

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
НЕЙРОХИРУРГИИ ИМЕНИ АКАДЕМИКА Н.Н. БУРДЕНКО»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Мурадян Карина Рубеновна

Прогнозирование внутричерепной гипертензии у пациентов в остром периоде
тяжелой черепно-мозговой травмы

3.1.10. Нейрохирургия

3.1.12. Анестезиология и реаниматология

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор Кравчук Александр Дмитриевич

доктор медицинских наук Ошоров Андрей Васильевич

Москва - 2025

Оглавление

| | |
|---|----|
| Введение | 5 |
| Глава 1 Обзор литературы | 11 |
| 1.1 Внутричерепная гипертензии как фактор вторичного повреждения в остром периоде тяжелой ЧМТ | 11 |
| 1.1.1 Внутричерепное давление и синдром внутричерепной гипертензии | 11 |
| 1.1.2 Патогенез внутричерепной гипертензии | 12 |
| 1.2 Диагностика внутричерепной гипертензии | 13 |
| 1.2.1 Золотой стандарт определения ВЧД- инвазивные методики | 13 |
| 1.2.2 Нерешенные вопросы- показания к началу инвазивного мониторинга | 14 |
| 1.2.3 Неинвазивные методы диагностики ВЧД | 14 |
| 1.3 Диаметр зрительного нерва с оболочками и его связь с внутричерепной гипертензией | 17 |
| 1.3.1 Анатомия зрительного нерва | 17 |
| 1.3.2 История изучения роли ДЗНО в диагностике ВЧГ | 19 |
| 1.3.3 Индивидуальные особенности при изучении ДЗНО | 20 |
| 1.3.4 Методики определения ДЗНО и их сравнительная характеристика | 21 |
| 1.4 Оценка ДЗНО по данным КТ у пациентов с тяжелой ЧМТ, угрожаемых по развитию ВЧГ | 23 |
| 1.4.1 Требования к выполнению методики | 23 |
| 1.4.2 Оптимальное расстояние от заднего полюса глазного яблока для измерения ДЗНО | 24 |
| 1.4.3 Референсные значения ДЗНО | 25 |
| 1.4.4 Оценка производных ДЗНО - индекса ДЗНО | 26 |
| 1.5 Методы коррекции внутричерепной гипертензии и ВЧД-ориентированная терапия | 28 |
| 1.5.1 Терапевтические методы контроля ВЧД | 28 |
| 1.5.2 Хирургические методы в лечении ВЧГ | 36 |

| | |
|---|-----|
| Глава 2. Материалы и методы | 40 |
| 2.1 Анализ ретроспективной группы | 40 |
| 2.1.1 Критерии включения и исключения | 40 |
| 2.1.2 Общая характеристика ретроспективной группы | 40 |
| 2.2 Анализ проспективной группы | 42 |
| 2.2.1 Критерии включения и исключения | 42 |
| 2.2.2 Общая характеристика проспективной группы | 42 |
| 2.3 Техника измерения ВЧД- инвазивный мониторинг | 46 |
| 2.4 Производные значения ВЧД, используемые в исследовании | 47 |
| 2.4.1 Обоснование пороговых значений ВЧД, используемых в исследовании...48 | |
| 2.5 Методика измерения ДЗНО-КТ и индекса ДЗНО-КТ | 48 |
| 2.6 Оценка исходов заболевания, применяемы шкалы | 50 |
| Глава 3 Результаты исследования | 52 |
| 3.1 Результаты ретроспективного исследования..... | 52 |
| 3.2 Результаты проспективного исследования | 54 |
| 3.2.1 Возможности прогнозирования ВЧГ на основании ДЗНО-КТ | 54 |
| 3.2.2 Возможности прогнозирования ВЧГ на основании индекса ДЗНО-КТ | 78 |
| 3.2.3 Взаимосвязь методов ВЧД ориентированной интенсивной терапии и ДЗНО..... | 95 |
| 3.2.4 Влияние декомпрессионной трепанации черепа на динамику ДЗНО | 106 |
| 3.2.5 Оценка исходов лечения и ДЗНО-КТ | 116 |
| Глава 4 Обсуждение результатов | 119 |
| 4.1 Сопоставление результатов ретроспективного и проспективного исследований | 119 |
| 4.2 Клинические наблюдения | 123 |
| Заключение | 132 |
| Выводы | 137 |
| Практические рекомендации | 138 |
| Список сокращений | 140 |
| Список литературы | 141 |

| | |
|--------------------|-----|
| Приложение А | 163 |
| Приложение Б | 164 |
| Приложение В | 167 |

Введение

Актуальность и степень разработанности темы исследования

Внутричерепная гипертензия (ВЧГ) у пострадавших с черепно-мозговой травмой (ЧМТ) является тяжелым осложнением, определяющим дальнейшее течение заболевания и его исход.

Любое дополнительное увеличение объема содержимого в полости черепа, вызванное отеком мозгового вещества, гематомой, гидроцефалией, согласно доктрине Монро-Келли, приводит к повышению внутричерепного давления (ВЧД), что может в дальнейшем привести к дислокационным нарушениям, дисциркуляции, церебральной гипоперфузии, вторичной ишемии и неблагоприятным исходам у пострадавших с тяжелой черепно-мозговой травмой [82, 85, 105, 123, 143].

Золотым стандартом измерения ВЧД на сегодняшний день является инвазивное измерение ликворного давления в боковых желудочках головного мозга через наружный вентрикулярный дренаж или измерение с помощью паренхиматозного датчика ВЧД [82, 99, 106]. Однако, являясь инвазивным методом, подобный мониторинг может быть сопряжен с развитием геморрагических и инфекционных осложнений [105, 106].

Таким образом, поиск новых неинвазивных методик диагностики внутричерепной гипертензии и мониторинга внутричерепного давления остается актуальной и до конца нерешенной проблемой в нейрохирургии и нейрореаниматологии. В нашей работе мы исследуем возможность применения оценки диаметра зрительного нерва по данным компьютерной томографии (ДЗНО-КТ) и индекса ДЗНО-КТ, как новых рентгенологических маркеров диагностики и прогнозирования внутричерепной гипертензии в остром периоде тяжелой черепно-мозговой травмы. В связи с рутинным применением компьютерной томографии (КТ) при остром травматическом повреждении головного мозга становится доступна оценка данных показателей как проспективно, так и ретроспективно. В

статьях, посвященных данной неинвазивной методике, отмечается ее высокая чувствительность и специфичность, однако также отмечается наличие ряда нерешенных задач, требующих дальнейшего изучения [13, 14, 15, 16, 18]. Так, необходимо рассмотреть возможность применения параметра ДЗНО-КТ для обоснования показаний для инвазивного мониторинга внутричерепного давления, определения роли данного маркера в прогнозировании внутричерепной гипертензии при черепно-мозговой травме. Таким образом, изучение данной темы является перспективным и требует проведения дополнительных научных исследований для адаптации параметра диаметра зрительного нерва с оболочками (ДЗНО) в клинической практике.

Цель исследования:

Разработать методы диагностики и прогнозирования внутричерепной гипертензии с помощью параметра диаметра зрительного нерва с оболочками по данным КТ у пациентов в остром периоде тяжелой черепно-мозговой травмы.

Задачи исследования:

1. Изучить взаимосвязь между значением внутричерепного давления и параметром ДЗНО-КТ у пострадавших в остром периоде ЧМТ.
2. Оценить чувствительность и специфичность ДЗНО-КТ в диагностике и прогнозировании внутричерепной гипертензии у пациентов с тяжелой ЧМТ.
3. Рассчитать пороговые значения ДЗНО-КТ с целью его использования в качестве дополнительного параметра для принятия решения о начале инвазивного мониторинга внутричерепного давления.
4. Проанализировать взаимосвязь ДЗНО-КТ и проводимой консервативной интенсивной терапии.
5. Проследить динамику ДЗНО-КТ до и после хирургического вмешательства (декомпрессионной трепанации черепа), проведенного с целью коррекции внутричерепной гипертензии.

Научная новизна

Впервые выявлена взаимосвязь ДЗНО-КТ с длительностью внутричерепной гипертензии.

Впервые оценена возможность прогнозирования внутричерепной гипертензии при помощи ДЗНО-КТ у пациентов с тяжелой ЧМТ.

Впервые рассмотрены прогностические и диагностические возможности производных ДЗНО-КТ и индекса ДЗНО-КТ.

Впервые проанализирована взаимосвязь проводимой интенсивной терапии и параметра ДЗНО-КТ.

Впервые установлено влияние хирургических методов лечения внутричерепной гипертензии на изменения ДЗНО-КТ.

Теоретическая и практическая значимость

Предложен дополнительный критерий показаний к началу инвазивного мониторинга внутричерепного давления, позволяющий оптимизировать использование инвазивных методик и снизить связанные с ними риски.

Установлены пороговые значения ДЗНО-КТ для прогнозирования как эпизодов повышения внутричерепного давления, так и развития устойчивой внутричерепной гипертензии.

Зафиксировано влияние декомпрессионной трепанации черепа (ДТЧ) на изменение ДЗНО-КТ, подтверждающее ее эффективность при своевременном выполнении у пациентов с рефрактерной внутричерепной гипертензией.

Выявлены различия в динамике ДЗНО-КТ у пациентов при экстренном проведении декомпрессионной трепанации черепа и на фоне длительно сохраняющейся внутричерепной гипертензии.

Проведен анализ консервативной и хирургической тактики лечения пациентов в остром периоде тяжелой ЧМТ.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Доказано наличие достоверной корреляционной зависимости между уровнем внутричерепного давления на момент начала инвазивного мониторинга и данными ДЗНО-КТ, что подтверждает диагностические возможности параметра.
2. Установлены пороговые значения ДЗНО-КТ, позволяющие прогнозировать развитие внутричерепной гипертензии у пострадавших в остром периоде тяжелой ЧМТ, что делает его доступным в качестве дополнительного критерия для принятия решения о начале инвазивного мониторинга внутричерепного давления.
3. Оценка параметра ДЗНО-КТ позволяет достоверно прогнозировать использование в структуре интенсивной терапии таких методов как гипервентиляция и инфузия гиперосмолярных растворов.
4. Значительное уменьшение ДЗНО-КТ в динамике на фоне проведения декомпрессионной трепанации черепа, выполненной с целью коррекции устойчивой внутричерепной гипертензии, подтверждает эффективность данного хирургического вмешательства.

Степень достоверности исследования

Исследование основано на значительной выборке пациентов, с использованием современных методов анализа и статистической обработки информации. Используются сравнения авторских данных с литературными, полученными ранее по рассматриваемой теме.

Апробация работы

Основные положения и результаты работы доложены и обсуждены на: XIX Всероссийской конференции «Поленовские Чтения» (г. Санкт-Петербург, 11-12 ноября 2020 г.); III Всероссийском Конгрессе «Актуальные вопросы медицины критических состояний» (г. Санкт-Петербург, 11-13 мая 2021 г.); XX Всероссийской конференции «Поленовские чтения» (г. Санкт-Петербург, 26-28 апреля 2022 г.); Всероссийской конференции с международным участием

«Беломорский Симпозиум IX» (г. Архангельск, 23-24 июня 2022 г.); заседании Московского научного общества анестезиологов реаниматологов (ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», Москва, 15 ноября 2022г.); V Съезде анестезиологов - реаниматологов Северо-Запада (г. Санкт-Петербург, 08-10 декабря 2022 г.); научной конференции «Неоднозначные клинические ситуации в нейроанестезиологии и интенсивной терапии» (ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Москва, 18 ноября 2023 г.); 33rd Annual Congress ESICM Lives 2020- Digital (онлайн формат, Испания, 6-9 декабря 2020 г.); Форуме анестезиологов и реаниматологов России (ФАРР-2024) (г. Санкт-Петербург, 12-14 октября 2024 г.); научно-практической конференции «Клуб Рунейро» «Мультидисциплинарный подход в интенсивной терапии в нейрореанимации» (ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», г. Москва, 13 ноября 2024 г.), расширенном заседании проблемной комиссии «Патогенез, клиника и лечение черепно-мозговой травмы» ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России 06.02.2024.

Личный вклад автора

Осуществление ежедневного сбора и анализа представленного в диссертации материала. Проведение расширенного нейромониторинга, включая BIS-мониторинг, капнографию, анализ проводимой интенсивной ВЧД-ориентированной терапии. Измерение и оценка параметра ДЗНО-КТ по установленной методике под контролем специалистов лучевой диагностики, а также расчет производных и индекса ДЗНО-КТ. Выполнение статистической обработки материала с подведением промежуточных и окончательных итогов исследовательской работы совместно с экспертами отдела статистики. Автор непосредственно участвовал в подготовке к публикации статей по результатам диссертационной работы.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 6 работ, в которых полностью отражены основные результаты диссертационного исследования, из них 3 статьи - в рецензируемых научных журналах, входящих в перечень ВАК Минобрнауки России, 3 – в виде тезисов в научных журналах и сборниках материалов конференций и съездов.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 169 страницах машинописного текста. Состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка литературы и 3 приложений. Текст иллюстрирован 44 таблицами и 73 рисунками. Список литературы содержит 160 источников (15 отечественных и 145 зарубежных).

Глава 1 Обзор литературы

1.1 Внутричерепная гипертензии как фактор вторичного повреждения в остром периоде тяжелой ЧМТ

1.1.1 Внутричерепное давление и синдром внутричерепной гипертензии

Внутричерепное давление характеризуется как давление внутри полости черепа, определяемое в синусах твердой мозговой оболочки, желудочках головного мозга, в эпидуральном и субарахноидальном пространствах, однако только ликворное давление не может определять ВЧД - не менее важной составляющей при формировании внутричерепного давления является сосудистый компонент [37].

Точного и однозначного определения внутричерепного давления не существует, но общепринятой формулировкой считается «разность между давлением в полости черепа и атмосферным давлением» [99].

Согласно доктрине Монро-Келли, все внутричерепные объемы заключены в ригидном костном образовании – полости черепа, и суммарный объем внутричерепных компонентов (кровь, ликвор и мозговое вещество) остается постоянным. При появлении дополнительного объемного компонента (опухоль, гематома, отек) или изменении объема любого из перечисленных компонентов, суммарный их объем должен оставаться неизменным. Компенсация прироста объема одного из компонентов должна быть обеспечена пропорциональным уменьшением объема одного или двух других компонентов. Внутричерепными компонентами, обеспечивающими объемное равновесие, являются ликвор и венозный компонент внутричерепного объема крови. Нарушение объемного равновесия приводит к повышению ВЧД. [37, 99, 148]

В норме у здорового человека при измерении в горизонтальном положении лежа на спине ВЧД составляет 5-15 мм рт.ст., при наличии церебрального повреждения - до 20 мм рт.ст. Повышению ВЧД свыше 20 мм рт.ст. длительностью свыше 5 минут принято считать внутричерепной гипертензией. Общеизвестно, что

развитие данного синдрома у пострадавших в остром периоде ЧМТ ассоциировано с развитием вторичной церебральной ишемии, дислокационными нарушениями и неблагоприятным исходом [37, 51, 99].

1.1.2 Патогенез внутричерепной гипертензии

Нормальное внутричерепное давление у взрослых может варьировать от 5 до 15 мм рт.ст., с допустимым кратковременным повышением при натуживании, кашле, чихании и др. Значения ВЧД у пациентов с острой ЧМТ считаются патологическими и требуют неотложных мероприятий и направленной терапии при повышении более 20 мм рт.ст. [1, 2, 99, 148].

В первые часы после травмы основную угрозу представляет увеличение объема гематомы, а в последующие дни другие механизмы, включающие отек головного мозга, нарушение ауторегуляции, развитие ишемических очагов, что в дальнейшем приводит к вторичным повреждениям на фоне ВЧГ. Данные повреждения можно разделить на механические и сосудистые. К первой группе относятся развивающаяся под влиянием градиента давлений дислокация срединных структур (в медиальном или каудальном направлении) и дальнейшее вклинение с необратимым и часто смертельным повреждением стволовых структур головного мозга [83, 84].

Сосудистые эффекты ВЧГ обусловлены нарушением перфузии и снижением церебрального перфузионного давления (ЦПД), которое определяется как среднее артериальное давление минус внутричерепное давление. [125, 126] По мере снижения ЦПД мозговой кровоток может стать недостаточным для адекватной перфузии тканей головного мозга и оксигенации [83, 84]. Возникающая, как следствие, ишемия вызывает дальнейший цитотоксический отек и, по принципу замкнутого круга, приводит к еще более выраженному повышению ВЧД. Определяющее влияние возникновения синдрома ВЧГ на внутрибольничную летальность и неблагоприятные долгосрочные исходы были подтверждены во многих исследованиях, что обосновывает мониторинг ВЧД и применение ВЧД-ориентированной терапии [85, 86, 87]

1.2 Диагностика внутричерепной гипертензии

1.2.1 Золотой стандарт определения ВЧД - инвазивные методики

На сегодняшний день «золотым стандартом» определения ВЧД являются различные виды инвазивного мониторинга. Измерение ликворного давления в боковых желудочках или измерение в паренхиме вещества головного мозга с помощью микротензометрического датчика что позволяет обеспечить перманентный непрерывный мониторинг и незамедлительное принятие решения о коррекции тактики лечения при развитии синдрома ВЧГ.

Наиболее ранним информативным и доступным методом инвазивного мониторинга является измерение ликворного вентрикулярного давления при помощи дренажа, установленного в боковой желудочек и тензометрического датчика, расположенного экстракраниально на уровне наружного слухового прохода. Данный метод выполняет не только диагностическую, но и клиническую функцию: позволяет проводить анализ ликвора на клеточный и биохимический состав, выполнять метаболический и бактериологический мониторинг, контролировать ВЧД путем дренирования ликвора [135, 136, 139]. Основные сложности данной методики связаны с установкой дренажа при наличии суженной желудочковой системы на фоне диффузного отека мозгового вещества, а также рисками инфекционных (5%) и геморрагических (менее 1%) осложнений [1, 2, 37, 38, 139].

Альтернативным методом для применения в клинической практике является паренхиматозный метод измерения ВЧД. Датчик устанавливается в паренхиму мозгового вещества на глубину 2-2,5 см, в преоторную зону недоминантного полушария. Паренхиматозный метод измерения ВЧД считается предпочтительным, так как лучше остальных методов соответствует показаниям внутрижелудочкового измерения [99, 106]. Из недостатков паренхиматозного измерения ВЧД, помимо редко встречающихся инфекционных и геморрагических осложнений, отмечается дороговизна датчика и невозможность перекалибровки, необходимость в которой возникает при «дрейфе нуля» [1, 37, 39].

1.2.2 Нерешенные вопросы- показания к началу инвазивного мониторинга

На сегодняшний день одним из наиболее важных задач в лечении пациентов с ЧМТ является принятие решения о начале инвазивного мониторинга ВЧД. Показания к проведению мониторинга, описанные в российских рекомендациях по лечению очаговой ЧМТ предполагают в первую очередь оценку неврологического статуса (коматозное состояние) и КТ-картины (наличие патологических изменений по данным КТ). В случае диагностирования изолированно коматозного состояния в отсутствии патологических изменений на КТ рекомендовано прибегать к инвазивному измерению ВЧД при наличии любых двух из трех признаков: возраст свыше 40 лет, познотонические реакции, систолическое АД <90 мм рт.ст. [37, 72, 74].

