, так и для профилактики и купирования пароксизмов.

Таблица 8. Профилактика и лечение синдрома симпатической гиперактивности

Препарат	Точка приложения эффекта	Цели терапии	Побочные эффекты
Опиоиды			
Морфин <i>Предупреждение:</i> <i>Титрование до эффекта</i> <i>Лечение: 1-10 мг в виде болюса внутривенно</i> Фентианил <i>Предупреждение:</i> <i>Титрование 12-100 мкг/час внутривенно</i>	Опиоидные рецепторы головного и спинного мозга (возможно и периферических тканей)	Большинство проявлений, в частности - гипертензия, тахикардия, аллодиния	Депрессия дыхания, привыкание, потребность в повышении дозировки
Внутривенные анестетики			
Пропофол <i>Предупреждение:</i> <i>титрование, не более 4</i>	GABA _A рецепторы головного мозга	Большинство проявлений	Только в остром периоде травмы у пациентов на ИВЛ

<i>мг/кг в час</i> <i>Лечение: внутривенный болюс 10-20 мг</i>			
β-блокаторы			
Пропранолол <i>20-60 мг per os через 4-6 часов</i>	Неселективный β-блокатор	Тахикардия, гипертензия, диафорез	Гипотензия, брадикардия, расстройства сна, гипогликемия
Лабеталол <i>100-200 мг per os через 12 часов</i>	β и α адренорецепторы		
Метапролол <i>25 мг per os через 8 часов</i>	Кардиоселективный β-блокатор	Малоэффективен в плане ПСГ	Гипотензия, брадикардия, расстройства сна, гипогликемия
α₂ адrenomиметики			
Клонидин <i>Предупреждение: 100 мкг каждые 8-12 ч, титрование до 1200 мкг/сут</i> <i>Лечение: внутривенное титрование до эффекта</i>	α ₂ адренорецепторы головного и спинного мозга	Гипертензия и тахикардия	Гипотензия, брадикардия, седация
Дексмидетомидин <i>Титрование до эффекта 0,2-0,7 мкг/кг в час</i>	α ₂ адренорецепторы головного и спинного мозга	Гипертензия и тахикардия	Гипотензия, брадикардия, седация
Нейромодуляторы			
Бромокриптин <i>Предупреждение: 1,25 мг per os через 12 ч до максимума 40 мг/сут</i>	Допаминовые D ₂ рецепторы	Гипертермия и гипергидроз	Спутанность сознания, возбуждение, дискинезия, тошнота и гипотензия
Габапентин <i>Предупреждение: 100 мг через 8 ч, per os титрование дозы до максимума 4800 мг/сут</i>	α _{2δ} пресинаптические вольтаж-зависимые Ca ²⁺ каналы головного и спинного мозга	Спастические и аллодинические эффекты	Хорошо переносится
Баклофен <i>Предупреждение: 5 мг per os через 8 ч, до максимума 80 мг/сут</i>	GABA _B рецепторы	Спастика и дистония	Седация, синдром отмены
Бензодиазепины			
Диазепам <i>1-10 мг внутривенно</i>	Центральные бензодиазепиновые	Возбуждение, артериальная	Седация; нарушение контроля

Мидазолам <i>1-2 мг внутривенно</i> Лоразепам <i>1-4 мг внутривенно</i> Клоназепам <i>0,5-8,0 мг per os</i>	рецепторы GABA комплексов головного и спинного мозга	гипертензия, тахикардия и позиционные реакции	проходимости дыхательных путей при внутривенном введении
Блокаторы высвобождения Ca²⁺ из сарколеммы			
Дентролен <i>0,5-2,0 мг/кг внутривенно через 6-12 ч, титрование до максимума 10 мг/кг в сутки</i>	Рианодиновые рецепторы клеточных мембран поперечнополосатых мышечных волокон	Позиционные реакции и мышечный спазм	Гепатотоксичность и депрессия дыхания

Когнитивные расстройства

После ЧМТ имеет место весьма вариабельный период, прежде чем восстанавливается функция памяти. Этот период называется посттравматической амнезией и является одной из мер тяжести повреждения головного мозга, например, при опросе после выздоровления пациент может не помнить момент травмы, но ясно помнит, как бригада «скорой помощи» уложила его на носилки и доставила в больницу. Данная ситуация предполагает относительно короткую посттравматическую амнезию в несколько минут. Посттравматическая амнезия закрепляется и воспоминания в последующем не «восстанавливаются».

Пациенты часто теряют память о событиях, происходивших непосредственно перед травмой. Это известно как ретроградная амнезия. В отличие от посттравматической амнезии, период ретроградной амнезии часто прогрессивно сокращается по мере выздоровления. Неполное восстановление после ЧМТ имеет поведенческие, когнитивные, эмоциональные, социальные и экономические последствия. По прошествии года 85% взрослых с тяжелыми ЧМТ остаются инвалидами. После ЧМТ средней степени доля инвалидизации достигает 63%. Даже пострадавшие с легкими ЧМТ могут столкнуться со значительными проблемами: через 3 месяца наблюдения у 79% сохраняются головные боли, у 59% — симптоматическое ухудшение памяти, а 34% не могут вернуться к работе. Ввиду этого продолжающегося нарушения, пациенты, госпитализированные в течение более 48 часов после черепно-мозговой травмы, нуждаются в неврологическом наблюдении. Для оценки исходов лечения пациентов с ЧМТ наиболее широко используется шкала Глазго для исходов (таблица 8).