Рекомендации Brain Trauma Foundation и Миланской Согласительной Конференции относительно начала проведения инвазивного мониторинга ВЧД также основываются на коматозном состоянии пациента и наличии патологических изменений на КТ, а также гипотензии < 90 мм рт.ст. и возрасте старше 40 лет, отмечается также необходимость выполнения КТ исследования головного мозга в динамике при сохранении у пациента коматозного состояния [1, 2, 49, 99].

В связи с отсутствием КТ-признаков с достаточной степенью доказательности в структуре рекомендаций о начале продленного мониторинга ВЧД, а также невозможностью оценки эффективности проводимой противоотечной терапии и высокими рисками развития тяжелых осложнений ВЧГ и вплоть до вклинения в отсутствие постоянного контроля ВЧД, необходимы дальнейшие исследования для уточнения существующих показаний к инвазивному мониторингу и, возможно, внедрения новых прогностических критериев развития ВЧГ, к которым в том числе относится ДЗНО-КТ, рассматриваемый в нашем исследовании [1, 99, 105, 156].

1.2.3 Неинвазивные методы оценки ВЧД

Неинвазивный мониторинг ВЧД остается крайне актуальной проблемой в

связи с наличием ряда ограничений к инвазивным методикам (младенческий возраст, постоянный прием пациентом антикоагулянтных и антиагрегантных препаратов), высокой стоимостью оборудования и наличием противопоказаний (инфицированные, ожоговые раны, нарушение гемостаза) [1, 41, 99, 154, 156]

Согласно работе Xuan Zhang, Joshua E. Medow, 2017 основные неинвазивные методики можно условно разделить на пять групп: гидродинамические, электрофизиологические, слуховые, офтальмологические и другие [41]. К *гидродинамическим* относится ультразвуковая методика оценки время пролета (time-of-flight), транскраниальная доплерография (ТКД), измерение скорости мозгового объемного кровотока. *Электрофизиологические* методы включают определение ВЧД посредством визуально-вызванных потенциалов (ВВП) и данных электроэнцефалограммы (ЭЭГ). *Слуховые* основаны на определении смещения барабанной перепонки (ТМД), анализе отоакустической эмиссии (ОАЭ), изучении транскраниальных акустических (ТКАС) сигналов. К офтальмологическим, согласно материалам статьи, отнесены венозная офтальмодинамометрия, оптическая когерентная томография сетчатки (ОКТС), пупиллометрия и, изучаемая в нашей работе, оценка диаметра зрительного нерва с оболочками [40, 41].

Также работы по оценке ВЧД на основании смещения барабанной перепонки основаны на том, что внутричерепное давление влияет на давление эндолимфы в улитке слухового аппарата через водопровод улитки, а измерение давления эндолимфы улитки доступно при измерении смещения барабанной перепонки в результате рефлекторного сокращения стремечка. Данный метод оказался весьма чувствительным для регистрации изменения внутричерепного давления, однако необходимо учитывать ограничения методики, в том числе наличие повреждений структур слухового аппарата [58, 59].

Другим из наиболее часто цитируемых методов неинвазивной оценки ВЧД считается пульсативный индекс (ПИ), как отношение разницы между линейной скоростью кровотока в систолу и диастолу к средней его величине, оцениваемой с помощью транскраниальной доплерографии (ТКДГ) [58, 60, 61, 152]. Установлено, что ПИ позволяет косвенно проводить оценку выраженности

внутричерепной гипертензии [151, 152]. В норме ПИ равен 0,8–0,9, а при повышении ВЧД значение ПИ увеличивается свыше 1,2. Отмечается достаточно высокая степень корреляции ПИ с ВЧД, доказаны высокая чувствительность (0.89) и специфичность (0.92) параметра в диагностике ВЧГ, однако при ВЧД более 30 мм рт. ст. наблюдается существенное снижение его точности [60]. Существенным ограничивающим фактором данной методики являются оператор-ассоциированность и отсутствие «акустического окна» для проведения ТКД за счет индивидуальных анатомических особенностей, а также вследствие посттравматических изменений подлежащих тканей (отек, кровоизлияние, гематома) [60, 63].

На настоящий момент продолжают исследования ультразвуковых неинвазивных методик диагностики ВЧГ, в том числе с применением роботизированного продленного транскраниального мониторинга, позволяющего нивелировать влияние оператор-ассоциированности на проведение исследования. В сочетании с автоматизированным программным обеспечением для сбора и обработки данных указанная методика обеспечивает получение клинически значимой информации в режиме реального времени и демонстрирует большие перспективы развития неинвазивного мониторинга, в том числе у пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой [64].

Особое место в диагностике ВЧГ у пациентов с интракраниальной патологией занимает пупиллометрия – автоматизированная оценка размера зрачков и их фотореактивности [65, 66, 159]. В отличие от традиционной оценки реактивности зрачков, производимой вручную, с применением осветителей с нестандартизированной мощностью освещения, автоматизированная пупиллометрия осуществляется с использованием стандартизованного прибора-пупиллометра. В частности, пупиллометр NPi-200 (NeuroOptics Inc., США) в процессе измерения производит световой стимул стандартной мощности и продолжительности: 1000 люкс и 0,8 с. Правильность расположения прибора подтверждается световыми метками на дисплее, которые должны располагаться диаметрально противоположно по краям зрачка. Кроме того, ограничитель на

корпусе прибора обеспечивает оптимальное фокусное расстояние от камеры до зрачка пациента [65, 159, 160]. Показатель NP_i , расчет и оценка которого производятся при помощи данного пуриллометра, позволяет быстро получить информацию о сохранности зрачкового рефлекса и провести его качественную оценку. Значения показателя NP_i ранжируются от 0 до 5: нормой считается значение NP_i от 3 и выше, низкие значения коэффициента могут говорить о наличии патологии и ассоциируются с ВЧГ, нулевые значения соответствуют полному отсутствию фотореакции.

Согласно Международным рекомендациям по лечению тяжелой ЧМТ, оценка диаметра и реактивности зрачка позволяет диагностировать дислокационный синдром на фоне масс-эффекта, отека мозга, ВЧГ и является одним из ключевых элементов в шкале IMPACT, признанной наиболее точной для прогнозирования исходов при ЧМТ [51, 159].

Неинвазивные методы диагностики ВЧГ и оценки динамики изменения ВЧД получили новое развитие за счет совершенствования современных методов инструментальной диагностики, а также благодаря развитию методов программного обеспечения и обработки сигналов [18, 64]. На сегодняшний день общепринято, что неинвазивные методы оценки ВЧД уступают в точности измерения инвазивному мониторингу ВЧД, но потенциально позволяют уточнить показания к началу инвазивного мониторинга, способны существенно дополнять используемый многопараметрический мониторинг, что по мнению многих авторов позволит снизить агрессивность интенсивной терапии внутричерепной гипертензии [14, 15, 16, 18, 20].

1.3 Диаметр зрительного нерва с оболочками и внутричерепная гипертензия

1.3.1 Анатомия зрительного нерва

Зрительный нерв относится ко второй паре черепно-мозговых нервов. Он является промежуточным звеном в передаче нервного импульса от фоторецепторов сетчатки в высшие центры головного мозга. На всем своем протяжении зрительный нерв подразделяется на четыре отдела.

Интраокулярный отдел зрительного нерва (1-1,5 мм)

Зрительный нерв берет начало из ганглиозных клеток (третьих слой нервных клеток сетчатки). Отростки этих клеток собираются в диске (данный участок лишен фоторецепторов и носит название «слепого пятна») и формируют начало зрительного нерва. На данном участке зрительный нерв лишен миелиновой оболочки [20, 29].

Интраорбитальный отдел зрительного нерва (25-30мм)

Интраорбитальная часть проходит кзади и медиально от заднего полюса глазного яблока к зрительному каналу. Зрительный нерв на данном отрезке покрыт тремя слоями мозговых оболочек: мягкой, арахноидальной и твердой мозговыми оболочками. Субарахноидальное пространство, формирующееся между мягкой и арахноидальной оболочками, непосредственно сообщается с субарахноидальным пространством головного мозга, также заполнено цереброспинальной жидкостью и пронизано отростками паутинной оболочки-соединительнотканными септами и трабекулами [29]. При возникновении ВЧГ отмечается увеличение диаметра зрительного нерва с оболочками на данном отрезке за счет расширения субарахноидального пространства и его временной стабилизации в расширенном состоянии благодаря трабекулам. При этом также отмечается, что центральные сосуды сетчатки, особенно вены, проходящие в субарахноидальном пространстве, наиболее уязвимы в случаях повышенного внутричерепного давления [24, 31].

Интраканаликулярный отдел зрительного нерва (4-10 мм)

В части зри данном отделе зрительный нерв идет в одноименном канале и выходит в полость черепа. На своем протяжении зрительный нерв сопровождается глазной артерией и симпатическими нервами [20].

Интракраниальный отдел зрительного нерва (5-16 мм)

Начинается от выхода нерва из зрительного канала в полость черепа. Затем, проходя в субарахноидальном пространстве средней черепной ямки, зрительный нерв заканчивается формированием хиазмы (зрительного перекреста) у дна третьего желудочка [20].

Зрительный нерв обладает рядом уникальных характеристик, так он является

единственным трактом в центральной нервной системе (ЦНС), выходящим за пределы полости черепа и доступным для визуализации в клинической практике. Он подразделяется на пучки прослойкам соединительной ткани и глиальными септами и окружен цереброспинальной жидкостью.

1.3.2 История изучения роли ДЗНО в диагностике ВЧД

Взаимосвязь между структурами зрительного нерва и повышенным ВЧД рассматривалась в научной литературе на протяжении многих лет [23]. Впервые отек диска зрительного нерва при опухолях головного мозга описал vonGraefe в работах 1860 года, им также была выдвинута гипотеза о том, что отек зрительного нерва был вызван сдавлением опухолевым образованием кавернозного синуса, что в дальнейшем привело к нарушению венозного оттока в венах сетчатки и зрительного нерва [23]. Однако на тот момент открытие не привлекло должного внимания.

Непосредственную связь между отеком зрительного диска и повышением ВЧД доказал в своей экспериментальной работе S.S. Hayreh (1964). В качестве модели для исследования рассматривались макаки, строение зрительного аппарата которых наиболее близко к человеческому, а в целях имитации острого интракраниального повреждения, ведущего к повышению внутричерепного давления, был использован баллон, имплантируемый в разные отделы полости черепа. Автор описал четкую зависимость между отеком зрительного нерва и повышением ВЧД. Кроме того, путем введения красителя под оболочки зрительного нерва и дальнейшего ее обнаружения в субарахноидальном пространстве головного мозга, автором было доказано наличие сообщения между полостью черепа и подоболочечным пространством зрительного нерва [23].

Данная тема получила развитие в работе Cennamo G, Gangemi M. [25]. В качестве инструментального способа изучения ДЗНО у группы пациентов с различной церебральной патологией использовали сонографическое исследование в А-режиме. В качестве эталонного метода проводили инвазивное измерение ВЧД с помощью интравентрикулярного катетера. Было установлено наличие

незамедлительной реакции в виде расширения оболочки зрительного нерва в ответ на повышение ВЧД [25].

Helmke H, Hansen K (1994) использовали в своих исследованиях ультразвуковые методики, проводимые в В-режиме, что позволило повысить точность измерения. Наиболее чувствительной к колебаниям ВЧД опытным путем была признана точка на расстоянии 3 мм от задней поверхности глазного яблока [26, 29]. Впервые были установлены референсные значения ДЗНО: так, в контрольной группе из 20 здоровых людей значение ДЗНО составило $4,9 \pm 2$ мм, в то время, как в основной группе больных (16 человек) с различной церебральной патологией увеличение ДЗНО до 5 мм и более коррелировало с повышением ВЧД более 20 мм рт.ст. в 15 из 16 случаев [26]. Согласно выводам их работы, была подтверждена гипотеза о наибольших колебаниях ДЗНО в переднем отделе зрительного нерва, а именно на расстоянии 3 мм от задней поверхности глазного яблока. Авторами также было установлено, что ДЗНО может меняться в зависимости от положения тела (горизонтальное или сидячее), диапазон колебаний составил $\pm 0,4$ мм, а при наличии церебральной патологии ДЗНО достигал значений более 6,5 мм [29]. Роль ДЗНО как возможного рентгенологического признака в диагностике ВЧГ у больных впервые наиболее полно описана в работе французских ученых Legrand A, Patrick J 2013 года. Авторы исследовали пострадавших с тяжелой черепно-мозговой травмой и установили достоверные различия по значению ДЗНО между группами выживших и умерших пациентов ($6,8 \pm 0,1$ мм и $7,8 \pm 0,1$ мм, соответственно). Значение ДЗНО, превышающее 7,3 мм, было ассоциировано с риском летальности (чувствительность 86,4%, специфичность 74,6%) [27].

1.3.3 Индивидуальные особенности и другие факторы, влияющие на значение ДЗНО

Проблема влияния индивидуальных особенностей на значение ДЗНО рассмотрена в работе S.A. Ballantyne et al, 2002 год. В исследование было включено 67 здоровых добровольцев в возрасте 19-63 лет, из них 11 мужчин и 56 женщин. По

результатам исследования не отмечалось явных различий ДЗНО в зависимости от пола и возраста, а также значимых различий между ДЗНО правой и левой стороны. При этом была выявлена погрешность между показателями в измерениях, выполненных различными исследователями (от 1.5 до 0.7 мм), что характеризует метод УЗИ как оператор-ассоциированный [28]. В последующих работах автор показал отсутствие влияния на ДЗНО таких параметров как пол, возраст, окружность головы, а также рост, вес и этническая принадлежность [13]. Влияние положения головного конца на ДЗНО оценивалось в работе Romagnuolo L, Vivek T (2004). По данным авторов, в горизонтальном положении, прямом и обратном положениях Тренделенбурга достоверных отличий по значению ДЗНО получено не было [30].

1.3.4 Методики определения ДЗНО и их сравнительная характеристика

На сегодняшний день развитие технологий в медицинской сфере позволяет производить оценку ДЗНО разными инструментальными методиками: посредством ультразвукового исследования, компьютерной томографии, магнитно-резонансной томографии [24, 26, 32, 33]. Каждый метод имеет свои преимущества и при этом сопряжен с различными сложностями

Ультразвуковое исследование (УЗИ) стало одним из первых неинвазивных методов оценки ДЗНО [25]. При этом точность методики возростала синхронно с модернизацией аппаратов УЗИ [26]. Данный метод позволяет в наиболее короткие сроки определить ДЗНО, а также в режиме реального времени установить возможные факторы, влияющие на изменение ДЗНО. Кроме того, мобильность новейших аппаратов позволяет выполнить исследование прикроватно и минимизировать риски, связанные с транспортировкой пациентов в тяжелом и нестабильном состоянии.

Начиная с наиболее ранних работ, опубликованных по данной теме, была установлена достоверная корреляция между увеличением ДЗНО и повышением ВЧД, регистрируемого инвазивным способом [24, 26]. В своей работе Kimberly и соавт. 2008, исследовали ДЗНО с помощью УЗИ у 15 пациентов ОРИТ с

мониторингом ВЧД. Авторы установили достоверную корреляционную зависимость между увеличением ДЗНО > 5 мм и повышением ВЧД > 20 мм рт.ст., причем чувствительность методики составила 88%, а специфичность 93% [32].

Несмотря на растущую популяризацию УЗИ метода оценки ДЗНО и его общедоступность, следует помнить, что данный метод является оператор-зависимым и требует высокой квалификации и опыта специалиста, проводящего исследование ДЗНО [28].

Наиболее высокоточным методом визуализации и измерения ДЗНО на сегодняшний день является МРТ [6, 31, 33]. Высокое разрешение изображения ДЗНО, полученного на серии снимков, позволяет исключить влияние субъективной оценки исследователя, а новейшие технологии позволяют визуализировать структуры зрительного нерва в различных проекциях. Высокоточное изображение удастся получить в режиме T2 при малой толщине срезов <1,25 мм [147]. К основными ограничивающим факторами методики можно отнести высокую стоимость оборудования, необходимость транспортировки пациента и отсутствие возможности прикроватной оценки, относительная длительность выполнения исследования [6, 31].

В связи с вышеперечисленными ограничениями было предпринято несколько попыток поиска корреляционной зависимости между результатами, полученными при оценке ДЗНО по данным УЗИ и по данным МРТ, причем в наиболее ранних работах было доказано наличие достоверной корреляции [31, 33]. В исследовании М. Steinborn, J. Fiegler 2010 года проводилась сравнительная оценка показателей ДЗНО по данным МРТ и УЗИ, где в качестве материала исследования использовались анатомические препараты [31]. Удалось наглядно доказать, что при правильной установке точек измерения и удовлетворительной визуализации структур зрительного нерва корреляция методик измерения высока (среднее отклонение: 0,02 – 0,97мм), однако референсные значения ДЗНО, определяемые по МРТ несколько ниже, чем значения, полученные при УЗИ исследовании, что может объясняться более детальной визуализацией структур зрительного нерва и границ его оболочек [31]. Компьютерная томография также

достаточно давно и с успехом применяется для оценки ДЗНО [14, 16]. В исследованиях 2013 года Legrand A., Patrick J. впервые в качестве метода оценки ДЗНО использовалось КТ-исследование. Авторам удалось показать высокую чувствительность и специфичность методики в диагностике ВЧГ [27]. Группой авторов Vaiman M., Gottlieb P., Bekerman I. изучались референсные значения ДЗНО, оптимальные зоны для измерения ДЗНО, сравнивались значения ДЗНО, полученные с помощью КТ, МРТ и УЗИ, а также был предложен индекс ДЗНО (расчет отношения ДЗНО к поперечному диаметру глазного яблока) и проведена оценка его диагностической ценности [13, 34].

В нашем исследовании основное внимание уделено значениям ДЗНО и индекса ДЗНО, установленным с помощью КТ. Наш выбор объясняется высокой точностью (при соблюдении всех правил проведения) исследования, минимизацией субъективности оценки полученного изображения и необходимостью рутинного выполнения КТ у пострадавших с тяжелой ЧМТ с инвазивным мониторингом ВЧД для контроля внутричерепных взаимоотношений в динамике.

1.4 Оценка ДЗНО по данным КТ у пострадавших с ЧМТ, угрожаемых по развитию ВЧГ

1.4.1 Требования к выполнению методики

Согласно литературным данным, доступным для анализа и посвященным проблеме оценки ДЗНО с помощью нейровизуализационных методик (в первую очередь КТ), определены основные требования при выполнении КТ исследования [18, 19]:

- тщательный подход к использованию укладки пациента под контролем лазерной разметки;
- выбор наименьшего шага срезов 1,25 (менее 2,5 мм);
- установка точки измерения на расстоянии 3 мм от заднего полюса глазного яблока (наиболее часто используемая точка измерения [27, 29, 34]):
- ДЗНО графически определяется как перпендикуляр, проведенный к

продольной оси зрительного нерва [27, 30, 32, 34].

1.4.2 Оптимальное расстояние от заднего полюса глазного яблока для измерения ДЗНО

На основании анатомических данных и самых первых работ по изучению ДЗНО принято считать оптимальным для измерения расстояние 3 мм от заднего полюса глазного яблока. С учетом именно этой установленной точки проведено наибольшее количество исследований различными методиками (КТ, МРТ, УЗИ) [3, 20, 28, 29, 31]. Однако, начиная с 2014 года, в статьях все чаще упоминаются отличные от 3 мм точки. Предположительно, данные изменения связаны с улучшением качества визуализации структур зрительного нерва и возможностью лучше проследить их на всем протяжении [13, 14, 15].

Так, несколько работ Vaiman M. и соавт. 2014 и 2016 г. посвящены изучению точки 8 мм от заднего полюса глазного яблока [13, 14, 15]. Данная величина является ориентировочно серединой интраорбитальной части зрительного нерва, при этом современные методики тонкосрезовой КТ (толщина среза менее 1,5 мм), как правило, позволяют достаточно точно визуализировать этот участок и проводить измерения. В раннем исследовании 2014 года изучение ДЗНО проводилось у здоровых добровольцев, а в работе 2016 года рассматривались пострадавшие с тяжелой черепно-мозговой травмой. При этом полученные референсные значения были несколько выше, а погрешность измерений ниже при измерении ДЗНО на расстоянии 8 мм как в исследовании здоровых добровольцев (4.9 +/- 1.5 - на расстоянии 3 мм; 4,4 +/- 0,8 мм - на расстоянии 8 мм), так и пациентов с ЧМТ (6.5 +/- 1.5мм - на расстоянии 3 мм; 6.6 +/- 0.8м - на расстояние 8 мм) [13, 14]. Основным плюсом выбора данной точки, по мнению авторов, является отсутствие влияния на ДЗНО положения глазного яблока с одной стороны и костных структур канала зрительного нерва с другой, а также наиболее округлая форма зрительного нерва на данном участке [13, 35]. Однако стоит иметь в виду, что в экспериментальных работах на животных было доказано, что наиболее чувствительным к изменениям ВЧД является отрезок 3мм от заднего полюса

глазного яблока [29]. Также в работах Vaiman M. и соавт. рассматривается в качестве точки отсчета расстояние 3 мм от входа в канал зрительного нерва, однако близость костных структур и их влияние на деформацию и уплощение зрительного нерва, в связи с их плотным соединением с твердой мозговой оболочкой, не дает возможности принимать данную точку измерения за оптимальную [14, 36].

1.4.3 Установленные референсные значения ДЗНО

Ряд исследований показал достоверную корреляцию между значениями ДЗНО, полученных различными методиками, однако также было установлено, что референсные значения ДЗНО по данным КТ и МРТ превышают значения, полученные при УЗИ [3, 6, 27].

Впервые референсные значения ДЗНО по данным КТ были описаны в работе Legrand A, Patrick J., 2013. В исследуемую группу вошло 77 пациентов старше 18 лет с тяжелой черепно-мозговой травмой в остром периоде (поступление в стационар менее чем за 3 часа от момента травмы). ДЗНО определялся на стандартном расстоянии 3 мм от задней поверхности глазного яблока, шаг среза 0,6 мм. Согласно полученным результатам, значения ДЗНО были значительно выше в группе пациентов с ЧМТ и ВЧД >20 mmHg (6.31 +/- 0.50 mm), чем в группе больных с ЧМТ без эпизодов повышения ВЧД (5.29 +/- 0.48 mm) и группе здоровых волонтеров (5.08 +/- 0.52 mm) [27].

В работе Gohar Majeed и соавт. анализировались данные 100 здоровых добровольцев и 104 пациента с тяжелой ЧМТ. Достоверная корреляционная зависимость была установлена между повышением ВЧД более 20 мм рт.ст. и увеличением ДЗНО-КТ более 6 мм [3]. В приведенном исследовании также представлены данные литературы по вопросу референсных значений ДЗНО, определяемых различными инструментальными методами в период с 2008 до 2019. Анализ приведенных данных свидетельствует о вариабельности пороговых значений ДЗНО в зависимости от метода исследования, при этом сохраняется достаточно высокие значения чувствительности и специфичности параметра (Таблица 1) [3].

Таблица 1- Пороговые значения ДЗНО по данным литературы на 2019 год [3]

| Метод исследования | Количество исследований | Максимальные значения ДЗНО (мм)-чувствит. / специфичн. (%) | Минимальные значения ДЗНО (мм)-чувствит. / специфичн. (%) |
|--------------------|-------------------------|--|---|
| УЗИ | 17 | 6,3 (100/73) | 4,2 (100/86) |
| КТ | 6 | 5,0 (86/100) | 6,5 (91/83) |
| МРТ | 2 | 5,8 (90/92) | 5,3 (100/100) |

1.4.4 Оценка индекса ДЗНО

История изучения параметра ДЗНО и его динамики в зависимости от колебаний ВЧД насчитывает более 20 лет [10, 31, 34, 39]. В связи с ростом научно-технического прогресса, повышением качества медицинского оборудования и улучшением оснащённости медицинских организаций, отмечается возрастание точности параметра ДЗНО [11, 12, 13]. Начиная с 2016 года, в научной литературе встречаются работы, посвященные также индексу ДЗНО (отношение диаметра зрительного нерва с оболочками к поперечному диаметру глазного яблока) - производному ДЗНО, позволяющему в большой степени стандартизировать полученные данные и получить еще более высокие значения чувствительности и специфичности [14, 15].

В статье I. Veerman, и соавт. было проанализировано 1766 взрослых пациентов с внутричерепной гипотензией (n = 134) и гипертензией (n = 1632). Поперечный диаметр глазного яблока (ПДГ) и ДЗНО были получены с обеих сторон по данным КТ и рассчитано их соотношение. Корреляционный анализ проводили с данными инвазивного мониторинга ВЧД, наличием или отсутствием отека диска зрительного нерва, полом и возрастом. По результатам проведенного исследования, авторами сделан вывод, что при гипотонии ДЗНО по данным КТ (ДЗНО - КТ) составил $3,4 \pm 0,7$ мм (p = 0,03 против нормы $4,4 \pm 0,8$ мм), а при гипертензии ДЗНО - КТ составлял $6,9 \pm 1,3$ (p = 0,02). Индекс ДЗНО составил $0,29 \pm 0,04$ против $0,19 \pm 0,02$ у здоровых взрослых (p = 0,01). По результатам

исследования можно утверждать, что дополнительные расчеты, произведенные на основании ДЗНО, могут помочь выявить повышение и снижение внутричерепного давления, а также оценить их тяжесть [15, 151, 153].

В исследовании Jie Du, т соавт., было включено 52 пострадавших с ЧМТ после краниотомии. Измерения проводились с помощью УЗИ и КТ в течение 24 часов после имплантации датчика ВЧД. Повышение внутричерепного давление >20 мм рт.ст. расценивали как внутричерепную гипертензию. Эффективность корреляции между показателями ДЗНО по данным УЗИ и индексом ДЗНО по УЗИ и КТ составила, 0,498, 0,613, 0,688 соответственно ($P < 0,05$). Площадь под кривой (ROC) для индекса ДЗНО по УЗИ и индекса ДЗНО по КТ составила 0,92 (95% ДИ 0,877–0,964) и 0,896 (95% ДИ 0,856–0,931) соответственно. Соответствующие пороговые значения составили 0,25 (чувствительность 90%, специфичность 82,3%) и 0,25 (чувствительность 85,7%, специфичность 83,3%) соответственно [4].

Другое исследование G. Karamisei и соавт. было посвящено анализу взаимосвязи летальности и индекса-ДОЗН/ПДГ-КТ пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой [97]. Анализ был основан на сравнении индекса ДЗНО в группах выживших и умерших пациентов с ЧМТ. Измерение ДЗНО и поперечного диаметра глазного проводилось по данным КТ головного мозга и по описанной ранее в литературе методике. Согласно полученным результатам, при наличии патологии на КТ (гематома, отек мозгового вещества) ДОЗН и индекс ДЗНО увеличивались одновременно. Также, при сравнительном анализе были выявлены более высокие показатели индекса ДЗНО в группе умерших пациентов. Стоит также отметить тот факт, что специфичность и чувствительность индекса ДЗНО возрастали при использовании в комбинации, в том числе со шкалой Роттердам. По результатам работы авторы делают заключение, что индекс ДЗНО-УЗИ, может быть надежным индикатором для прогнозирования внутричерепной гипертензии у больных с тяжелой ЧМТ [4, 15, 42, 43].

1.5 Методы коррекции внутричерепной гипертензии и ВЧД-ориентированная терапия

1.5.1 Терапевтические методы коррекции ВЧГ

У пострадавших с тяжелой ЧМТ на первое место выходит борьба с развитием синдрома ВЧГ и минимизация риска дислокации и вклинения на фоне повышения ВЧД. Наличие инвазивного мониторинга ВЧД позволяет врачу интенсивной терапии проводить направленную ВЧД-ориентированную терапию и в режиме реального времени оценивать влияние того или иного метода консервативной терапии на ВЧД. В условиях нейрореанимации чаще всего применяются такие методики, как медикаментозная седация, анальгезия, поддержание нормовентиляции или умеренной гипервентиляции, контроль артериального и церебрально-перфузионного давления и поддержание его целевых значений с помощью вазопрессорной поддержки, а также применение гиперосмолярных растворов. При неконтролируемой ВЧГ в клинической практике используют агрессивные методы терапии: декомпрессионную трепанацию черепа с пластикой твердой мозговой оболочки, терапевтическую гипотермию, барбитуровую кому.

Седация и анальгезия

Седация и анальгезия являются неотъемлемой частью интенсивной терапии у пациентов с тяжелой ЧМТ, так как комбинация седации и обезболивания обеспечивает снижение клеточного метаболизма, потребности головного мозга в кислороде и объемного мозгового кровотока, а также позволяет минимизировать ноцицептивную импульсацию от других поврежденных участков тела, что приводит к стабилизации ВЧД в остром периоде ЧМТ[Ссылки].

Адекватность аналгоседации может быть оценена по устранению асинхронии с респиратором и установлению оптимальных параметров вентиляции, а также по отсутствию тахикардии и гипертензии, как маркеров болевой стимуляции. Также седация может быть использована для купирования посттравматического возбуждения и делириозных состояний [91, 94]. Для оценки глубины седации применяется, в первую очередь, шкала возбуждения/седации

Richmond (RASS) [71]. Кроме того, распространенный в анестезиологической практике BIS - мониторинг находит применение и при проведении продленной седативной терапии в ОРИТ [74, 90, 94].

Пропофол

Для пациентов с тяжелой ЧМТ препаратом выбора для седативной терапии служит пропофол, что соответствует международным и российским клиническим рекомендациям по ведению пациентов травмой головного мозга [1,74]. По данным проведенных исследований отмечается снижение летальности и увеличение посттравматической шестимесячной выживаемости. Также допускается применение бензодиазепинов либо его комбинация с пропофолом [89].

Пропофол, являясь агонистом рецепторов β -аминомасляной кислоты- тормозного медиатора головного мозга, и антагонистом глутамата- активирующего нейромедиатора, противодействует образованию активных форм кислорода (свободных радикалов) и предотвращает перекисное окисление липидов мембран, а также выражено снижает метаболизм тканей головного мозга, что в свою очередь, уменьшает риск развития устойчивой ВЧГ [88, 89]. Из минусов проведения продленной глубокой седации пропофолом можно отметить невозможность динамической оценки неврологического статуса, тенденцию к гипотензии- в особенности у пациентов с гиповолемией и нестабильной гемодинамикой, развитие синдрома длительного введения пропофола [92].

Снижение среднего артериального давления у пациентов со срывом ауторегуляции может привести к критическому уменьшению церебрального перфузионного давления и возникновению вторичных ишемических повреждений тканей головного мозга [74, 99, 115, 128]. Кроме того, снижение системного артериального давления влечет за собой повышение ВЧД, как следствие возрастает необходимость в проведении вазопрессорной поддержки [99].

Превышение дозы пропофола (более 4 мг/кг/ч более 48 часов), а также его длительное применение способны привести к развитию PRIS синдрома (синдром инфузии пропофола), характеризующегося нарушением процессов окисления жирных кислот (β -окисления в митохондриях), истощением аденозинтрифосфата

(АТФ), лактатацидозом, рабдомиолизом, индуцированной почечной недостаточностью, гиперкалиемией и брадикардией, вплоть до развития жизнеугрожающей острой сердечной недостаточности и летального исхода. Таким образом, при применении пропофола следует контролировать уровень триглицеридов и электролитов в сыворотке крови [90, 92].

Опиоидные анальгетики

В первую очередь опиоды выступают в роли обезболивающих препаратов в схеме лечения пациентов с ЧМТ. Однако их седативное действие, которое в других случаях может быть отнесено к побочным эффектам, в данном случае носит скорее позитивный характер, так как при комплексном применении помогает снизить дозы других седативных препаратов и повысить качество седации [100].

В основном используются такие внутривенные опиоиды как морфин, фентанил, суфентанил и, в последнее время, ремифентанил [100, 101]. Основным и наиболее опасным для пострадавших с ЧМТ побочным эффектом опиоидов является индуцированная гипотония и отрицательное влияние на ЦПД.

Кроме того, длительная инфузия опиоидов, особенно на фоне сниженной почечной функции, может привести к накоплению их метаболитов, что в дальнейшем может провоцировать задержку пробуждения, а также явления синдрома отмены [101, 125].

Бензодиазепины

Бензодиазепины также достаточно часто применяются как седативные средства у пациентов с ЧМТ. Механизм их действия заключается в повышении сродства ГАМК- рецепторов к ГАМК и усилению тормозного влияния на ЦНС, вследствие увеличения потока ионов хлора. Данная группа препаратов обладает анксиолитическими, амнестическими, а также противосудорожными свойствами [93, 94, 96].

Из группы бензодиазепинов мидазолам обладает наибольшими преимуществами при проведении седации у пациентов с тяжелой ЧМТ. В первую очередь это объясняется быстротой наступления эффекта при внутривенном введении, а также более быстрым пробуждением пациента при прекращении

введения препарата, что позволяет относительно скоро провести оценку неврологического статуса пациента при пробуждении [102]. Быстрота действия мидазолама объясняется его химической структурой, содержащей имидазольное кольцо, обеспечивающее высокую растворимость в липидах. Метаболизм же происходит в печени с участием специфических ферментных систем, что обуславливает скорость его элиминации при интактной печеночной функции [93, 102].

При том, что бензодиазепины доказано снижают объемный мозговой кровоток и ВЧД, а также противодействуют развитию судорожной активности, необходимо отметить, что при их продленной инфузии и болюсном введении отмечается отрицательное влияние на системное артериальное давление, может развиваться устойчивая гипотензия и, как следствие, снижение церебрального перфузионного давления [28, 96]. Необходимо с осторожностью применять такие препараты, как мидазолам и диазепам при наличии у больного повреждения функций печени, так как элиминация данной группы препаратов зависит от работы печеночной ферментной системы CYP450 [93]. Современная концепция седации пациентов в отделении реанимации соответствует eCASH протоколу и предполагает отсутствие в своей структуре бензодиазепинов для снижения риска делирия у реанимационных пациентов на ИВЛ [149].

Дексмететомидин

Дексмететомидин является высокоселективным агонистом альфа₂-рецепторов, отличных от рецепторов ГАМК, через который реализуют свое влияние пропофол и бензодиазепины [94, 96], что объясняет его анксиолитическое и седативное действие. Относительно короткий период выведения, составляющий два часа, обеспечивает доступность динамической оценки неврологического статуса пациента. Кроме того, дексмететомидин не вызывает угнетения дыхания, что позволяет использовать его у пациентов на самостоятельном дыхании [90, 91]. Наиболее частыми побочными эффектами при применении дексмететомидина являются гипотония и брадикардия, особенно при использовании нагрузочных доз и болюсном введении [102].

При этом значительное преимущество дексмететомидина может заключаться в уменьшении частоты, тяжести и продолжительности делирия. Кроме того, в материалах исследования MENDS от 2010 при сравнении групп пациентов, получавших седацию дексмететомедином и лоразепамом на фоне лечения сепсиса, продолжительность мозговой дисфункции была значительно ниже в группе дексмететомидина [103, 111, 112, 150].

Барбитуровая кома

Использование барбитуровой комы может рассматриваться как крайняя мера при наращивании агрессивной терапии рефрактерной ВЧГ, наряду с терапевтической гипотермией и декомпрессионной трепанацией черепа [74, 108, 148]. Действие барбитуратов обусловлено снижением метаболизма головного мозга и уменьшением потребности тканей в кислороде, объемного кровотока и, как следствие, нормализацией ВЧД [75, 76, 99]. Описано также влияние данных препаратов на удаление свободных радикалов кислорода, подавление вазогенного отека, шунтирование крови в области с недостаточной перфузией, снижение внутриклеточного кальция и возбуждающих нейротрансмиттеров [77]. Барбитураты обладают выраженным противосудорожным действием. Несмотря на достаточно высокую эффективность купирования ВЧГ, неблагоприятное воздействие, оказываемое на сердечно-сосудистую функцию и проявляющееся нестабильностью гемодинамики, требующей возрастающих доз вазопрессорной поддержки, выступает ограничением к применению барбитуратов [75, 77]. На сегодняшний день применение барбитуровой комы является последней ступенью агрессивной терапии рефрактерной ВЧГ [1, 74, 108, 130].

Нормовентиляция и умеренная гипервентиляция

Термин «гипервентиляция», по своей сути равнозначен термину «гипокапния», поскольку снижение P_aCO_2 может быть достигнуто за счет увеличения альвеолярной вентиляции [117]. Таким образом, гипервентиляция может определяться как индукция и/или поддержание уровней напряжения CO_2 в артериальной крови ниже значений установленной нормы (35-45 мм рт.ст.) [86,

117].

Патофизиологическая взаимосвязь уровня P_aCO_2 и ВЧД осуществляется в первую очередь благодаря такому адаптивному механизму как «ауторегуляция мозгового кровотока». Так как головной мозг – один из наиболее метаболически-активных органов человека и минимальное изменение в доставке таких веществ, как кислород и глюкоза, необходимых для его функционирования, может стать критическим, большая роль отводится поддержанию и регуляции мозгового кровотока, которые достигаются путем изменения тонуса артериол в ответ на изменения системного давления, вязкости и газового состава крови, метаболических потребностей [114, 115].

Гипервентиляция способна индуцировать церебральную вазоконстрикцию с последующим уменьшением объема мозгового кровотока и, как следствие, снижением ВЧД. Однако, значительное уменьшение объемного мозгового кровотока может приводить ко вторичной церебральной ишемии [115, 116, 117].

Анализ исходов в группах пациентов с нормовентиляцией (P_aCO_2 мм рт.ст. сохранялся на уровне 35 мм) и гипервентиляцией (P_aCO_2 25 мм рт.ст. в течение 5 дней) в остром периоде ЧМТ был произведен Muizelaar JP и др [118].

При сравнении неврологического статуса в отсроченном периоде через 3 и 6 месяцев после травмы у пациентов с исходной оценкой по ШКГ 4-5 баллов достоверно лучшие результаты были зарегистрированы в группе пациентов без гипервентиляции, что сформировало основания для включения в рекомендации по ведению пациентов с ЧМТ тезиса о возможном избегании гипервентиляции (P_aCO_2 25 мм рт. ст.) в структуре интенсивной терапии ЧМТ в отсутствие устойчивого повышения ВЧД [1, 74, 78, 114].