Таблица 8. Шкала исходов Глазго

Выздоровление	Пациент возвращается к образу жизни до травмы
Инвалидность средней степени	Независим от ухода, но не способен полностью восстановиться до уровня предшествовавшего травме
Тяжелая инвалидность	Зависит от ухода других в рамках повседневной жизни
Вегетативное состояние	Отсутствие признаков психологически опосредованных реакций
Смерть	

Она включает достаточно широкие категории, не учитывающие тонкости нарушений у большинства людей с относительно легкими травмами. Расширенная шкала исходов Глазго (GOSE) обеспечивает более детальное разделение на восемь категорий за счет выделения в категориях тяжелой инвалидности, средней инвалидности и выздоровления низкой и высокой подкатегории. Широкое распространение делают Шкалу исходов Глазго незаменимой для статистических исследований.

Даже легкие травмы с ранней кратковременной потерей сознания и начальным баллом по ШКТГ от 14 до 15 могут привести к выраженным симптомам, которые не позволят пострадавшему вернуться к прежней деятельности. Эти «постконтузионные симптомы» включают головную боль, головокружение, плохую концентрацию, ухудшение памяти и изменение личности. Родственники пациента часто сообщают об изменениях личности, таких как «плохой характер» и отсутствие мотивации. Такие симптомы обычно разрешаются в течение полугода, особенно если пациент и его родственники предупреждены о том, что такие проблемы возможны, и заверены, что в конечном итоге они, скорее всего, исчезнут. Реабилитация после тяжелой черепно-мозговой травмы требует междисциплинарного подхода с участием реабилитационной неврологии, физиотерапии, речевой и языковой терапии и нейропсихологии.

Доступ к другим специалистам и терапевтическим услугам осуществляется по мере необходимости для каждого отдельного пациента. По крайней мере, 60% пациентов достигают своей окончательной категории по Шкале исходов Глазго через 3 месяца после травмы. Девяносто процентов (90%) - к концу 6 месяцев.

Судороги

Вероятность возникновения судорог в течение 5 лет после черепно-мозговой травмы у пострадавших с ЧМТ легкой степени составляет 0,7%, у пострадавших с травмой средней степени - 1,2% и с тяжелой ЧМТ - 10,0%. В

течение 30 лет вероятность судорог увеличивается до 2,1% после с легкой травмы, после средней - 4,2%, тяжелой - 16,7%. Судороги чаще возникают при внутримозговой гематоме, вдавленном переломе черепа или посттравматической амнезии продолжительностью более 24 часов. Одиночный припадок в течение первой недели после травмы имеет меньшее прогностическое значение, чем повторные припадки или приступы, возникающие в более поздние сроки. Любому пациенту, перенесшему судорожный припадок, краниотомию или вдавленный перелом черепа, следует рекомендовать воздержаться от управления автомобилем или работы с опасными механизмами.

Хроническая субдуральная гематома

Хроническая субдуральная гематома существенно отличается от острой субдуральной гематомы с точки зрения патофизиологии, лечения и демографических данных пациента. Первоначальная травма могла показаться очень незначительной и могла произойти много недель назад. Наиболее распространенным симптомом является головная боль, которая постепенно усиливается и в конечном итоге сопровождается рвотой. Также может быть очаговый неврологический дефицит, который значительно варьирует по степени тяжести. Повышение внутримозгового давления может привести к когнитивным нарушениям и, в конечном итоге, к угнетению сознания. В отличие от острой черепно-мозговой травмы, хронические субдуральные гематомы, как правило, возникают у пожилых людей с определенной степенью церебральной атрофии и часто связаны с приемом антикоагулянтов. Какой бы ни была патофизиология, лечением выбора является эвакуация субдурального скопления, обычно через фрезевые отверстия, и промывание субдурального пространства изотоническим раствором соответствующим температуре тела. Это относительно небольшая операция, которую при необходимости можно провести под местной анестезией, поэтому даже преклонный возраст и общая слабость не являются противопоказанием к ее проведению.

Гидроцефалия

Гидроцефалия может быть следствием черепно-мозговой травмы, особенно при травматическом субарахноидальном или внутрижелудочковом кровоизлиянии. Клинически проявляется отрицательной динамикой или отсутствием положительной динамики уровня сознания. Гидроцефалия отличается от посттравматической церебральной атрофии по картине КТ: при гидроцефалии борозды будут маленькими или сглаженными по

сравнению с большими желудочками, и может иметь место перивентрикулярное просветление из-за интерстициального отека.