Современная стратегия при лечении пациентов с ЧМТ предусматривает предпочтение нормовентиляции, при этом у всех пострадавших необходимо осуществлять подбор оптимальных параметров ИВЛ, а также уровня седации для устранения асинхронии и обеспечения адекватной вентиляции [114, 116, 118].

Контроль и поддержание целевых цифр артериального давления

При сохраненной ауторегуляции головного мозга поддержание оптимального системного артериального давления приобретает особое значение [99, 128]. Таким образом, в структуре интенсивной терапии ЧМТ важную роль играет проведение инвазивного мониторинга гемодинамики и применение вазопрессорной поддержки для достижения целевых значений артериального давления (АД) и ЦПД [99, 128].

Согласно рекомендациям Brain Trauma Foundation (BTF) для достижения благоприятных результатов при лечении пациентов с ЧМТ необходимо придерживаться значений ЦПД в пределах 60–70 мм рт. ст. [1]. Кроме того, в целях персонализированного подхода к терапии, ориентированном на сохранную ауторегуляцию, проводятся исследования такого показателя, как оптимальное ЦПД (ЦПД_{опт}), полученного на основе индекса реактивности давления (PRx-динамический коэффициент корреляции между ВЧД и средним артериальным давлением) [99]. При этом отрицательный индекс (наличие обратной корреляции) указывает на неповрежденность ауторегуляции- при снижении среднего АД происходит расширению сосудов с одновременным увеличением объемного мозгового кровотока и ВЧД. PRx варьирует в зависимости от ЦПД, а ЦПД, которому соответствует самый низкий PRx определяется как ЦПД_{опт} [125, 126]. В ряде работ было установлено, что отклонение ЦПД от ЦПД_{опт} связано с худшими клиническими исходами, в связи с чем авторами рассматривается возможность включения в нейромониторинг динамической оценки ЦПД_{опт} [126, 127].

Гиперосмолярные растворы

В интенсивной терапии тяжелой ЧМТ наиболее часто встречается применение таких гиперосмолярных растворов как маннитол и гипертонический раствор NaCl различных концентраций для купирования эпизодов повышения ВЧД [1, 99, 108].

Механизм действия гипертонических растворов при лечении отека головного мозга объясняется в первую очередь возникающим на фоне введения

гиперосмолярных растворов градиентом между концентрацией натрия в плазме крови и в сосудах головного мозга (при сохраненном гематоэнцефалическом барьере), таким образом вода из сосудистой сети головного мозга перемещается по градиенту концентрации в область более высокого содержания натрия, объем жидкостной составляющей снижается, что в свою очередь приводит к купированию ВЧГ [119].

При сравнении таких растворов, как маннитол и гипертонический натрий необходимо учитывать, что маннитол является традиционным препаратом выбора у пациентов с ЧМТ и опыт его использования в клинической практике значительно больше [120, 123, 124]. Тем не менее, согласно последним данным исследований, частота использования гипертонического натрия возрастает. Его эффективность в отношении снижения ВЧД подтверждается рядом недавних работ, проведенных на небольшой гетерогенной выборке пациентов [121, 122, 123]. Средние дозировки, описанные в литературе и применяемые в клинической практике равны: для маннитола 0,25-1,5 г/кг, для гипертонического натрия (10%) 1-2,5 мл/кг. При этом необходимо учитывать начальный уровень натрия у пациента и ориентироваться на целевые значения натрия в плазме крови 140-160 ммоль/л. При гипернатриемии более 160 ммоль/л, а также суточном увеличении уровня натрия более 20 ммоль/л применение гиперосмолярной терапии противопоказано [99].

Согласно рекомендациям по ведению пациентов с тяжелой ЧМТ, использование гиперосмолярных растворов является эффективным при устойчивом повышении ВЧД, однако их включение в рутинную терапию ЧМТ на данный момент остается спорным, ввиду отсутствия достоверных данных о влиянии данной группы препаратов на клинические исходы [1, 74, 121, 123].

Терапевтическая гипотермия и температурный контроль

На основании имеющихся данных международных и российских рекомендаций об использовании гипотермии данный метод коррекции ВЧГ, хоть и признается доказано эффективным, не рекомендуется в качестве стартовой терапии и разрешается к применению только квалифицированным специалистам [1, 74, 99,

130, 132].

Терапевтическая гипотермия включает неинвазивные и эндоваскулярные методы. С целью поверхностного охлаждения в литературе описано применение охлаждающих одеял и шлемов, позволяющих медленно и плавно снижать температуру тела, избегая сопряженных с гипотермией осложнений. Однако данный метод является мало управляемым и часто не позволяет добиться устойчивого поддержания заданной температуры тела. В то время, как эндоваскулярное охлаждение (например, на аппарате Coolgard) с использованием баллонного катетера, установленного в центральную вену, позволяет эффективнее и быстрее достичь целевых значений температуры тела, и поддерживать ее в заданных пределах, исключая вероятность переохлаждения или незапланированного согревания [129, 132].

Если вопрос о роли гипотермии в борьбе с ВЧГ остается дискуссионным, то необходимость предотвращения гипертермии у пациентов в остром периоде тяжелой ЧМТ не вызывает сомнений- доказанным является факт отрицательного влияния повышения температуры тела более 38,5С на неврологический статус и исходы указанной группы пациентов [134]. Согласно исследованиям Руссio AM, Fischer MR и др. 2009 года поддержание нормотермии и купирование лихорадки позволяет сократить эпизоды повышения ВЧД более 25 мм рт.ст., а также коррелирует с более благоприятным неврологическим исходом [133].

1.5.2 Хирургические методы коррекции ВЧГ

При неэффективности консервативных методов коррекции ВЧГ основным методом борьбы является нейрохирургическое вмешательство: раннее удаление внутричерепных гематом, устранение вдавленных переломов, установка наружного вентрикулярного дренажа (НВД), обеспечивающего дополнительный отток ликвора и, как следствие, внутреннюю декомпрессию, а также выполнение одно- или двусторонней декомпрессионной трепанации черепа (ДТЧ) [46, 56].

Наружный вентрикулярный дренаж как метод внутренней декомпрессии

Установка наружного вентрикулярного дренажа пациентам в остром периоде тяжелой ЧМТ позволяет решать несколько задач - обеспечение инвазивного измерения ВЧД, а также коррекции ВЧГ за счет ликворного дренирования и обеспечения внутренней декомпрессии [99, 135, 136, 142].

Анатомическим ориентиром для нейрохирургов при установке НВД является правая точка Кохера, расположенная у взрослых на 1 см кпереди от коронарного шва и от 2 до 3 см латеральнее средней линии, что соответствует средней зрачковой линии [137]. После трепанации в данной точке вентрикулярный катетер должен следовать по траектории, направленной перпендикулярно поверхности черепа, причем кончик катетера должен быть погружен на глубину 5–6 см от внутренней пластинки свода черепа и установлен в передний рог бокового желудочка [137, 138]. При этом необходимо учитывать тот факт, что у пациентов с ЧМТ на фоне отека мозгового вещества чаще наблюдается сужение желудочковой системы, что усложняет постановку дренажа. Поэтому для повышения точности манипуляции и снижения частоты осложнений применяются различные техники, в том числе стереотаксическая навигация и ультразвуковой контроль проведения дренажа [140].

В последней редакции рекомендаций ВТФ отмечено, что использование наружного вентрикулярного дренирования в качестве метода борьбы с ВЧГ у пациентов с ЧМТ ограничено и имеет недостаточно высокий уровень доказательности [1]. Установка НВД относится к инвазивным манипуляциям, следовательно, сопровождается рядом рисков, связанных с геморрагическими и инфекционными осложнениями [139], поэтому НВД не является первой ступенью в терапии ВЧГ, а стоит практически на одном уровне с декомпрессивной трепанацией черепа. Большинство многоцентровых исследований в странах Восточной Европы отнесли дренирование спинномозговой жидкости ко второму уровню методов лечения повышенного ВЧД, аналогично большей части работ Западной и Южной Европы, в то время как Великобритания и Израиль

рассматривают установку НВД исключительно как терапию третьего уровня [45, 136].

Декомпрессионная трепанация черепа

Наиболее эффективным методом борьбы с устойчивой ВЧГ является декомпрессивная краниотомия, которая в рекомендациях по лечению пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой описана как резервный метод хирургического лечения, необходимый для купирования резистентной ВЧГ [1, 2, 52, 99, 148].

Декомпрессивная краниэктомия или декомпрессивная трепанация черепа (ДТЧ) - нейрохирургическая операция, предполагающая удаление части черепа («костный лоскут») и вскрытие подлежащей твердой мозговой оболочки с дальнейшей ее пластикой [44, 46, 56, 57]. Резекция части черепа переводит закрытую черепную коробку с фиксированным объемом в открытую систему, что способствует увеличению дополнительного пространства и снижению риска вклинения, с учетом прогрессирующего отека мозгового вещества [50, 52].

Большой трепанационный дефект с широким вскрытием твердой мозговой оболочки (ТМО) обеспечивает контроль ВЧД, оптимизацию церебрального перфузионного давления и мозгового кровотока (МК), таким образом, предотвращая вторичное повреждение головного мозга [1, 45, 99, 148]. Данный вид вмешательства описан наиболее подробно более века назад Теодором Кохером [53, 55]. Параллельно всесторонний обзор серии пациентов, которым выполнены декомпрессионные трепанации представлен Spiller и Frazier в 1906 году [52].

На сегодняшний день сохраняется дискуссия о применении превентивной или вторичной ДТЧ при различной нейропатологии- в материалах Brain Trauma Foundation рекомендации относительно ДТЧ также имеют низкий уровень доказательности. В первую очередь это обусловлено травматичностью и объемом операции, а также высоким риском послеоперационных осложнений, включая геморрагические и инфекционные осложнения, судороги, формирование субдуральной гигромы, гидроцефалию. Кроме того, важно помнить о необходимости проведении отсрочено дополнительного вмешательства для

реконструкции черепа, называемого краниопластикой, которая в свою очередь также связана со значительными рисками [44, 47, 52, 56].

Хирургические виды декомпрессии включают одностороннюю, бифронтальную, билатеральную, субокципитальную краниэктомию [1, 56, 57]. Принятие решения о виде декомпрессии основывается на клинической картине, а также локализации и распространенности объема поражения. В случае одностороннего очагового повреждения, гемикраниэктомия является методом выбора. При диффузном билатеральном поражении показана бифронтотемпоральная краниэктомия [44, 52]. Хирургическое вмешательство включает резекцию лобно-височно-теменного фрагмента черепа диаметром не менее 12 см, вскрытие и пластику ТМО [6, 7, 8, 50]. Для пластики ТМО могут быть использованы как алломатериалы, так и биологические или синтетические заменители.

Глава 2 Материалы и методы

2.1 Общая характеристика ретроспективной группы

Для оценки гипотезы о возможностях диагностики ВЧГ на момент постановки датчика, а также с целью прогнозирования в первые трое суток после ЧМТ нами было проведено ретроспективное исследование, включавшее 90 пострадавших с ЧМТ.

2.1.1 Критерии включения и исключения

Критериями включения в анализируемую ретроспективную группу были: диагноз острая ЧМТ; возраст старше 18 лет; оценка по шкале комы Глазго менее 9 баллов; наличие данных КТ головного мозга, выполненной в момент госпитализации с шагом 1,25 мм; проведение мониторинга ВЧД в первые 72 часа с момента госпитализации в ОРИТ.

Критерии исключения из исследования: тяжесть состояния: 3 балла по ШКГ (атоническая кома); неинформативная нативная и/или повторные КТ; сопутствующая травма орбиты с повреждением глазного яблока или зрительного нерва.

2.1.2 Общая характеристика ретроспективной группы

Всем включенным в исследование пациентам была выполнена контрольная КТ головного мозга на момент госпитализации при помощи мобильного томографа CereTom, Neurologica. При этом оценивались следующие параметры: величина компрессии базальных цистерн, величина латерального смещения срединной линии, а также значения диаметра зрительного нерва с оболочками на расстоянии 3 мм от дорзального контура глазного яблока. Для стандартизации исследования использовали производные ДЗНО: усредненное значение диаметра зрительного нерва с оболочками с 2 сторон (ДЗНО_{ср}) и максимальное значение одной из сторон (ДЗНО_{макс}) для каждого пациента. Относительно ВЧД оценивались показатели

ВЧД-1 (на момент имплантации датчика) и ВЧД_{ср} за первые 72 часа (среднее ВЧД за первые 72 часа мониторинга). Значение параметра ВЧД-1 определяли в момент имплантации датчика ВЧД при подтвержденной пульсовой волне. Факт развития ВЧГ оценивали при ВЧД свыше 20 мм рт. ст. Более подробная характеристика пострадавших представлена в таблице 2.

Таблица 2 - Общая характеристика пострадавших ретроспективной группы

| Характеристика | Описание | Значение: среднее +/- стандартное отклонение |
|--|---------------------------------------|--|
| Общее количество пациентов | | 90 |
| Пол (%) | Женский | 69 (77%) |
| | Мужской | 24 (33%) |
| Возраст (лет) | | 34.2 [20, 49] |
| Основная патология (%) | ЧМТ | 90 (100.0) |
| Вид повреждения (%) | Диффузное аксональное повреждение | 20 (22%) |
| | Очаговое (контузионные очаги) | 37 (41%) |
| | Гематомы (суб- и эпидуральные) | 33 (37%) |
| | Широкая Декомпрессивная краниоэктомия | 28 (31%) |
| Внутричерепное давление | ВЧД-1 | 13 +/-8.3 |
| | ВЧД-72 | 18.5 +/- 9 |
| Внутричерепная гипертензия | ВЧГ-1 | 11 (12%) |
| | ВЧГ-72 | 58 (64%) |
| Смещение срединных структур по КТ (%) | Да | 34 (38%) |
| Компрессия базальных цистерн по КТ (%) | Да | 57 (63%) |
| | Нет | 14 (45.16) |
| Параметры ДЗНО-КТ (мм) | ДЗНО _{ср} | 7.26 +/- 0.9 |
| | ДЗНО _{макс} | 7.34 +/- 0.9 |
| Шкала комы Глазго | | 6,2 +/- 1,9 |

Инвазивный мониторинг ВЧД проводили паренхиматозным датчиком (Codman & Shurtlett, MA, USA), длительность мониторинга составила $7 \pm 1,7$ суток (во всех случаях не менее 72 часов).

Оценку качества прогноза внутричерепной гипертензии на момент установки датчика ВЧД и в первые 72 часа мониторинга ВЧД проводилась с помощью модели логистической регрессии. В качестве возможных предикторов рассматривали параметры ДЗНО-макс, ДЗНО-ср, величину смещения срединной линии и степень компрессии базальных цистерн. Всего было протестировано 8 моделей.

2.2 Анализ проспективной группы

За период с 2020 по 2022 год на базе НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко было проведено одноцентровое проспективное наблюдательное исследование пациентов в остром периоде тяжелой черепно-мозговой травмы.

2.2.1 Критерии включения и исключения

Критерии включения в исследование: возраст: 18 лет и старше; сроки госпитализации в ОРИТ: острый период ЧМТ (0-6 сутки после травмы); наличие инвазивного мониторинга ВЧД.

Критерии исключения из исследования: тяжесть состояния: 3 балла по ШКГ (атоническая кома); неинформативная нативная и/или повторные КТ; сопутствующая травма орбиты с повреждением глазного яблока или зрительного нерва.

За все время проведения исследования 2020 по 2022 годы в отделение реанимации и интенсивной терапии НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко с диагнозом «черепно-мозговая травма» поступило 56 пациентов старше 18 лет, 49 из них проводился инвазивный мониторинг ВЧД, трое поступили на 6-е сутки после получения травмы, в связи с чем не были включены в исследование, у семи - присутствовали травмы глазницы, у двоих - диагностировано одностороннее повреждение зрительного нерва, у шести - входящие и/или повторные КТ были выполнены с нарушением требований к методике исследования ДЗНО (Рисунок 1).

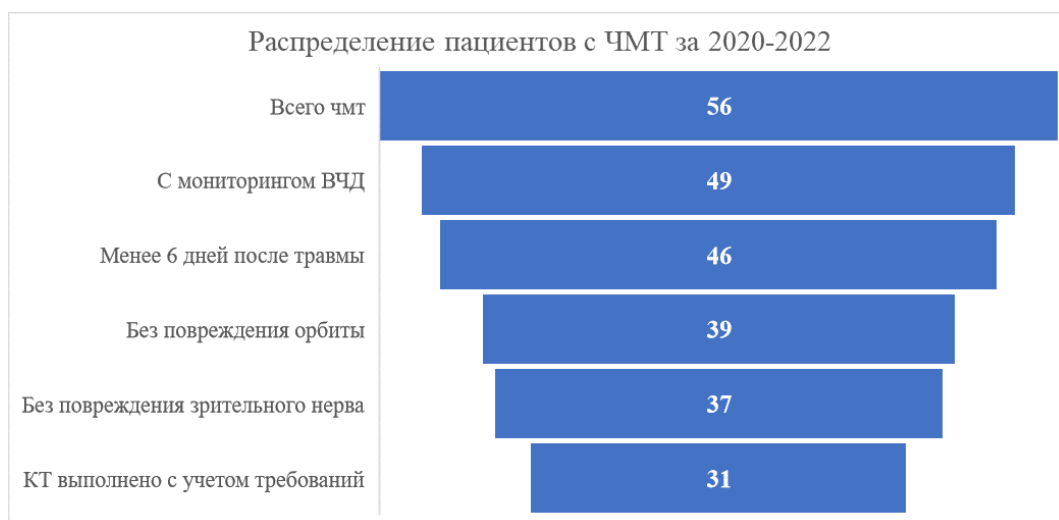


Рисунок 1 - Распределение пациентов с ЧМТ за 2020-2022 годы

Всего за период наблюдения с учетом критериев включения и исключения была собрана группа из 31 пациента (23% - 7 женщин и 77%- 24 мужчины), сопоставимых друг с другом по большинству критериев. Средний возраст в группе составил 36 [23, 49] лет.

Анализ тяжести состояния и неврологического статуса пострадавших проводился с помощью различных шкал оценки уровня комы, в том числе шкалы комы Глазго, а также FOUR, обеспечивающей наиболее точную оценку интубированных пациентов [68, 73, Приложение Б]. При оценке пациентов по ШКГ медиана составила 7 баллов, по FOUR составила 4 балла.

Из 31 пострадавших с ЧМТ 30 (97%) были переведены в НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко в состоянии медикаментозной седации, глубина которой оценивалась по шкале RASS. Данная шкала отмечена в клинических рекомендациях и признана наиболее информативной и надежной для оценки качества и глубины седации у пациентов в ОРИТ [70, 73, Приложение Б].

Общая характеристика пострадавших проспективной группы представлена в таблице 3.

Таблица 3- Общая характеристика пострадавших проспективной группы

| Характеристика | Описание | Значение |
|--|--------------------------------------|----------------------|
| n | | 31 |
| Пол (%) | Женский | 7 (22.6) |
| | Мужской | 24 (77.4) |
| Возраст (лет) | | 36. [23, 49] |
| Основная патология (%) | ЧМТ | 31 (100.0) |
| Операция факт (%) | Да | 19 (61.3) |
| Вид вмешательства (%) | Удаление гематомы | 15 (48%) |
| | Резекционная трепанация черепа | 4 (12.9) |
| | Широкая декомпрессивная краниэктомия | 15 (48%) |
| Учреждение (%) | Другое | 10 (32.3) |
| | НМИЦ нейрохирургии | 9 (29.0) |
| Оценка КТ-1 по шкале Маршалла (%) | 1 | 2 (6.45) |
| | 2 | 17 (54.84) |
| | 3 | 4 (12.90) |
| | 4 | 8 (25.81) |
| Смещение срединных структур по КТ-1 (%) | Да | 10 (32.26) |
| Компрессия базальных цистерн по КТ-1 (%) | Да | 17 (54.84) |
| | Нет | 14 (45.16) |
| Сторонность повреждения (%) | Левое полушарие | 7 (22.58) |
| | Правое полушарие | 4 (12.90) |
| | Диффузное повреждение | 20 (64.52) |
| Шкала комы Глазго (ШКГ) | | 7.00 [5.00, 8.00] |
| Шкала FOUR | | 4.00 [2.50, 4.50] |
| Шкала RASS | | -4.00 [-4.00, -3.00] |

Распределение пострадавших по возрасту, тяжести состояния и глубине седации представлено в таблице 4.

Таблица 4 - Распределение пострадавших по возрасту, тяжести состояния и глубине седации

| Характеристика | n | Среднее значение | Медиана | q1 | q3 | Мин | Макс |
|----------------|----|------------------|---------|------|------|-----|------|
| Возраст | 31 | 38.484 | 36 | 23.0 | 49.0 | 18 | 76 |
| ШКГ | 31 | 6.516 | 7 | 5.0 | 8.0 | 3 | 11 |
| Four | 31 | 4.032 | 4 | 2.5 | 4.5 | 2 | 12 |
| Rass | 31 | -3.452 | -4 | -4.0 | -3.0 | -4 | 0 |

У всех пациентов основной патологией являлась тяжелая черепно-мозговая травма, при этом травма орбиты и сопутствующие офтальмологические заболевания (глаукома, неврит зрительного нерва) в группе не отмечались.

У 12 пациентов ЧМТ носила характер открытой проникающей травмы и сопровождалась раневой, ото- или назоликвореей. При этом только в 1 случае наблюдалась массивная и длительная отоликворея, сопровождавшаяся регистрацией отрицательных значений ВЧД (Клиническое наблюдение 2).

Проводилась также оценка КТ по шкале Маршалла (степень от 1 до 4): с наиболее легкой I степенью зарегистрировано двое пострадавших (6.5%), II степень оказалась наиболее часто встречающейся в исследуемой группе – 17 (54,8%), III степень отмечалась у 4 (12,9%) пациентов и IV у 8 (25,8%) госпитализированных.

Нами была выбрана для оценки именно модифицированная версия шкалы Маршала, так как с одной стороны категории пациентов с объемным неудаленным и удаленным поражением головного мозга могут быть оценены по критериям, которые включают первые 4 пункта шкалы, а с другой стороны меньшее количество градаций упрощает работу с пациентом и способствует скорейшему принятию решения по поводу плана лечения и необходимости дополнительного мониторинга [67, Приложение А].

Также распространенной шкалой оценки данных КТ для пациентов с ЧМТ является шкала Rotterdam, однако, так как обе вышеуказанные шкалы базируются на анализе схожих КТ- признаков и, доказано, что они не имеют существенных

различий или преимуществ в прогнозировании исходов у пациентов с тяжелой ЧМТ в коме [79, 80, Приложение А], нами было принято решение использовать только данные шкалы Marshall.

Всем пострадавшим при госпитализации в ОРИТ выполнялась КТ головного мозга: компрессия базальных цистерн головного мозга у 17 (54,8%) пациентов, смещение срединных структур у 10 (32,3%) пострадавших, из них величина смещения более 5 мм установлена у 8 (25,8%) пациентов - что соответствует IV степени повреждения по шкале Маршалла.

В исследуемой группе пострадавших (N=31) проводилось хирургическое вмешательство у 19 (61%) пострадавших, из них широкая декомпрессивная краниотомия выполнена 15 (79,4%) пострадавших, резекционная трепанация у 4 (20,6%) пострадавших. Удаление гематомы было выполнено у 15 (48,4%) пострадавших: у 8 эпидуральные, у троих субдуральные и 4 внутримозговые гематомы. Наружное вентрикулярное дренирование не проводилось, что связано с тем, что установка НВД на фоне острого периода ЧМТ была затруднена ввиду компрессии желудочковой системы на фоне отека мозгового вещества. Из 19 прооперированных пострадавших у 9 (47,4%) хирургическое вмешательство осуществлялось в НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко. Оставшиеся 10 (52,6%) пострадавших были прооперированы по месту первичной госпитализации, а затем переведены в НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко.

2.3 Инвазивный мониторинг ВЧД

Мониторинг ВЧД проводился у 28 с пострадавших с ЧМТ с помощью датчика NEUROVENT-P (Raumedic, Germany) и датчика Codman MicroSensor и монитора ICP Express Monitor Codman (Jonson@Jonson Professional, Inc., Raynham, US). Принятие решение об установке датчика ВЧД происходило при совместном обсуждении с дежурными и лечащими нейрохирургами в соответствии с утвержденными российскими клиническими рекомендациях: проведение мониторинга ВЧД у пострадавших с угнетением уровня сознания до комы и без патологических изменений на КТ при наличии хотя бы двух из следующих

признаков: возраст старше 40 лет, наличие одно- или двусторонней децеребрации, систолическое АД <90 мм рт.ст. [74, 104].

Установка датчика ВЧД производилась у 22 (71%) пострадавшего с ЧМТ в условиях отделения реанимации и у 9 (29%) интраоперационно. Во всех случаях датчик был установлен паренхиматозно по общепринятой методике через трепанационное отверстие в проекции точки Кохера на глубину 2-3 см. Сторона имплантации выбиралась в зависимости от характера повреждения. При диффузном поражении датчик имплантировался в недоминантное полушарие. При очаговом поражении - со стороны большего повреждения мозгового вещества. Калибровка датчиков ВЧД проводилась согласно рекомендациям в инструкции производителя только для датчиков Codman - на границе стерильного физиологического раствора и воздуха, датчики NEUROVENT-P Raumedic не требовали проведения калибровки [105, 106].

За период проведения исследования и сбора данных не было зарегистрировано фактов геморрагических или инфекционных осложнений, достоверно связанных с установкой датчика ВЧД и проведением инвазивного мониторинга [157].

2.4 Производные значения ВЧД, используемые в исследовании

В ходе статистических расчетов нами было проанализировано такое производное ВЧД, как ВЧД-1- внутричерепное давление, определяемое на момент имплантации датчика ВЧД и начала инвазивного мониторинга.

Регистрировалось значение ВЧД, полученное в течение 2-3 минут после окончательной фиксации датчика нейрохирургом и при получении адекватной волны ВЧД по данным прикроватного монитора.

Также анализировались значения среднего (ВЧД_{ср}), максимального (ВЧД_{макс}) и минимального (ВЧД_{мин}) ВЧД за промежутки времени соответственно в 24, 48 и 72 часа.

2.4.1 Обоснование пороговых значений ВЧД, используемых в исследовании

Нормой ВЧД у здорового человека является значение 5-15 мм рт.ст. при измерении в горизонтальном положении лежа на спине. У пострадавших с ЧМТ значения нормы ВЧД расширены до 20 мм рт.ст., при этом повышение ВЧД более 20 мм рт.ст. длительностью свыше 5 минут принято считать внутричерепной гипертензией.

Необходимо также отметить, что в нашем исследовании используются такие значения ВЧД как среднее ВЧД (ВЧД_{ср}), т.е. среднее значение ВЧД за каждый определенный период времени в 24, 48 и 72 часа. Относительно данного производного мы предполагаем, что значения более 15 мм рт.ст., находящиеся в «серой» зоне между верхней границей нормы для здорового человека и ниже границы патологии для пациентов с церебральным повреждением, могут говорить о наличии ВЧГ или тенденции к ее развитию, так как пограничные значения ВЧД сохраняются на фоне проводимой у пострадавших интенсивной ВЧД-ориентированной терапии. Значения ВЧД_{ср} более 20 мм рт.ст. в указанных условиях расценивались как подтверждение формирования у пострадавших резистентной ВЧГ, так как свидетельствовали об устойчивом повышении ВЧД более 20 мм рт.ст., несмотря на применяемые терапевтические и/или хирургические методы по контролю ВЧД. Аналогично производился анализ пороговых значений ВЧД_{макс} более 15 мм рт.ст. и более 20 мм рт.ст.

Таким образом, с целью осуществления наиболее достоверного и чувствительного прогноза ВЧГ у пациентов в остром периоде тяжелой ЧМТ, нами рассчитывались пороговые значения ДЗНО-КТ для прогнозирования ВЧД_{ср} и ВЧД_{макс} более 15 мм рт.ст. и более 20 мм рт.ст.

2.5 Методика измерения ДЗНО и индекса ДЗНО

Компьютерная томография

Всем пациентам с тяжелой ЧМТ при поступлении в ОРИТ выполнялась контрольная КТ головного мозга с помощью томографов СТ-МАХ, Sytec 1800i

«General Electric», CereTom, Neurologica. Повторное КТ в динамике выполнялось при дестабилизации состояния пациентов, устойчивом повышением ВЧД или после проведения дополнительных нейрохирургических вмешательств. Относительно сроков выполнения исследований: первичное КТ выполнялось всем пострадавшим в момент госпитализации в НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко у 31 (100%) пострадавшего (КТ-1), за период наблюдения в 7 суток проводились следующие повторные КТ: на 2-3 сутки - КТ-31 (100%) пострадавшего, на 4-7 сутки - КТ-3 в количестве 15, после 8 суток КТ-5 и КТ-6 по 2 исследования соответственно.

Измерение ДЗНО

Оценка и интерпретация значений ДЗНО проводилась в соответствии с описанной в литературе и ранее проведенном исследовании в НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко [14, 15, 16, 18, 19].

Для повышения точности и информативности КТ-снимков укладка пациентов на исследование проводилась с использованием лазерной разметки. При наличии артефактов или недостаточном качестве полученного изображения КТ проводилось повторно. Шаг срезов составлял минимально возможный – 1,25 мм, что позволило визуализировать структуры зрительного нерва и его оболочек на нескольких срезах и выбрать наиболее точное изображение- предпочтение отдавалось максимальному размеру ДЗНО, а также наилучшей визуализации границ оболочки зрительного нерва на его протяжении. Просмотр снимков проводился в программе ClearCanvas, в мягкотканном режиме abdomen/pelvis, позволяющем в высоком качестве визуализировать структуры зрительного нерва, и при 4-х кратном увеличении. Для измерения ДЗНО была выбрана точка 3 мм от заднего полюса глазного яблока, размер диаметра определялся как перпендикуляр, проведенный к продольной оси зрительного нерва. Контроль выбора срезов и проведения анализа осуществлялся сотрудниками отделения рентгеновских и радиоизотопных методов диагностики ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России - старшим научным сотрудником, к.м.н. Александром Мировичем Туркиным.

Измерение индекса ДЗНО

В проведенной работе также рассчитывались и оценивались производные ДЗНО, такие как индекс ДЗНО, отношение диаметра зрительного нерва с оболочками к поперечному диаметру глазного яблока [42, 43]. Данный параметр введен с целью нивелирования влияния индивидуальных особенностей строения системы зрительного анализатора на полученные результаты измерений и подробно описан в главе «обзор литературы». Расчет показателя производился по формуле соотношения ДЗНО к поперечному диаметру глазного яблока. Необходимый для расчета диаметр глазного яблока определялся в аналогичном режиме просмотра снимков и при 4х кратном увеличении. Учитывая значительное количество КТ-срезов, на которых может визуализироваться глазное яблоко, предпочтение отдавалось снимкам, включающим также хрусталик и переднюю камеру глаза. При этом, в расчетную формулу включалось наибольшее из полученных значений поперечного диаметра глазного яблока.

2.6 Оценка исходов заболевания

Оценка исходов проводилась в трех временных точках: на 28 сутки наблюдения, на момент выписки из ОРИТ и на момент выписки из стационара. Для анализа применялись три шкалы: шкала исходов Глазго (ШИГ), наиболее адаптированная для пациентов с ЧМТ, а также шкала Рэнкин и индекс Карновского, встречающиеся чаще в работах по оценке неврологического дефицита после ишемического инсульта. Несмотря на достаточно редкое использование двух последних шкал для пациентов с ЧМТ, их неоспоримым преимуществом остается возможность более тонкой оценки неврологического статуса пациента, что помогает наиболее точно распределить пострадавших по уровню восстановления в посттравматическом периоде.

Наиболее детальную оценку состояния больного предоставляет дифференцированная шкала исходов ЧМТ Доброхотовой Т.А., однако данная шкала является описательной и в ее структуре отсутствует бальная градация, в связи с чем ее использование при статистических расчетах ограничено. Кроме того,

в идеальных условиях оценка по данной шкале на всех этапах должна проводиться специалистами-нейропсихологами, в то время как в нашем исследовании анализ исходов осуществлялся врачом-реаниматологом [74, 109, Приложение В].

Таким образом, на первое место в оценке исходов ЧМТ выходит шкала исходов Глазго. Ее валидность в отношении пациентов с ЧМТ подтверждена большим количеством исследований, более того, она также фигурирует в клинических рекомендациях по ведению пациентов с очаговой ЧМТ [74, 108, Приложение В]. Распределение баллов от 1 до 5 при оценке неврологического статуса пациента позволяет кратко проанализировать благоприятный (4-5 баллов) и неблагоприятный исход заболевания (1-3 балла).

Шкала Рэнкин для оценки исходов пострадавших с ЧМТ также отвечает требованиям клинических рекомендаций, кроме того, является несколько более детальной, чем ШИГ. При оценке неврологического статуса больные распределяются по бальной системе от 0 до 6, где 0 баллов соответствует наилучшему восстановлению без неврологического дефицита, а 6 баллов - летальному исходу. Промежуточная оценка (от 2 до 5 баллов) производится на основании данных об ограничении жизнедеятельности, что позволяет дифференцировать пациентов с более и менее грубым дефицитом в посттравматическом периоде. [74, 109, Приложение В]

В отличие от двух вышеописанных шкал, шкала Карновского изначально была создана David Karnofsky и Joseph Burchenal для оценки результатов лечения пациентов с онкопатологией [110, Приложение В]. Однако ввиду наличия ступенчатой оценки функционирования пациента и его адаптированности к привычным условиям жизни после перенесенного заболевания. Подобная детализация состояния крайне актуальна и для пациентов в посттравматическом периоде, так как способствует фиксации в том числе и незначительного улучшения в неврологическом статусе больного, позволяет оценивать общую тенденцию в его восстановлении. При проведении анализа по данной шкале прогресс состояния оценивается от 0 до 100 процентов с шагом в 10%, что делает результаты исследования доступными для статистического анализа.

Глава 3 Результаты исследования

3.1 Результаты ретроспективного исследования

Для проверки гипотезы о возможном использовании показателя ДЗНО-КТ в целях прогнозирования ВЧД на основании данных ретроспективной группы было произведено сравнение показателей в группах с установленной ВЧГ на момент начала инвазивного мониторинга (имплантации датчика ВЧД) и без устойчивого повышения ВЧД.

Группа с подтвержденной ВЧГ на момент начала мониторинга ВЧД характеризовалась более низкими значениями по ШКГ, более высокой частотой компрессии базальных цистерн по данным КТ и достоверно большим значением ДЗНО-КТ. Отличия в группах по величине смещения срединной линии на КТ установлено не было (Таблица 5).

Таблица 5 - Сравнение групп пострадавших с ЧМТ по факту диагностики внутричерепной гипертензии на момент имплантации датчика ВЧД

| Параметры | Группа без ВЧГ | Группа с ВЧГ | p |
|------------------------------|--------------------|----------------|---------|
| Количество пациентов (%) | 79 (88%) | 11 (12%) | |
| Пол мужской/женский (%) | 60 (76%)/ 19 (24%) | 9 (82%)/ 2 | p> 0,05 |
| Возраст (лет) | 32 [24; 44] | 36 [25; 40] | p> 0,05 |
| ШКГ (баллы) | 6 [5; 7] | 4 [4; 6] | p< 0,01 |
| ВЧД-1, мм рт.ст. | 11 [8; 15] | 26 [21, 32] | p< 0,01 |
| Смещение средней линии | 30 (38%) | 5 (45%) | p> 0,05 |
| Компрессия базальных цистерн | 48 (61%) | 10 (91%) | p= 0,05 |
| ДЗНО _{ср} (мм) | 7.3 [6.5; 7.7] | 8.5 [8.0; 9.0] | p< 0.01 |
| ДЗНО _{макс} (мм) | 7.3 [6.7; 7.9] | 8.5 [8.0; 9.0] | p< 0.01 |

Кроме того, производилось сравнение возможностей прогнозирования внутричерепной гипертензии на момент имплантации датчика ВЧД и в первые 72

часа мониторинга ВЧД с помощью модели логистической регрессии. По данным проведенного ROC-анализа для диагностики внутричерепной гипертензии на момент имплантации датчика ВЧД (ВЧГ-1) лучше себя показал параметр ДЗНОср за счет большего значения AUC – $0,902 \pm 0,046$ [0,812; 0,991]. Пороговое значение ДЗНОср для диагностики ВЧГ-1 составило 7,8 мм с чувствительностью и специфичностью 82% и 80% соответственно. Для прогнозирования внутричерепной гипертензии в первые 72 часа (ВЧГ_72) лучше себя зарекомендовал параметр ДЗНОмакс за счет большего значения AUC – $0,815 \pm 0,047$ [0,724; 0,907]. Пороговое значение ДЗНОмакс для прогнозирования внутричерепной гипертензии в первые 72 часа составляет 7,1 мм с чувствительностью и специфичностью 85% и 66% соответственно (Таблица 6).

Таблица 6 - Модели диагностики и прогнозирования ВЧГ на момент имплантации датчика ВЧД и в первые 72 часа мониторинга на основании производных ДЗНО

| Параметры ВЧГ | Параметры ДЗНО | Чувствительность | Специфичность | AUC |
|---|----------------|------------------|---------------|------|
| ВЧГ-1: внутричерепная гипертензия на момент имплантации датчика | ДЗНОмакс | 0.891 | 0.836 | 0.89 |
| | ДЗНОср | 0.824 | 0.795 | 0.90 |
| ВЧГ-72: внутричерепная гипертензия за первые 72 часа мониторинга | ДЗНОмакс | 0.851 | 0.663 | 0.82 |
| | ДЗНОср | 0.802 | 0.749 | 0.80 |

Таким образом, по результатам ретроспективного исследования можно установить, что существует достоверная связь между производными ДЗНО по данным КТ и развитием ВЧГ у пациентов в остром периоде тяжелой ЧМТ. Кроме того, возможно установить четкие пороговые значения параметра ДЗНО-КТ для возможного дальнейшего его включения в протокол принятия решения о начале инвазивного мониторинга. Необходимо проведение подробного проспективного

исследования для подтверждения полученных результатов, а также оценки изменений чувствительности и специфичности показателя на протяжении как минимум первых трех суток наблюдения, а также выявления возможного влияния проводимой ВЧД-ориентированной интенсивной терапии и хирургических вмешательств, таких как декомпрессивная трепанация черепа.