Фармакологическая нейропротекция

На протяжении многих лет не теряет своей привлекательности идея фармакологического воздействия на определенные звенья патофизиологических каскадов вторичного повреждения головного мозга. К сожалению, обнадеживающие результаты множества экспериментальных исследований не находят подтверждения своей эффективности при широком клиническом применении. Этому может быть несколько объяснений: во-первых - крайняя неоднородность пациентов с черепно-мозговой травмой в отношении характера и локализации повреждений и последующих патофизиологических каскадов, во-вторых - недостаточное понимание патофизиологических механизмов, следующих за первичным повреждением, когда побочные эффекты предлагаемых препаратов оказываются более весомыми по сравнению с ожидаемым полезным действием, в-третьих – методологические ошибки в построении клинических исследований, не позволяющие выявить полезный результат. Среди множества препаратов, дошедших до клинического применения с целью фармакологической нейропротекции, можно выделить следующие группы:

1. Блокаторы кальциевых каналов.
2. Антагонисты NMDA-рецепторов.
3. Антиоксиданты.
4. Блокаторы воспалительного и иммунного ответа.
5. Стабилизаторы клеточных мембран.
6. Препараты, улучшающие проведение нервного импульса в синапсах.
7. Ингибиторы апоптоза.
8. Препараты с нейротрофическим действием.

Блокаторы Ca^{2+} каналов. Предполагается, что ограничение внутриклеточного поступления ионов кальция способно уменьшить эксайтотоксическое действие нейромедиаторов и препятствует активации апоптоза. Из-за ряда побочных эффектов, таких как расширение системных и мозговых сосудов, снижение артериального давления и увеличение ВЧД в клинических исследованиях не удалось получить положительного эффекта от использования блокаторов кальциевых каналов в качестве фармакологических нейропротекторов у пациентов с ЧМТ. Отдельное место в ряду данных препаратов занимает Нимодипин обладающий селективностью в отношении церебральных сосудов. В клинических исследованиях был доказан положительный эффект Нимодипина при его

использовании для профилактики и лечения церебрального вазоспазма у пациентов с субарахноидальными кровоизлияниями аневризматического генеза при назначении Нимодипина per os в дозе 60 мг через 4 часа, курс лечения составляет порядка трех недель. Как ни странно, доказать аналогичный эффект при внутривенном введении Нимодипина не удалось. Так же спорным остается эффективность Нимодипина при субарахноидальном кровоизлиянии травматического генеза.

Антагонисты NMDA-рецепторов. Одним из механизмов вторичного повреждения центральной нервной системы при черепно-мозговой травме является чрезмерное возбуждение нейронов в ответ на увеличение концентрации глутамата и других нейротрансмиттеров в возбуждающих синапсах. Это делает возможным терапевтическое использование блокаторов NMDA рецепторов в качестве средств для фармакологической нейропротекции. К данной группе препаратов, используемых в клинике, можно отнести Кетамин и Амантадин.

Кетамин. На протяжении многих лет внутричерепная гипертензия или угроза ее развития рассматривались как противопоказание для применения кетамина. Основанием для данного утверждения были результаты ряда наблюдений, опубликованных вскоре после внедрения кетамина в клиническую практику. Авторы обратили внимание на повышение давления спинномозговой жидкости после назначения болюса кетамина в дозе 2 мг/кг пациентам, подвергавшимся малым хирургическим вмешательствам на фоне спонтанного дыхания, а так же у пациентов с уже имеющейся внутричерепной гипертензией, однако после перевода на ИВЛ внутричерепное давление возвращалось к приемлемым показателям. По мере накопления экспериментального и клинического материала было показано, что повышение внутричерепного давления связано не с прямыми эффектами кетамина, а с вызываемым им угнетением дыхания и гиперкапнией. В настоящее время считается доказанным, что кетамин не вызывает повышения внутричерепного давления, во всяком случае если его введение сочетается с обеспечением адекватной вентиляции легких. Уникальные фармакологические свойства, такие как выраженный анальгетический эффект, отсутствие симпатической блокады, делают кетамин идеальным средством для индукции анестезии у пациентов с черепно-мозговой травмой и гипотензией. Кроме того, потенциальным преимуществом кетамина для продленной седации и анальгезии по сравнению с опиатами является быстрое восстановление функционального состояния желудочно-кишечного тракта и отсутствие синдрома отмены.

Амантадин наряду с NMDA-рецепторами оказывает влияние на допаминовые рецепторы, усиливает высвобождение пресинаптического допамина и ингибирует обратный захват допамина, что приводит к увеличению количества допамина в синаптической щели. Препарат может также увеличить плотность постсинаптических допаминовых рецепторов и изменить конформацию этих рецепторов. Некоторые исследования показывают, что Амантадин ускоряет выход пациентов с тяжелой ЧМТ из комы. Амантодин может вводиться per os или внутривенно, разовая доза составляет 100-200 мг, максимальная суточная доза – 600 мг, курс лечения в зависимости от переносимости до 2-4 месяцев.