3.2 Результаты проспективного исследования

3.2.1 Возможности прогнозирования внутричерепной гипертензии на основании ДЗНО-КТ

Основной целью нашей работы являлась оценка возможности диагностики и прогнозирования ВЧГ с помощью параметра ДЗНО по данным КТ у пострадавших с тяжелой ЧМТ. Поэтому в проспективной части исследования мы анализировали взаимосвязь между значениями ВЧД и ДЗНО, полученным при выполнении КТ головного мозга на момент госпитализации в ОРИТ.

В ходе сбора клинических данных, а также предварительной статистической обработки, группа в количестве 31 пациента была разделена на подгруппы (Рисунок 2).



Рисунок 2- Схема отбора пациентов, представленных в данном разделе

Пациенты, которым была выполнена ДТЧ по месту первичной госпитализации до поступления в НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко (7 пострадавших) были вынесены в отдельную группу для дальнейшего

сравнительного анализа с пациентами, декомпримированными на базе НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко. Еще трое пациентов были рассмотрены в разделе клинических случаев в связи с нетипичностью протекания посттравматического периода.

Таким образом, в первой части исследования рассматривается 19 пациентов, характеристика которых приведена ниже в таблице 7. Весь контингент анализируемых составляли пострадавшие, переведенные в НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко в максимально ранние сроки от 0 до 2-х суток после ЧМТ.

Таблица 7 - Описательная характеристика проспективной группы

| Переменная | Описание | Значение |
|------------------------------|--------------------------------------|----------------------|
| n | | 19 |
| Пол (%) | Женский | 4 (21.1%) |
| | Мужской | 15 (78.9%) |
| Возраст (median [IQR]) | | 37.00 [25.50, 58.00] |
| Вес (median [IQR]) | | 80.00 [75.50, 90.00] |
| Основная патология (%) | ЧМТ | 19 (100.0%) |
| Вид вмешательства (%) | Без операции | 12 (63.2%) |
| | Широкая декомпрессивная краниэктомия | 7 (36.8%) |
| Учреждение (%) | НМИЦ нейрохирургии | 7 (100.0%) |
| Удаление гематомы (%) | Да | 8 (42.1%) |
| ШКГ (median [IQR]) | | 7.00 [6, 8] |
| Four (median [IQR]) | | 4.00 [3, 4] |
| Rass (median [IQR]) | | -4.00 [-4, -3] |
| Оценка по шкале Маршалла (%) | 1 | 2 (10.5) |
| | 2 | 11 (58.0) |
| | 3 | 2 (10.5) |
| | 4 | 4 (21.0) |
| Сутки после ЧМТ (%) | 0 | 4 (21.0%) |
| | 1 | 12 (63.0%) |
| | 2 | 3 (16.0%) |

ДЗНО и ВЧД на момент имплантации датчика ВЧД (ВЧД-1)

Для подтверждения диагностических возможностей параметра ДЗНО нами был проведен анализ корреляции между ДЗНО-КТ на момент поступления в ОРИТ и значением ВЧД, зарегистрированным на момент имплантации датчика ВЧД (ВЧД1). При этом обычно от момента выполнения КТ до установки датчика ВЧД проходило минимально возможное время (как правило имплантация проводилась сразу после выполнения КТ). За значение ВЧД1 принималось первое устойчивое значение ВЧД, полученное в течение первых 5 минут после имплантации датчика.

При оценке корреляционной зависимости рассчитывались коэффициенты ранговой корреляции (ρ - при значениях 0.29-0.69 связь считалась умеренной, а при $\rho > 0.7$ сильной) и их статистическая значимость ($p < 0,05$ - высокая достоверность). Для повышения точности анализа, помимо оценки ДЗНО-КТ были также введены параметры среднего ДЗНО (ДЗНО_{ср}), максимального и минимального ДЗНО (ДЗНО_{макс} и ДЗНО_{мин}, соответственно).

В ходе статистической обработки была установлена достоверная зависимость между производными ДЗНО и ВЧД1. При сопоставлении наиболее высокую степень демонстрировал ДЗНО_{макс} ($\rho = 0,587$, $p = 0,01$). Показатели ДЗНО_{ср} и ДЗНО_{мин} также достоверно коррелировали с ВЧД ($\rho = 0,54$, $p = 0,02$ и $\rho = 0,47$, $p = 0,04$, соответственно (Рисунок 3).

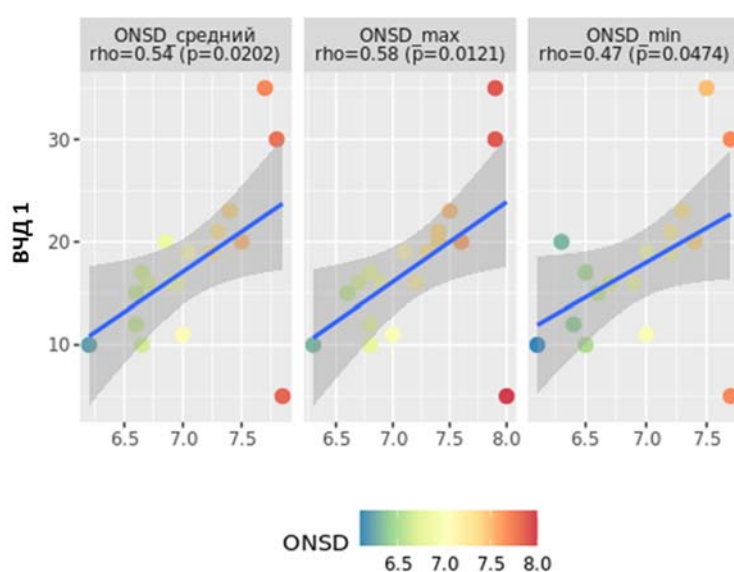


Рисунок 3- Корреляционная зависимость ВЧД1 и ДЗНО_{ср}, ДЗНО_{макс}, ДЗНО_{мин}

ДЗНО и ВЧД ≥ 15 мм рт.ст. на момент имплантации датчика

Проведенный ROC-анализ был направлен на выявление пороговых значений, позволяющих спрогнозировать ВЧД более 15 мм рт.ст. на момент имплантации датчика ВЧД. Качество модели оценивали по значению площади под кривой (AUC): более 0,9- отличное, 0,89-0,8 – очень хорошее, 0,79-0,7- хорошее, 0,69-0,6 - среднее, менее 0,6 – неудовлетворительное. Полученные нами пороговые значения ДЗНО и его производных представлены в таблице 8.

Таблица 8- Прогноз уровня ВЧД ≥ 15 мм рт.ст. в зависимости от значений ДЗНО

| Показатель | Пороговое значение, мм | Чувствительность, % | Специфичность, % | Площадь под кривой (AUC) |
|---|------------------------|---------------------|------------------|--------------------------|
| ДЗНО средний (ДЗНО _{ср}) | 6.7 | 84.6 | 60.0 | 0.68 |
| ДЗНО максимальный (ДЗНО _{макс}) | 7.1 | 69.2 | 80.0 | 0.66 |
| ДЗНО минимальный (ДЗНО _{мин}) | 6.6 | 84.6 | 60 | 0.67 |

По результатам анализа наиболее оптимальным порогом для прогнозирования ВЧД ≥ 15 явилось ДЗНО_{ср} = 6,7 мм, при его применении чувствительность прогноза составила 84,6 %, специфичность - 60 % (площадь под ROC-кривой 0,68) (Рисунок 4).

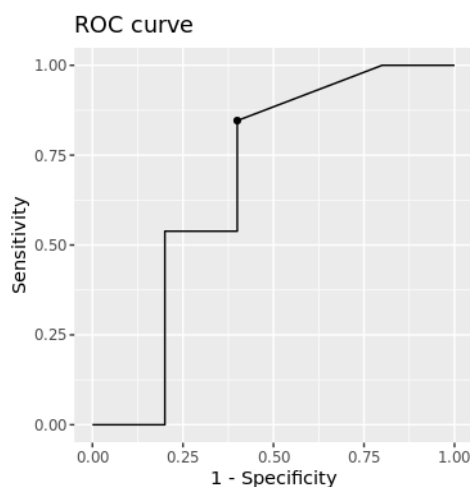


Рисунок 4 -ROC-анализ - прогноз уровня ВЧД ≥ 15 мм рт.ст. на момент имплантации датчика в зависимости от значения ДЗНО_{ср}
Specificity -специфичность 60% *Sensitivity* -чувствительность 84,6%

ДЗНО и ВЧД ≥ 20 мм рт.ст. на момент имплантации датчика

Также в ходе исследования был произведен ROC- анализ с целью установки пороговых (cut-off) значений ДЗНО, позволяющих прогнозировать ВЧГ (ВЧД ≥ 20 мм рт.ст.) на момент имплантации датчика ВЧД, то есть подтвержденной внутричерепной гипертензии. Полученные результаты позволили установить высокую степень чувствительности и специфичности для производных ДЗНО.

При проведении ROC-анализа производных ДЗНО получены следующие результаты: наибольшие чувствительность (100%) и специфичность (91,7%) достигались при применении показателя ДЗНОмакс с пороговым значением 7,4 мм (площадь под ROC-кривой 0,92) (Таблица 9, Рисунок 5).

Таблица 9 - Пороговые значения производных ДЗНО для прогноза уровня ВЧД ≥ 20 мм рт.ст.

| Показатель | Пороговое значение, мм | Чувствительность, % | Специфичность, % | Площадь под кривой (AUC) |
|------------------------------|------------------------|---------------------|------------------|--------------------------|
| ДЗНО средний (ДЗНОср) | 7,3 | 83,3 | 91,7 | 0,85 |
| ДЗНО максимальный (ДЗНОмакс) | 7,4 | 100 | 91,7 | 0,92 |
| ДЗНО минимальный (ДЗНОмин) | 7,2 | 83,3 | 83,3 | 0,78 |

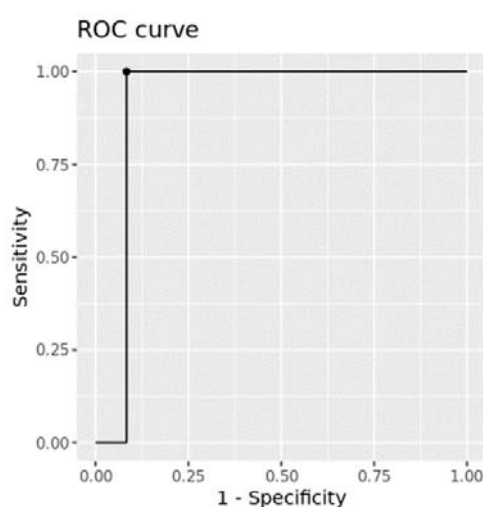


Рисунок 5- ROC-анализ - прогноз уровня ВЧД ≥ 20 мм рт.ст. (на момент имплантации датчика) при пороговом значении ДЗНОмакс равном 7,4 мм
Specificity -специфичность 91,7% *Sensitivity* -чувствительность 100%

Значения ДЗНО_{ср} 7,3 мм и ДЗНО_{мин} 7,2 мм также доказали возможность их применения в диагностике ВЧД ≥ 20 на момент постановки датчика, однако несколько более низкой с чувствительностью (83,3% в обоих случаях) и специфичностью (91,7% и 83,3%) - площади под ROC-кривой равны 0.85 и 0.78 соответственно (Рисунок 6, 7).

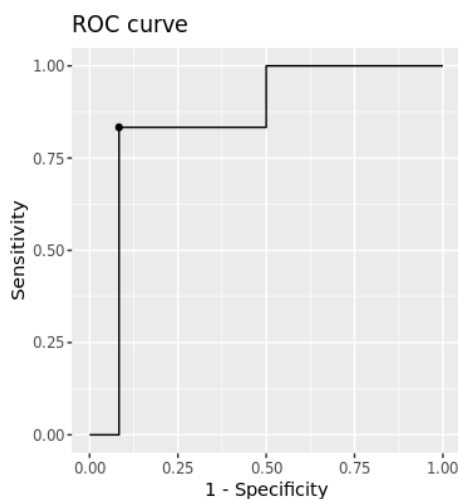


Рисунок 6- ROC-анализ - прогноз уровня ВЧД ≥ 20 мм рт.ст. (на момент имплантации датчика) при пороговом значении ДЗНО_{ср} равном 7,3 мм
Specificity -специфичность 91,7% Sensitivity -чувствительность 83,3%

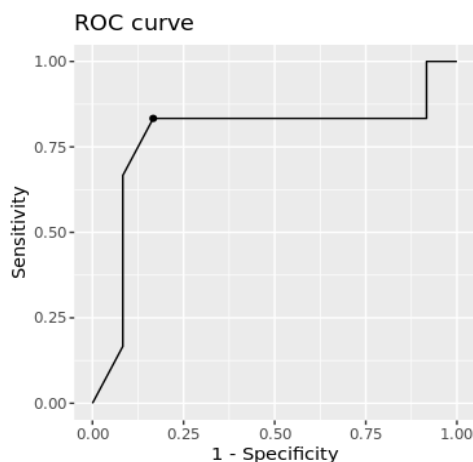


Рисунок 7- ROC-анализ - прогноз уровня ВЧД ≥ 20 мм рт.ст. (на момент постановки датчика) при пороговом значении ДЗНО_{мин} равном 7.2 мм
Specificity -специфичность 83,3% Sensitivity -чувствительность 83,3%

ДЗНО и прогноз ВЧГ за первые 24 часа

Важным этапом исследования наряду с диагностикой ВЧГ являлось ее прогнозирование по данным ДЗНО-КТ в ближайший период после выполненного исследования (КТ головного мозга). Факт развития ВЧГ (повышение ВЧД выше 20

мм рт.ст. продолжительностью более 5 минут) за первые 24 часа подтверждался с помощью инвазивного мониторинга ВЧД. За указанное время мониторинга регистрировались следующие показатели: среднее значение ВЧД (ВЧД_{ср}), медиана ВЧД, а также максимальное значение ВЧД (ВЧД_{макс}).

В качестве оценки прогностических возможностей параметра ДЗНО был проведен корреляционный анализ, который продемонстрировал наличие достоверной связи между ДЗНО-КТ по входящей КТ и ВЧД_{ср}, медианой ВЧД и ВЧД_{макс}, регистрируемым в первые сутки мониторинга. Были проанализированы вышеуказанные производные ДЗНО, позволяющие унифицировать данный параметр. Также достоверная корреляция наблюдалась между ДЗНО_{макс} и ВЧД_{ср} за 24 часа ($\rho=0.5$, $p=0.034$), а также ДЗНО_{макс} и медианы ВЧД за 24 часа ($\rho=0.53$, $p=0.025$) (Рисунок 8, 9).

При рассмотрении максимального ВЧД за 24 часа все производные ДЗНО (минимальное, максимальное и среднее значения ДЗНО) коррелировали с максимальным значением ВЧД (ВЧД_{макс}) ($p < 0.01$). Наибольшая степень корреляции достигалась у параметров ВЧД_{макс} и ДЗНО_{макс} ($\rho=0.61$, $p=0.007$) (Рисунок 10). Таким образом, можно утверждать, что производные ДЗНО (в большей степени ДЗНО_{макс}) коррелируют с ВЧД в первые сутки мониторинга, что подтверждает его прогностическую ценность в первые 24 часа наблюдения.

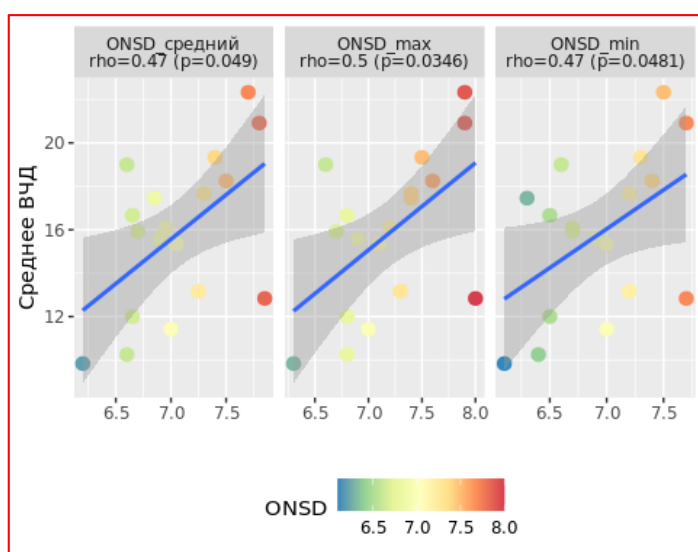


Рисунок 8 - Корреляционная зависимость среднего ВЧД за 24 часа и производных ДЗНО по данным входящей КТ (ONSD средний- ДЗНО средний, ONSD max - ДЗНО максимальный, ONSD min - ДЗНО минимальный)

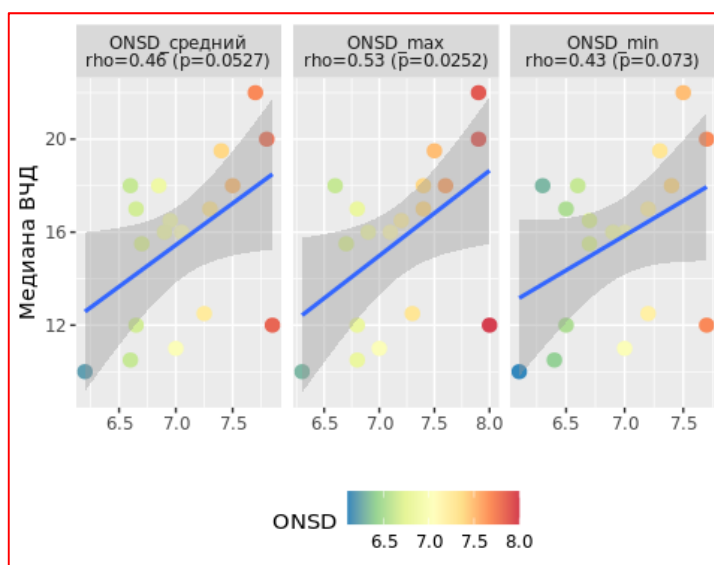


Рисунок 9 - Корреляционная зависимость медианы ВЧД за 24 часа и производных ДЗНО по данным входящей КТ (ONSD средний- ДЗНО средний, ONSD max - ДЗНО максимальный, ONSD min - ДЗНО минимальный)

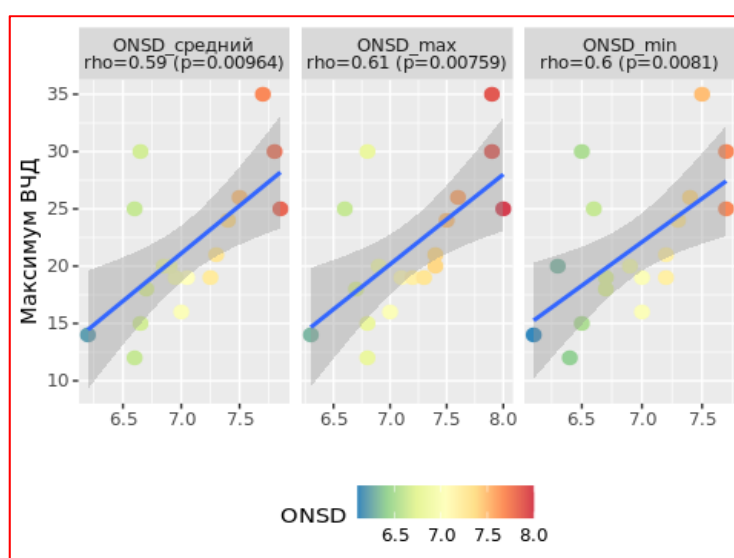


Рисунок 10 - Корреляционная зависимость максимального ВЧД за 24 часа и производных ДЗНО по данным входящей КТ (ONSD средний- ДЗНО средний, ONSD max - ДЗНО максимальный, ONSD min - ДЗНО минимальный)

Среднее ВЧД и медиана ВЧД более 15 мм рт.ст. за 24 часа

С целью установления пороговых значений производных ДЗНО-КТ при прогнозировании ВЧГ (рассчитываемой исходя из значений ВЧД ср, медианы ВЧД и ВЧДмакс за 24 часа), для каждого из них был проведен ROC-анализ.

Первым этапом рассматривалось прогнозирование значений ВЧД более 15 мм рт.ст., так как превышение данного уровня на фоне проводимой ВЧД-

ориентированной терапии может свидетельствовать об эпизодах ВЧГ за указанное время наблюдения. Для ВЧД_{ср} и медианы ВЧД более 15 мм рт.ст. наиболее точным явилось пороговое значение ДЗНО_{ср}= 6.7 мм (Таблица 10, Рисунок 11).

Таблица 10 - Пороговые значения производных ДЗНО для прогноза ВЧД_{ср} ≥ 15 мм рт.ст. за первые 24 часа

| Показатель | Пороговое значение, мм | Чувствительность, % | Специфичность, % | Площадь под кривой (AUC) |
|---|------------------------|---------------------|------------------|--------------------------|
| ДЗНО средний (ДЗНО _{ср}) | 6,7 | 83,3 | 50,0 | 0,62 |
| ДЗНО максимальный (ДЗНО _{макс}) | 7,1 | 69,2 | 80,0 | 0,61 |
| ДЗНО минимальный (ДЗНО _{мин}) | 7,25 | 50,0 | 66,7 | 0,62 |

Аналогичные значения ДЗНО получены для прогноза медианы ВЧД более 15 мм рт.ст. за 24 часа.

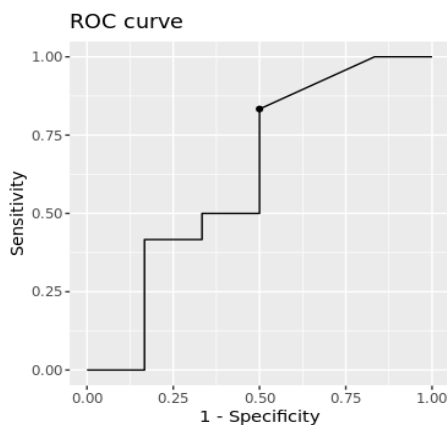


Рисунок 11 - ROC-анализ - прогноз среднего ВЧД ≥ 15 мм рт.ст. за 24 часа при применении порогового значения ДЗНО_{ср} равного 6,7 мм
Specificity -специфичность 50,0% Sensitivity -чувствительность 83,3%

Максимальное ВЧД более 15 мм рт.ст. за 24 часа

Прогнозирование ВЧД_{макс} >15 мм рт.ст. оказалось более успешным и показало высокую степень чувствительности и специфичности пороговых значений производных ДЗНО (Таблица 11).

В частности, оптимальным порогом для прогнозирования ВЧД ≥ 15 мм рт.ст.

в первые 24 часа является уровень ДЗНО мин= 6.5 мм. При использовании этого значения чувствительность прогноза составляет 100%, специфичность - 100% (площадь под кривой = 1) (Таблица 11, Рисунок 12).

Таблица 11- Пороговые значения производных ДЗНО для прогноза ВЧД_{макс} ≥ 15 мм рт.ст. за первые 24 часа

| Показатель | Пороговое значение, мм | Чувствительность % | Специфичность % | Площадь под кривой (AUC) |
|---|------------------------|--------------------|-----------------|--------------------------|
| ДЗНО средний (ДЗНО _{ср}) | 6,7 | 93,8 | 100,0 | 0,98 |
| ДЗНО максимальный (ДЗНО _{макс}) | 6,9 | 75,0 | 100,0 | 0,91 |
| ДЗНО минимальный (ДЗНО _{мин}) | 6,5 | 93,8 | 100,0 | 0,98 |

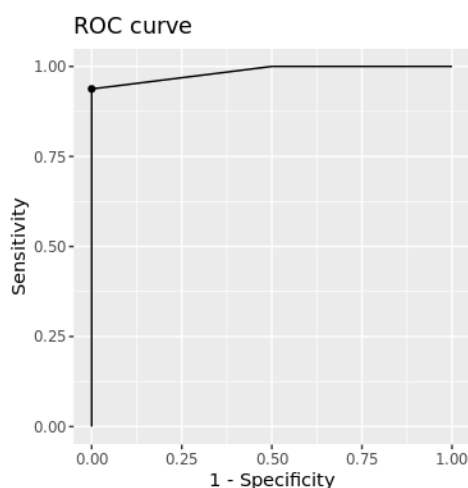


Рисунок 12- ROC-анализ - прогноз максимального ВЧД ≥ 15 мм рт.ст. за 24 часа при пороговом значении ДЗНО_{ср} равном 6,7 мм
Specificity -специфичность 100,0% *Sensitivity* -чувствительность 93,8%

Все производные ДЗНО также обладали крайне высокой чувствительностью и специфичностью при применении соответствующих пороговых значений: 6.7 мм для ДЗНО_{ср} и 6.5 мм для ДЗНО_{мин} (чувствительность 93.8%, специфичность 100%, площадь под кривой 0.98) и 6.9 мм для ДЗНО_{макс} (чувствительность 75.0%, специфичность 100%, площадь под кривой 0.91) (Рисунок 13, 14).

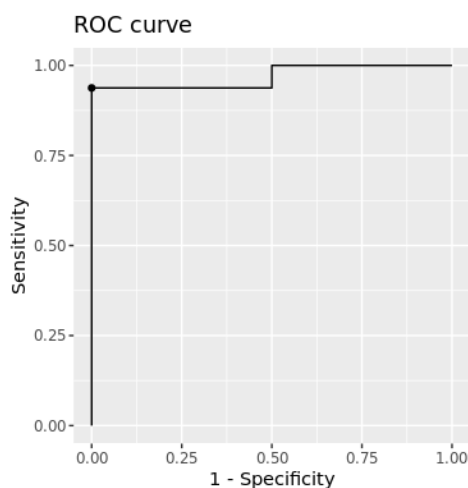


Рисунок 13- ROC-анализ - прогноз максимального ВЧД ≥ 15 мм рт.ст. за 24 часа при пороговом значении ДЗНО_{мин} равном 6,5 мм
Specificity -специфичность 100,0 % Sensitivity -чувствительность 93,8%

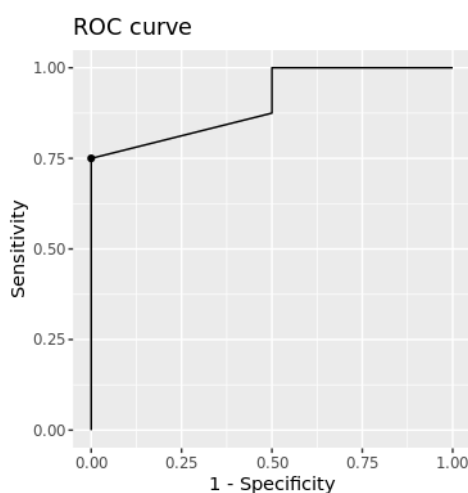


Рисунок 14- ROC-анализ - прогноз максимального ВЧД ≥ 15 мм рт.ст. за 24 часа при пороговом значении ДЗНО_{макс} равном 6,9 мм
Specificity -специфичность 100,0% Sensitivity -чувствительность 75,0%

Таким образом можно предположить, что для прогнозирования эпизодов ВЧГ (ВЧД_{макс} более 15 мм рт.ст.) в первые 24 часа наиболее оптимальным параметром ДЗНО является ДЗНО_{ср} с пороговым значением 6,7 мм.

Среднее ВЧД и медиана ВЧД более 20 мм рт.ст. за 24 часа

На втором этапе рассматривалось прогнозирование значений ВЧД > 20 мм рт.ст. на фоне проводимой ВЧД-ориентированной терапии, что свидетельствовало о более тяжелом и устойчивом течении ВЧГ за указанное время наблюдения. Пороговые значения производных ДЗНО для прогноза ВЧД_{ср} ≥ 20 за первые 24

часа в зависимости от значений ДЗНО представлены в таблице 12.

Таблица 12 - Пороговые значения производных ДЗНО для прогноза ВЧД_{ср} ≥ 20 за первые 24 часа в зависимости от значений ДЗНО

| Показатель | Пороговое значение, мм | Чувствительность, % | Специфичность, % | Площадь под кривой (AUC) |
|---|------------------------|---------------------|------------------|--------------------------|
| ДЗНО средний (ДЗНО _{ср}) | 7,7 | 100,0 | 93,8 | 0,94 |
| ДЗНО максимальный (ДЗНО _{макс}) | 7,9 | 100,0 | 93,8 | 0,94 |
| ДЗНО минимальный (ДЗНО _{мин}) | 7,5 | 100,0 | 93,8 | 0,95 |

Аналогичные значения ДЗНО получены для прогноза медианы ВЧД более 20 мм рт.ст. за 24 часа.

Были установлены достоверные пороговые значения ДЗНО и его производных для верификации ВЧД более 20 мм рт.ст. за первые 24 часа наблюдения Specificity -специфичность 93.8% Sensitivity -чувствительность 100%. (Рисунок 15).

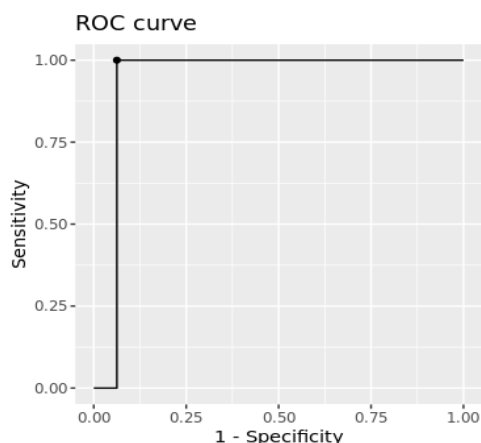


Рисунок 15 - ROC-анализ - прогноз среднего ВЧД ≥ 20 мм рт.ст. за 24 часа в зависимости от значения ДЗНО_{ср}
Specificity -специфичность 93,8% Sensitivity -чувствительность 100%

По результатам анализа оптимальным порогом для прогнозирования среднего уровня ВЧД ≥ 20 в первые 24 часа является ДЗНО_{ср} = 7,7 мм (чувствительность прогноза составляет 100 %, специфичность - 93.8 %, площадь

под ROC-кривой 0,94) или $\text{ДЗНО}_{\text{макс}} = 7,9$ мм с аналогичными значениями чувствительности и специфичности (Рисунок 16, 17).

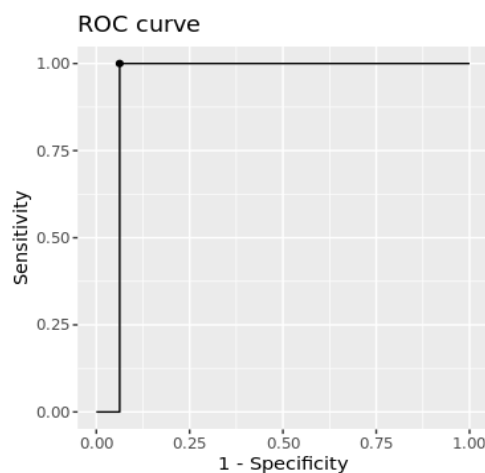


Рисунок 16- ROC-анализ - прогноз среднего ВЧД ≥ 20 мм рт.ст. за 24 часа при пороговом значении $\text{ДЗНО}_{\text{макс}}$ равном 7,9 мм
Specificity -специфичность 93,8% Sensitivity -чувствительность 100%

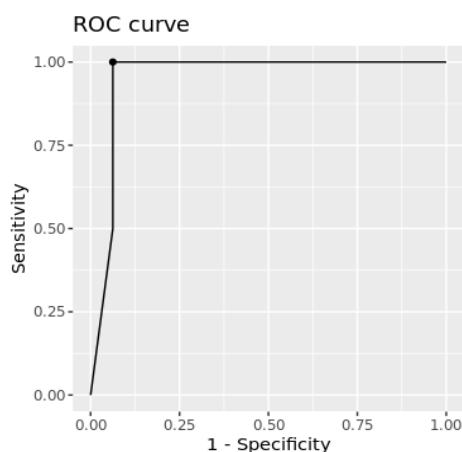


Рисунок 17 - ROC-анализ - прогноз среднего ВЧД ≥ 20 мм рт.ст. за 24 часа при пороговом значении $\text{ДЗНО}_{\text{мин}}$ равном 7,5 мм
Specificity -специфичность 93,8% Sensitivity - чувствительность 100%

Аналогичные пороговые значения ДЗНО и степень их достоверности можно наблюдать при прогнозировании медианы ВЧД более 20 мм рт.ст. за 24 часа (Таблица 13).

Таблица 13 -Пороговые значения производных ДЗНО для прогноза медианы ВЧД ≥ 20 мм рт.ст. за первые 24 часа

| Показатель | Пороговое значение, мм | Чувствительность % | Специфичность % | Площадь под кривой (AUC) |
|---|------------------------|--------------------|-----------------|--------------------------|
| ДЗНО средний (ДЗНО _{ср}) | 7,7 | 100,0 | 93,8 | 0,94 |
| ДЗНО максимальный (ДЗНО _{макс}) | 7,9 | 100,0 | 93,8 | 0,94 |
| ДЗНО минимальный (ДЗНО _{мин}) | 7,5 | 100,0 | 93,8 | 0,95 |

Максимальное ВЧД более 20 мм рт.ст. за 24 час

По результатам анализа наибольшая точность для прогнозирования максимального уровня ВЧД ≥ 20 в первые 24 часа достигается при применении порогового значения ДЗНО_{макс} на первой КТ = 7.4 мм (чувствительность прогноза составляет 70 %, специфичность - 100 %, площадь под ROC-кривой равна 0.8) (Таблица 14, Рисунок 18).

Таблица 14- Пороговые значения производных ДЗНО для прогноза ВЧД_{макс} ≥ 20 мм рт.ст. за первые 24 часа в зависимости от значений ДЗНО

| Показатель | Пороговое значение, мм | Чувствительность, % | Специфичность, % | Площадь под кривой (AUC) |
|---|------------------------|---------------------|------------------|--------------------------|
| ДЗНО средний (ДЗНО _{ср}) | 7,3 | 60,0 | 100,0 | 0,75 |
| ДЗНО максимальный (ДЗНО _{макс}) | 7,4 | 70,0 | 100,0 | 0,8 |
| ДЗНО минимальный (ДЗНО _{мин}) | 7,3 | 50,0 | 100,0 | 0,74 |

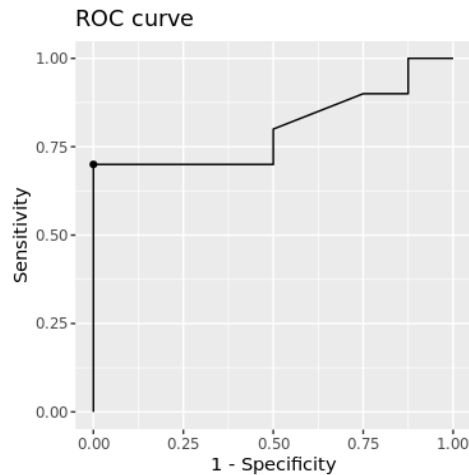


Рисунок 18- ROC-анализ - прогноз максимального ВЧД ≥ 20 мм рт.ст. за 24 часа в зависимости от значения ДЗНО_{макс}
Specificity –специфичность Sensitivity -чувствительность

ДЗНО и прогноз ВЧГ за 48 часов

Учитывая наличие корреляционной зависимости между ВЧД за первые 24 часа и параметрами ДЗНО, было также проанализированы прогностические возможности ДЗНО относительно ВЧГ (по данным ВЧД_{ср} и ВЧД_{макс}) за период 48 часов мониторинга. При анализе производных ДЗНО наилучшая корреляция ВЧД_{ср} достигалась с показателем ДЗНО_{макс} ($\rho = 0.48$, $p = 0.04$). Необходимо отметить, что ВЧД_{макс} демонстрировало высокую степень корреляции со всеми производными ДЗНО, к примеру, при рассмотрении параметра ДЗНО_{макс} и ВЧД за 48 часов - $\rho = 0.59$, $p = 0.009$.

Обращаясь к приведенным ниже рисункам 19 и 20, отражающим полученные результаты, можно сделать вывод, что связь ДЗНО по данным входящей КТ и ВЧД сохраняется в течение 48 часов.

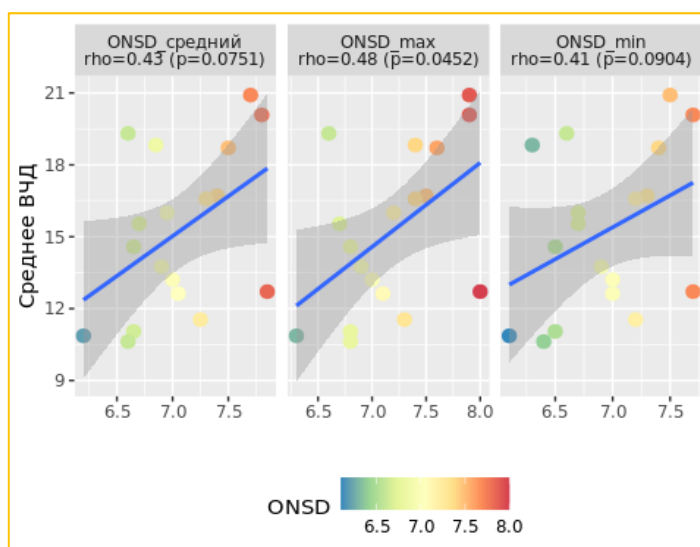


Рисунок 19- Корреляционная зависимость среднего ВЧД за 48 часов и производных ДЗНО по данным входящей КТ (ОНСД средний- ДЗНО средний, ОНСД max - ДЗНО максимальный, ОНСД min - ДЗНО минимальный)

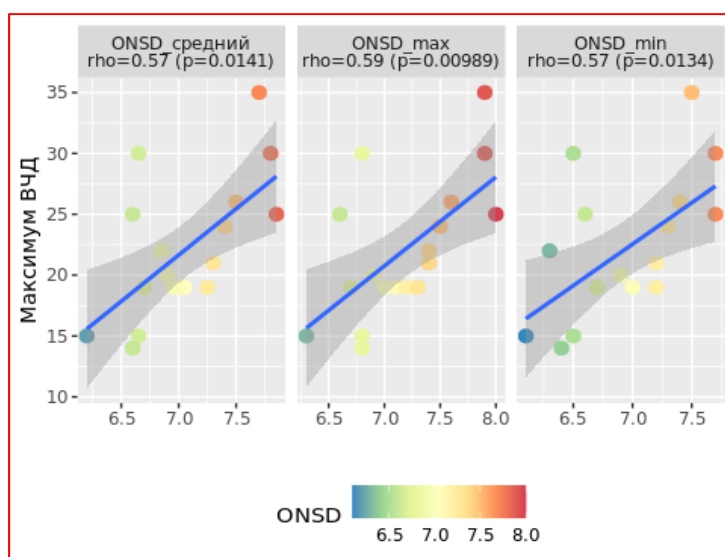


Рисунок 20 - Корреляционная зависимость максимального ВЧД за 48 часов и производных ДЗНО по данным входящей КТ (ОНСД средний- ДЗНО средний, ОНСД max - ДЗНО максимальный, ОНСД min - ДЗНО минимальный)

Среднее ВЧД более 15 мм рт.ст. за 48 часов

Соответственно первой части исследования, по аналогичной схеме был проведен ROC-анализ с целью установки пороговых значений для прогнозирования ВЧГ за период 48 часов.