Антиоксиданты. Оксидативный стресс является ключевым механизмом вторичного повреждения ЦНС при ЧМТ и является привлекательной целью для нейропротекции.

Самые большие надежды связываются с использованием в качестве антиоксиданта препарата конъюгированной с полиэтиленгликолем супероксид дисмутазы (СОД). Так в клиническом исследовании II фазы клинических испытаний в группе пациентов получавших 10 000 ЕД/кг препарата СОД внутривенно через 4 ч после ЧМТ достоверно снижалась продолжительность периода внутричерепной гипертензии (ВЧД > 20 мм. рт. ст.), а через 3 и 6 месяцев после травмы наблюдалось статистически значимое улучшение результатов лечения пациентов, измеренное с помощью Шкалы исходов Глазго.

Пенициламин, комплексообразующее соединение, связывающее пероксинитриты образующиеся в результате реакции супероксида и радикалов NO, отвечающие за нарушение сосудистой ауторегуляции головного мозга после ЧМТ. Использование пенициламина в эксперименте способствует ускорению неврологического восстановления после ЧМТ.

Тирилазад (лазароид, 21-аминостероид, ингибитор перекисного окисления липидов) улучшает неврологическое восстановление и выживаемость при экспериментальной ЧМТ. В многоцентровом исследовании III фазы клинических испытаний у пациентов с травмами средней и тяжелой степени, получавших тирилазада мезилат (10 мг/кг внутривенно), начиная с 4 ч после травмы каждые 6 ч курсом до 5 дней, не удалось выявить значимого улучшения показателей по шкале выздоровления Глазго через 6 месяцев после травмы. Однако, апостериорный анализ данных показал, что назначение тирилазада мезилата снижает смертность у мужчин с ЧМТ и сопутствующим травматическим субарахноидальным кровоизлиянием.

Статины, ингибиторы HMG-CoA редуктазы, распространенный класс препаратов, используемых для лечения дислипидемии, оказывают нейропротективное действие за счет подавления мевалоната и его производных, которое опосредуется через пролиферацию, адгезию, миграцию клеток, продукцию цитокинов и образование активных форм кислорода. Целый ряд доклинических исследований продемонстрировал нейропротекторный эффект статинов проявляющийся ускорением восстановления неврологической функции, уменьшением отека мозга, усилением ангиогенеза и нейрогенеза, ускорением разрешения гематомы, уменьшением воспалительной инфильтрации. Клинические исследования показали снижение смертности и улучшение функциональных исходов у пациентов, принимавших статины до геморрагического инсульта или начавших принимать статины в ранние сроки после него. По результатам этих исследований остается определенная обеспокоенность в отношении повышения риска повторного кровоизлияния, что требует дальнейшего изучения также как и потенциальная роль статинов в качестве нейропротектора у пациентов с ЧМТ.

Блокаторы воспалительного и иммунного ответа. Посттравматическое воспаление начинается в течение нескольких минут после ЧМТ и характеризуется повышением секреции медиаторов воспаления, инфильтрацией нейтрофилов и других миелоидных клеток и последующей активацией глии и лейкоцитов. Нарушение ГЭБ в остром посттравматическом периоде обеспечивает поступление циркулирующих нейтрофилов, моноцитов и лимфоцитов в место повреждения и прямо влияет на выживаемость и гибель нейронов.

Глюкокортикоиды обладают широким противовоспалительным действием и на протяжении многих лет широко использовались в лечении пациентов с ЧМТ. Однако, на основании результатов ряда клинических исследований, подходы к использованию глюкокортикоидов у пациентов с ЧМТ пришлось пересмотреть. Так, в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании (Corticosteroid Randomisation After Significant Head injury, CRASH), где изучались эффекты внутривенной инфузии кортикостероидов (метилпреднизолона) в течение 8 ч после ЧМТ у взрослых пациентов с оценкой по ШКГ 14 и менее, было показано увеличение смертности через 2 и 24 недели у пациентов, получавших глюкокортикоиды за счет побочных эффектов, таких как подавление иммунитета и желудочно-кишечные кровотечения. В настоящее время отказ от использования глюкокортикоидов у пациентов с ЧМТ считается общепринятым постулатом.

На основании множества экспериментальных моделей многообещающим выглядит применение антицитокиновых препаратов. В настоящее время наибольший клинический опыт накоплен в использовании антагонистов интерлейкина 6 (ИЛ-6). Уровень ИЛ-6 в плазме тесно коррелирует с тяжестью ЧМТ и может использоваться в качестве биомаркера и прогностического фактора. В клинике доступен целый ряд препаратов, ингибиторов интерлейкина 6, некоторые из них представляют собой моноклональные антитела к ИЛ-6 (силтуксимаб) или антитела к рецептору ИЛ-6 (тоцилизумаб, сарилумаб). Ингибирование ИЛ-6 оказывает защитное действие в экспериментальной модели ЧМТ. При этом ингибиторы ИЛ-6 вызывают улучшение координации движений, а ингибиторы интерлейкина 1 (ИЛ 1) улучшают когнитивные, но не двигательные функции. Совместное применение ингибиторов ИЛ-6, и ИЛ-1 может быть многообещающим направлением для дальнейших исследований.

Нестероидные противовоспалительные препараты, ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2). Воспалительный ответ включает синтез простаноидов индуцируемый циклооксигеназой-2. Ингибирование ЦОГ-2 в экспериментальных моделях ЧМТ показывает улучшение функционального исхода, хотя эффекты, специфичные для центральной нервной системы, до конца не изучены.

Цитофлавин, комплексный препарат, в состав которого входят янтарная кислота, инозин, никотинамид, рибофлавин, широко применяется в лечении пациентов, перенесших нарушения мозгового кровообращения. Все компоненты препарата являются естественными метаболитами организма и стимулируют тканевое дыхание. Метаболическая энергокоррекция, антигипоксическая и антиоксидантная активность препарата, определяющие фармакологические свойства и лечебную эффективность составляющих, обусловлена взаимодополняющим действием янтарной кислоты, инозина, никотинамида и рибофлавина. Препарат принимают внутрь по 2 таб. 2 раза в сутки с интервалом 8-10 ч. Продолжительность курса лечения составляет - 25 дней.

Природные противовоспалительные соединения [куркумин, активное соединение куркумы, и эпигаллокатехин-3-галлат, антиоксидант, содержащийся в зеленом чае], обладают широким противовоспалительным действием, показывают положительный эффект в эксперименте и могут оказаться эффективными средствами для лечения ЧМТ, поскольку нацелены на несколько патогенетических путей для предотвращения гибели клеток головного мозга.

Стабилизаторы клеточных мембран. Стабилизаторы клеточных мембран, препятствуют нарушению проницаемости гематоэнцефалического барьера, отеку-набуханию нейронов и глиальных клеток, а так же проведению потенциала действия по нервным волокнам. К этой группе препаратов можно отнести промежуточные продукты синтеза фосфатидилхолина (Цитиколин), препараты магния.

Цитиколин, являясь предшественником ключевых ультраструктурных компонентов клеточной мембраны (преимущественно фосфолипидов), обладает широким спектром действия: способствует восстановлению поврежденных мембран клеток, ингибирует действие фосфолипаз, препятствуя избыточному образованию свободных радикалов, а также предотвращает гибель клеток, воздействуя на механизмы апоптоза. При черепно-мозговой травме уменьшает длительность посттравматической комы и выраженность неврологических симптомов. В остром периоде черепно-мозговой травмы назначается по 1-2 г в сутки внутривенно в течение 3-7 дней, с последующим переходом прием внутрь по 200-300 мг 3 раза в сутки.

Магния сульфат в некоторых источниках рассматривается, как неконкурентный антагонист NMDA рецепторов, но также проявляет другие нейропротекторные эффекты: увеличение притока крови к ишемизированной области, конкурентный антагонизм к потенциал-чувствительным кальциевым каналам, улучшение энергетического обмена клеток. В эксперименте на животных показано, что инфузия сульфата магния, проведенная немедленно после получения травмы, уменьшает объем погибшей ткани и улучшает неврологический исход. Существенным неблагоприятным эффектом сульфата магния является существенное снижение системного артериального давления. Систематический обзор, включающий три рандомизированных клинических исследования, опубликованный в 2008 году, не смог выявить положительной роли назначения магния у пациентов с острой ЧМТ с точки зрения улучшения неврологических исходов или смертности. В другом методическом обзоре использования сульфата магния при лечении острой ЧМТ, включая восемь РКИ, опубликованных в 2015 г., также не было обнаружено значительного снижения смертности, но сообщалось о незначительном улучшении результатов лечения оцениваемых по шкале исходов Глазго после терапии магнием.

Препараты, улучшающие проведение нервного импульса в синапсах. К данной группе можно отнести предшественники синтеза ацетилхолина, глиатилин, препараты способствующие восстановлению нейромышечной проводимости, сознания и активации пациентов.

Глиатилин, холиномиметик (действующее вещество холина альфосцерат), является предшественником ацетилхолина. Оказывает влияние преимущественно на холинергические рецепторы в ЦНС. Глицерофосфат, который образуется при расщеплении холина альфосцерата, является предшественником фосфолипидов (фосфатидилхолина) мембраны нейрона. Облегчает передачу нервных импульсов в холинергических нейронах, улучшает пластичность нейрональных мембран и функцию рецепторов. В остром периоде глиатилин вводят внутривенно по 1 г в сутки в течении от 15 - 20 дней, затем, переходят пероральный прием по 400 мг 1-2 раза в сутки.

Нейромидин, ингибитор холинэстеразы, назначается в восстановительном периоде ЧМТ, по 10-20 мг, per os, 1-3 раза в сутки. Курс лечения составляет от 1 до 2 месяцев.

Ингибиторы апоптоза. Апоптоз - управляемый, энергозависимый процесс программируемой клеточной гибели, в результате которого клетка распадается на отдельные тельца, ограниченные плазматической мембраной, которые быстро фагоцитируются макрофагами либо соседними клетками, минуя развитие воспалительной реакции. В норме этот процесс служит для контроля числа и качества клеток в процессе развития и функционирования многоклеточного организма. У пациента, перенесшего ЧМТ, процессы апоптоза продолжают на протяжении нескольких дней или даже недель после первоначального повреждения. Возможность фармакологического вмешательства в их механизмы рассматривается как важный инструмент нейропротекции. В этом направлении ведется масса исследований. Среди препаратов, дошедших до клинического применения в качестве нейропротекторов у пациентов с ЧМТ можно отметить миноциклин и прогестерон.

Миноциклин, тетрациклин второго поколения, легко проникает через ГЭБ и хорошо переносится в высоких дозах, способен ингибировать активацию микроглии и последующую эксайтотоксичность, ингибирует каспазо-зависимые и независимые пути апоптоза. Клинические испытания лечения миноциклином при остром повреждении спинного мозга показали улучшение неврологических исходов и отсутствие значительных побочных эффектов. Все это делает его привлекательным для использования в качестве нейропротектора при ЧМТ, но для широкого клинического внедрения требуются дополнительные исследования.

Лечение прогестероном приводит к уменьшению отека, воспаления, нейрональной эксайтотоксичности и апоптоза после ЧМТ как в экспериментах на животных, так и в клинических испытаниях. Прогестерон модулирует экспрессию аквапорина-4, интегрального белка мембран

астроцитов, и уменьшает отек головного мозга у крыс в экспериментальной модели ЧМТ. Прогестерон также снижает оксидативный стресс путем усиления антиоксидантных ферментов, и поглотителей свободных радикалов, таких как митохондриальный глутатион. Прогестерон подавляет эксайтотоксичность нейронов, ингибируя потенциалзависимые кальциевые каналы, ингибирует активность каспазы-3 и активирует антиапоптотические белки Bcl-2. Однако, несмотря на многообещающий успех в эксперименте, клинические испытания не смогли продемонстрировать положительный эффект прогестерона у пациентов с ЧМТ. Подобно прогестерону, многие, казалось бы, многообещающие методы нейропротекции при ЧМТ также потерпели неудачу в клинических испытаниях. Например, эритропоэтин восстанавливал митохондриальную функцию, уменьшал окислительный стресс и воспаление, но не вызывал видимого положительного эффекта у пациентов с ЧМТ в клинических испытаниях.

В плане гормональной терапии следует отметить, что частота эндокринных нарушений после ЧМТ достаточно высока. Так когнитивный дефицит после ЧМТ часто принимаемый за последствие травмы, может быть результатом гипопитуитаризма и во многих случаях разрешается в ответ на заместительную терапию гормоном роста.

Препараты с нейротрофическим действием. К данной группе препаратов можно отнести ноотропы, нейротрофические смеси пептидов и биологически активных компонентов. Ноотропы – термин, объединяющий большую группу веществ, которые используются для повышения когнитивных способностей при цереброваскулярных, дегенеративных и посттравматических расстройствах. К ним относятся пиритинол, рацетамы и их производные.

Пиритинол (Энцефабол, Энербол) - соединение химически родственное пиридоксину, облегчает прохождение глюкозы через гематоэнцефалический барьер, улучшает ее метаболизм в нервной ткани и обладает антиоксидантными свойствами. Опубликованы результаты клинических исследований, указывающие на положительные эффекты пиритинола у пациентов с черепно-мозговой травмой.

Рацетамы (Пирацетам, Ноотропил, Пирамен, Габазет) являются циклическими производными гаммааминомасляной кислоты. Механизмы их действия: улучшение передачи информации между полушариями, стимуляция холинергической системы, снижение нейронального потребления кислорода и улучшение расщепления глюкозы с последующим образованием АТФ. К сожалению, недавние клинические исследования не смогли выявить существенного положительного эффекта пирацетама в

качестве нейропротектора у пациентов с ишемическими нарушениями мозгового кровообращения.

Прамирацетам (Прамирстар) является жирорастворимым производным рацетама и может быть самым мощным ноотропным средством, он ускоряет оборот ацетилхолина, ингибирует церебральную нейропептидазу, имеет антидепрессивный эффект и способен улучшить когнитивные способности у пациентов с черепно-мозговой травмой.

Церебролизин представляет собой смесь свободных аминокислот и биологически активных пептидов с низкой молекулярной массой, полученных путем ферментативного лизиса липидов из мозговой ткани свиней. Небольшие молекулы из состава смеси легко проникают через гематоэнцефалический барьер и оказывают мультимодальное воздействие на ЦНС, аналогичное тем, которые производит фактор роста нервов. Экспериментальные исследования и клинические испытания описывают различные эффекты Церебролизина, такие как повышение эффективности аэробного обмена нейронов и стимулирование синтеза белка в нейронах, ингибирование образования активных форм кислорода и ингибирование перекисного окисления липидов, анти-эксайтотоксическое действие и антиапоптозные эффекты. Точные механизмы реализации этих эффектов не известны, но есть сообщения, что препарат эффективен при различных патологиях, в том числе при нейротравме любого типа.

Ингибиторы фосфодиастеразы

Винпоцетин (Кавинтон) – синтетическое производное винкамина. Основным механизмом действия является прямая вазодилатация сосудов головного мозга, улучшение мозгового кровотока. Он также уменьшает агрегацию тромбоцитов, увеличивает их пластичность и уменьшает вязкость крови. Редким побочным эффектом является артериальная гипотония. Установлено, что препарат может уменьшать митохондриальную дисфункцию, индуцированную глутаматной эксайтотоксичностью, а также, что он оказывает антиоксидантное воздействие. Клинические исследования показали эффективность винпоцетина при первичной дегенеративной и сосудистой деменции. У новорожденных с внутричерепными родовыми травмами препарат подавляет посттравматическую эпилептическую активность. Таким образом, внутривенное введение винпоцетина может быть полезным нейропротекторным воздействием при ЧМТ, однако, на сегодняшний день таких исследований не проводилось.

Мускулотропные вазодилататоры. Церебральный вазоспазм является тяжелым осложнением, которое развивается у 5-50% пациентов с ЧМТ, особенно при наличии внутричерепных кровоизлияний. Посттравматический

церебральный вазоспазм может обусловить развитие обширных вторичных инфарктов мозга, увеличивая смертность после ЧМТ, поэтому его устранение является одним из основных методов нейропротекции у пациентов с тяжелой ЧМТ.

Папаверин (алкалоид опиума) является мощным гладкомышечным релаксантом. Он использовался в форме местной аппликации на артерии во время операции, что эффективно предотвращало развитие вазоспазма и улучшало неврологический исход без существенных побочных эффектов. Также папаверин использовали в форме внутриартериальных инъекций, но эффективность этого метода является спорной.

Винпоцетин (Кавинтон) – синтетическое производное винкамина. Основным механизмом действия является прямая вазодилатация сосудов головного мозга, улучшение мозгового кровотока. Он также уменьшает агрегацию тромбоцитов, увеличивает их пластичность и уменьшает вязкость крови. Редким побочным эффектом является артериальная гипотония. Установлено, что препарат может уменьшать митохондриальную дисфункцию, индуцированную глутаматной эксайтотоксичностью, а также, что он оказывает антиоксидантное воздействие. Клинические исследования показали эффективность винпоцетина при первичной дегенеративной и сосудистой деменции. У новорожденных с внутричерепными родовыми травмами препарат подавляет посттравматическую эпилептическую активность. Таким образом, внутривенное введение винпоцетина может быть полезным нейропротекторным воздействием при ЧМТ, однако, на сегодняшний день таких исследований не проводилось.

Актовегин представляет собой депротеинизированный гомодиализат сыворотки крови молочных телят с молекулярной массой ниже 6000 Да, полученный при ультрафильтрации. Основным его эффектом является способность увеличивать скорость обмена клеточной энергии, усиливая дыхательную способность митохондрий, захват кислорода и глюкозы при очень хорошей переносимости препарата. У пожилых пациентов с черепно-мозговой травмой отмечается положительная динамика.

Экстракт гинкго билоба (Танакан) содержит флавоновые гликозиды, гинкголиды, билобалиды и другие составляющие. Фармакологическими эффектами являются: периферическая артериальная дилатация, связывание свободных радикалов, ингибирование образования активных форм кислорода, ингибирование перекисного окисления липидов, активация энергетического метаболизма, уменьшение агрегации тромбоцитов. Препарат широко используют для лечения болезней периферических сосудов,

ишемической болезни сердца, заболеваний глаз, депрессии, ишемических инсультов, деменции и ЧМТ.

Заключение

ЧМТ запускает целый ряд сложных патофизиологических процессов, характеризующихся множественными взаимодействующими каскадами вторичных повреждений. Основу лечения составляет комплекс мероприятий, направленных на устранение таких причин вторичного повреждения головного мозга, как гипоксия, гипотензия, гипоперфузия и гипертермия. Вместе с тем, идея нейропротекции, точечного фармакологического воздействия на отдельные звенья патогенеза выглядит весьма привлекательно. Однако на протяжении многих лет в этом плане не удается получить убедительных доказательства клинической эффективности множества фармакологических препаратов. Акцент на высокоселективных нейропротекторных стратегиях недавно уступил место мультипотенциальной концепции, которая подразумевает модуляцию множественных путей вторичного повреждения. Все чаще подчеркиваются потенциальные ограничения использования отдельных моделей черепно-мозговой травмы для доклинического скрининга нейропротекторных средств, а также методологические различия между клиническими и доклиническими испытаниями. Необходимо совершенствование дизайна и анализа клинических испытаний, как на уровне моделирования на животных, так и в клинических условиях. Кроме того, требуется улучшить классификацию ЧМТ таким образом, чтобы это могло привести к выделению конкретных подгрупп пациентов, которым могут быть полезны более целенаправленные стратегии нейропротекции.

Список использованной литературы

1. Гусев, Е. И. Ишемия головного мозга / Е. И. Гусев, В. И. Скворцова. — М. : Медицина, 2011. — 321 с.
2. Лукьянова, Л. Д. Дизрегуляция аэробного энергетического обмена — типовой патологический процесс / Л. Д. Лукьянова // Дизрегуляторная патология. — М. : Медицина, 2002. — С. 188–215.
3. Румянцева, С. А. Патофизиологическая основа комплексной нейропротекции при ишемии мозга / С. А. Румянцева, В. В. Афанасьев, Е. В. Силина // Журн. неврологии и психиатрии. — 2009. — № 3. — С. 64–68.
4. Стаднік, В. М. Нейровізуалізація в діагностиці церебрального інсульту / В. М. Стаднік, В. В. Куценко // Здоров'я України. — 2010. — № 1. — С. 78.
5. Alderson, P. Corticosteroids for acute traumatic brain injury / P. Alderson // Cochrane Database Syst Rev. – 2005, № 1.
6. Arango, M.F. Magnesium for acute traumatic brain injury / M.F. Arango, D. Bainbridge. - Cochrane Database Syst. Rev. - 2008.
7. Hemanshu Prabhakar. Essentials of Evidence-Based Practice of Neuroanesthesia and Neurocritical Care. 1st edition // Academic Press. - 2021. – 460 p.
8. Jallo, J. I., Urtecho J. The Jefferson Manual for Neurocritical Care 1st Edition // Thieme; 2020. - 326 p.
9. Lawrence, T. Traumatic brain injury / T. Lawrence, L. Watkins // Oxford Textbook of Medicine; John Firth (ed.), Christopher Conlon (ed.), Timothy Cox (ed.) : Conlon Timothy M. Cox.; 6-th edition // Oxford University Press, 2020. – p. 6042-6048.
10. Magnesium sulfate for acute traumatic brain injury / W. Li [et al.] // J. Craniofac. Surg. - 2015, № 26. – P. 393–398.
11. Improving the outcome of severe head injury with the oxygen radical scavenger polyethylene glycol-conjugated superoxide dismutase: A phase II trial / J. P. Muizelaar [et al.] // J. Neurosurg. - 1993, № 78. – P. 375–382.
12. Pharmacology of Traumatic Brain Injury: Where Is the “Golden Bullet”? / K. Beauchamp [et al.] // Molecular Medicine, 2008. – Vol. 14. - p. 731–740.
13. Neuroprotection of Cerebrolysin in tissue culture models of brain ischemia: post-lesion application indicates a wide therapeutic window / E. Schauer [et al.] // J. Neural. Transm. – 2006. – Vol. 113, № 7. – P. 855–868.

14. Shirasaki, Y. Bromocriptine, an ergot alkaloid, inhibits excitatory amino acid release mediated by glutamate transporter reversal / Y. Shirasaki, M. Sugimura, T. Sato // *Eur. J. Pharmacol.* – 2010. – Vol. 643, № 1. – P. 48–57.
15. Sreedhar, R. Pharmacological neuroprotection / R. Sreedhar, S. V. Gadhinglajkar // *Indian J. Anaesth.* – 2003. – Vol. 47, № 1. – P. 8–22.
16. Effects of vinpocetine on the redistribution of cerebral blood flow and glucose metabolism in chronic ischemic stroke patients: a PET study / G. Szilagyi [et al.] // *J. Neurol. Sci.* – 2005. – Vol. 229/230. – P. 275–284.
17. Effects of Vinpocetine on mitochondrial function and neuroprotection in primary cortical neurons / K. Tárnok [et al.] // *Neurochem. Int.* – 2008. – Vol. 53, № 6/8. – P. 289–295.

Учебное издание

Наледько Александр Николаевич
Олецкий Вадим Эдуардович

**НЕЙРОПРОТЕКТИВНАЯ ТЕРАПИЯ
ПРИ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЕ**

Учебно-методическое пособие

В авторской редакции

Подписано в печать 28.11.2022. Формат 60x84/16. Бумага «Снегурочка».

Печать ризография. Гарнитура «Times New Roman».

Печ. л. 2,38. Уч.- изд. л. 1,81. Тираж 60 экз. Заказ 189.

Издатель и полиграфическое исполнение –
государственное учреждение образования «Белорусская медицинская
академия последипломного образования».

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/136 от 08.01.2014.

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 3/1275 от 23.05.2016.

220013, г. Минск, ул. П. Бровки, 3, корп. 3.

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«БЕЛОРУССКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ»

Кафедра анестезиологии и реаниматологии

А.Н. НАЛЕДЬКО, В.Э. ОЛЕЦКИЙ

НЕЙРОПРОТЕКТИВНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЕ

Минск, БелМАПО
2022