При анализе прогноза $VCD_{\text{ср}} \geq 15$ за первые 48 часов мониторинга было получено cut-off значение 7.3 мм для ДЗНО_{макс} и ДЗНО_{ср} с достаточно высокими

показателями чувствительности и специфичности (чувствительность 55.6% и 66.7% соответственно и специфичность 88.9% в обоих случаях). В сравнении с прогнозом ВЧД_{ср} ≥ 15 за первые 24 часа, сохраняется прогностическая значимость ДЗНО_{ср} и ДЗНО_{макс}, однако само пороговое значение несколько выше (в первом случае для ДЗНО_{ср} - 6.7мм и для ДЗНО_{макс} -7.1 мм). По нашему предположению более высокое cut-off значения связано с тем, что сохраняющееся повышение ВЧД более 15 и 20 мм рт.ст. связано с более резистентным течением ВЧГ, следовательно для данных пациентов характерно большее ДЗНО на момент поступления.

Таблица 15- Пороговые значения производных ДЗНО для прогноза ВЧД $\text{ср} \geq 15$ мм рт.ст. за первые 48 часов

| Показатель | Пороговое значение, мм | Чувствительность, % | Специфичность, % | Площадь под кривой (AUC) |
|---|------------------------|---------------------|------------------|--------------------------|
| ДЗНО средний (ДЗНО _{ср}) | 7,3 | 55,6 | 88,9 | 0,67 |
| ДЗНО максимальный (ДЗНО _{макс}) | 7,3 | 66,7 | 88,9 | 0,7 |
| ДЗНО минимальный (ДЗНО _{мин}) | 7,2 | 55,6 | 77,8 | 0,65 |

Максимальное ВЧД более 15 мм рт.ст. за 48 часов

При анализе прогноза ВЧД_{макс} более 15 мм рт.ст. отмечался интересный факт- пороговые значения для всех производных ДЗНО практически не отличались от таковых при прогнозировании за первые 24 часа и демонстрировали такую же высокую чувствительность и специфичность. К примеру пороговое значение для ДЗНО_{ср} при прогнозе ВЧД_{макс} более 15 мм рт.ст. за первые 24 часа составляет 6,6 мм (чувствительность 93.8%, специфичность 100%, площадь под кривой 0.98), а при прогнозе за 48 часов 6.6 мм (чувствительность 88.2%, специфичность 100%, площадь под кривой 0.91) (Таблица 16, Рисунок 21).

Таблица 16- Пороговые значения производных ДЗНО для прогноза ВЧД_{макс} ≥ 15 мм рт.ст. за первые 48 часов

| Показатель | Пороговое значение, мм | Чувствительность, % | Специфичность, % | Площадь под кривой (AUC) |
|---|------------------------|---------------------|------------------|--------------------------|
| ДЗНО средний (ДЗНО _{ср}) | 6,6 | 88,2 | 100,0 | 0,91 |
| ДЗНО максимальный (ДЗНО _{макс}) | 6,9 | 70,6 | 100,0 | 0,76 |
| ДЗНО минимальный (ДЗНО _{мин}) | 6,5 | 88,2 | 100,0 | 0,88 |

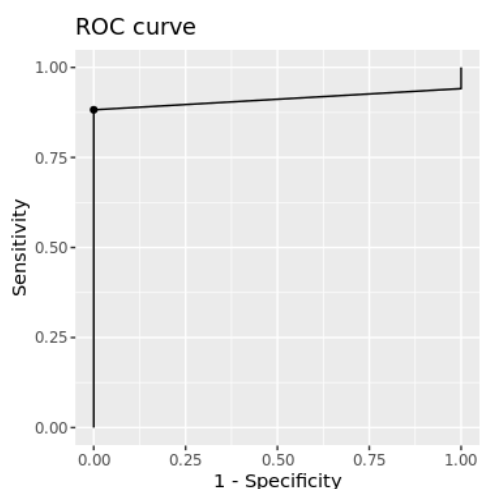


Рисунок 21- ROC-анализ - прогноз максимального ВЧД ≥ 15 мм рт.ст. за 48 часов в зависимости от значения ДЗНО_{ср}
Specificity -специфичность 100% Sensitivity -чувствительность 88,2%

Среднее и максимальное ВЧД более 20 мм рт.ст. за 48 часов

Соответственно плану статистического анализа проведено также исследование возможностей прогнозирования ВЧГ (ВЧД_{ср} и ВЧД_{макс} более 20 мм рт.ст.) за период 48 часов. Полученные пороговые значения ДЗНО, а также их чувствительность и специфичность оказались идентичны значениями при прогнозировании ВЧГ за первые 24 часа.

Так, для прогнозирования ВЧД_{ср} более 20 мм рт.ст. в указанный период сохранялись пороговые значения 7.7 мм для ДЗНО_{ср} и 7.9 мм для ДЗНО_{макс} (чувствительность 100%, специфичность 93.8%, площадь под кривой 0.94 в обоих

случаях). Также, пороговые cut-off значения производных ДЗНО при прогнозировании ВЧД_{макс} более 20 мм рт.ст. оставались более низким, что объясняется, по нашему мнению, в первую очередь тем, что показатель ВЧД_{ср} отражает устойчивое и более длительно сохраняющееся повышение ВЧД, а показатель ВЧД_{макс} характеризует единичные эпизоды ВЧГ (Таблицы 17, 18; Рисунок 22, 23, 24). Приведенные в таблице данные идентичны значениям ДЗНО для прогноза ВЧД более 20 мм рт.ст. за 24 часа.

Таблица 17- Пороговые значения производных ДЗНО для прогноза ВЧД_{ср} \geq 20 мм рт.ст. за первые 48 часов

| Показатель | Пороговое значение, мм | Чувствительность, % | Специфичность, % | Площадь под кривой (AUC) |
|---|------------------------|---------------------|------------------|--------------------------|
| ДЗНО средний (ДЗНО _{ср}) | 7.7 | 100.0 | 93.8 | 0.94 |
| ДЗНО максимальный (ДЗНО _{макс}) | 7.9 | 100.0 | 93.8 | 0.94 |
| ДЗНО минимальный (ДЗНО _{мин}) | 7.5 | 100.0 | 93.8 | 0.95 |

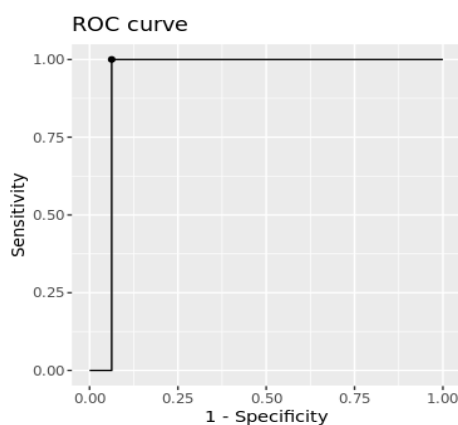


Рисунок 22- ROC-анализ - прогноз среднего ВЧД \geq 20 мм рт.ст. за 48 часов в зависимости от значения ДЗНО_{ср}
Specificity -специфичность 93.8% *Sensitivity* -чувствительность 100%

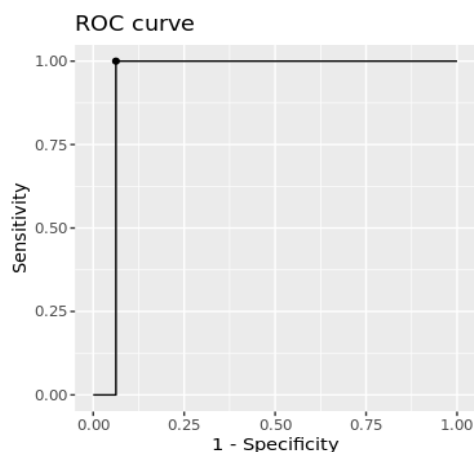


Рисунок 23- ROC-анализ - прогноз среднего ВЧД ≥ 20 мм рт.ст. за 48 часов в зависимости от значения ДЗНОмакс
Specificity -специфичность 93,8% Sensitivity -чувствительность 100%

Таблица 18- Пороговые значения производных ДЗНО для прогноза ВЧДмакс ≥ 20 мм рт.ст. за первые 48 часов

| Показатель | Пороговое значение, мм | Чувствительность, % | Специфичность, % | Площадь под кривой (AUC) |
|------------------------------|------------------------|---------------------|------------------|--------------------------|
| ДЗНО средний (ДЗНОср) | 7,3 | 60,0 | 100,0 | 0,75 |
| ДЗНО максимальный (ДЗНОмакс) | 7,4 | 70,0 | 100,0 | 0,8 |
| ДЗНО минимальный (ДЗНОмин) | 7,3 | 50,0 | 100,0 | 0,74 |

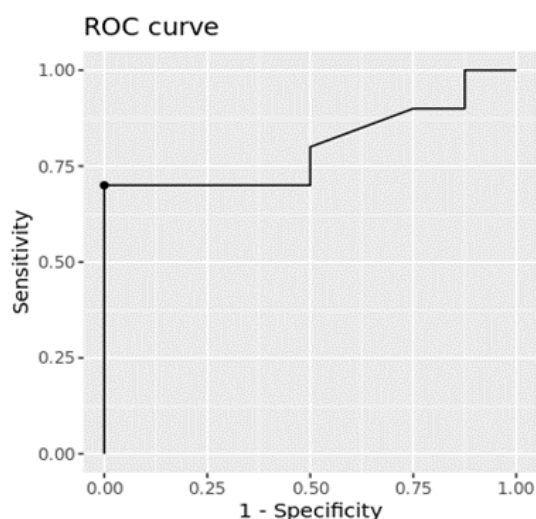


Рисунок 24- ROC-анализ - прогноз максимального ВЧД ≥ 20 мм рт.ст. за 48 часов в зависимости от значения ДЗНОмакс
Specificity -специфичность 70% Sensitivity -чувствительность 100%

Таким образом, учитывая данные, приведенные выше, была подтверждена возможность прогнозирования внутричерепной гипертензии по данным производных ДЗНО за период первых 48 часов наблюдения, с пороговыми значениями показателей, соответствующих рассчитанным для первых 24 часов наблюдения. По результатам проведенного анализа для прогнозирования ВЧД более 20 мм рт.ст. в первые 24 и 48 часов являются производные ДЗНО: ДЗНОср и ДЗНОмин со значениями 7.3 мм, ДЗНОмакс равный 7.4 мм.

ДЗНО и ВЧД за первые 72 часа

Нами также была проанализирована взаимосвязь производных ДЗНО и ВЧД за период 72 часов от момента начала мониторинга. Вполне ожидаемо, корреляционная зависимость между указанными параметрами к третьим суткам стала значимо слабее, что, по нашему мнению, объясняется проведением ВЧД-ориентированной консервативной терапией, а также влиянием хирургических методов лечения ВЧГ, результатом которых являлась стабилизация ВЧД. Так, при рассмотрении ДЗНОмакс и ВЧДср степень корреляционной зависимости (ρ) составила 0.44 ($p=0.07$) (Рисунок 25).

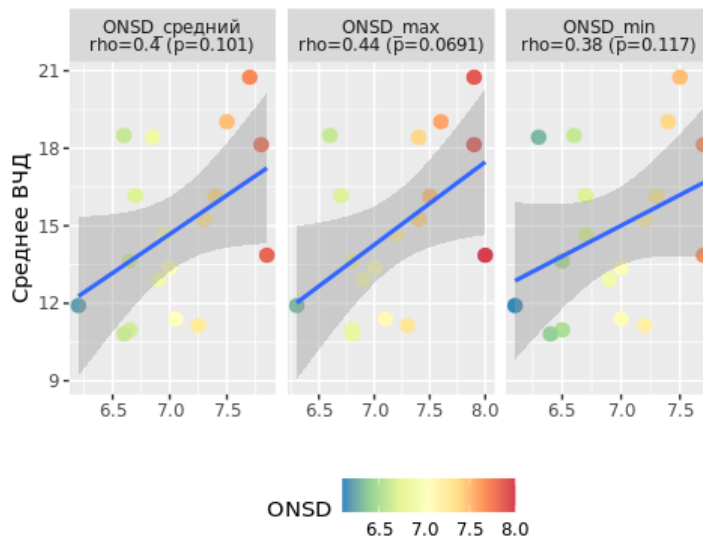


Рисунок 25- Корреляционная зависимость среднего ВЧД за 72 часа и производных ДЗНО по данным входящей КТ (ONSD средний- ДЗНО средний, ONSD max - ДЗНО максимальный, ONSD min - ДЗНО минимальный)

Необходимо также отметить, что достоверная связь сохранялась между

максимальными значениями ВЧД за период наблюдения 72 часа и производными ДЗНО, в том числе с ДЗНО_{ср} ($\rho = 0.5$, $p=0.035$), ДЗНО_{макс} ($\rho = 0.49$, $p=0.039$) и ДЗНО_{мин} ($\rho = 0.53$, $p=0.023$), хотя и отмечалась тенденция к снижению степени корреляционной зависимости (Рисунок 26). Полученные данные косвенно подтверждают возможность отдаленного прогнозирования ВЧД при учете некоторого снижения достоверности прогноза в большем временном интервале.

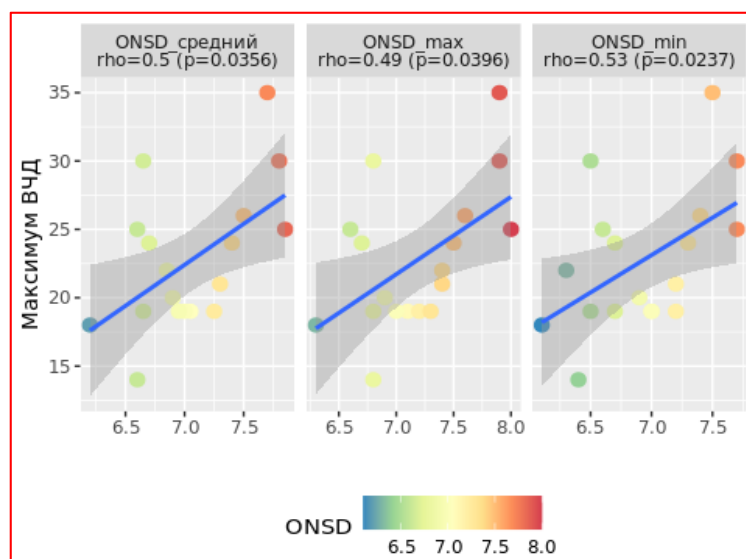


Рисунок 26- Корреляционная зависимость максимального ВЧД за 72 часа и производных ДЗНО по данным входящей КТ (ОНSD средний- ДЗНО средний, ONSD max - ДЗНО максимальный, ONSD min - ДЗНО минимальный)

Среднее и максимальное ВЧД более 15 мм рт.ст. за 72 часа

При прогнозировании ВЧД_{ср} более 15 мм рт.ст. за первые 72 часа все производные ДЗНО демонстрировали относительно высокую степень чувствительности и специфичности, однако при сравнении с пороговыми значениями, рассчитанными для прогнозирования ВЧД_{ср} более 15 мм рт.ст в первые 24 часа мониторинга, cut-off значения для прогнозирования в 72 часа были значительно больше и приближались к пороговым значениям для прогнозирования ВЧД_{ср} более 20 мм рт.ст. Так cut-off значение ДЗНО_{ср} для прогноза ВЧД_{ср} более 15 мм рт.ст. за 72 часа оказалось равно 7.3 мм (чувствительность 62.5%, специфичность 90.0%), в то время как cut-off ДЗНО_{ср} для прогноза ВЧД_{ср} более 20 мм рт.ст. за 72 часа равен 7.7 мм (чувствительность 100.0%, специфичность 88.2%) (Таблица 19).

Таблица 19 - Пороговые значения производных ДЗНО для прогноза ВЧД_{ср} \geq 15 мм рт.ст. за 24-48-72 часа

| Показатель | Пороговое значение, мм | Чувствительность % | Специфичность % | Площадь под кривой (AUC) |
|------------------------------|------------------------|--------------------|-----------------|--------------------------|
| ДЗНО средний - 24 часа | 6.7 | 83.3 | 50.0 | 0.62 |
| ДЗНО средний - 48 часов | 7.3 | 55.6 | 88.9 | 0.67 |
| ДЗНО средний - 72 часа | 7.3 | 62.5 | 90.0 | 0.68 |
| ДЗНО максимальный - 24 часа | 7.1 | 69.2 | 80.0 | 0.61 |
| ДЗНО максимальный - 48 часов | 7.3 | 66.7 | 88.9 | 0.7 |
| ДЗНО максимальный - 72 часа | 7.4 | 75.0 | 90.0 | 0.7 |

Пороговое значение производных ДЗНО для прогноза ВЧД_{макс} \geq 15 мм рт.ст. за 72 часа оказалось равно 6.9 мм (чувствительность 70.6%, специфичность 100.0%) (Таблица 20). Увеличение пороговых значений при прогнозировании ВЧД_{ср} в более отдаленный период времени связано в первую очередь с тем, что сохраняющиеся эпизоды повышения ВЧД в 72 часа говорят о более устойчивой к терапии ВЧГ и, соответственно, коррелируют с более высокими значениями ДЗНО на входящей КТ.

Таблица 20 - Пороговые значения производных ДЗНО для прогноза ВЧД_{макс} \geq 15 мм рт.ст. за 24-48-72 часа

| Показатель | Пороговое значение, мм | Чувствительность, % | Специфичность, % | Площадь под кривой (AUC) |
|------------------------------|------------------------|---------------------|------------------|--------------------------|
| ДЗНО средний - 24 часа | 6.6 | 93.8 | 100.0 | 0.98 |
| ДЗНО средний - 48 часов | 6.6 | 88.2 | 100.0 | 0.91 |
| ДЗНО средний - 72 часа | 6.6 | 88.2 | 100.0 | 0.91 |
| ДЗНО максимальный - 24 часа | 6.9 | 75.0 | 100.0 | 0.91 |
| ДЗНО максимальный - 48 часов | 6.9 | 70.6 | 100.0 | 0.76 |
| ДЗНО максимальный - 72 часа | 6.9 | 70.6 | 100.0 | 0.76 |

Среднее и максимальное ВЧД более 20 мм рт.ст. за 72 часа

При оценке пороговых значений производных ДЗНО для прогнозирования ВЧД_{ср} и ВЧД_{макс} более 20 мм рт.ст. было отмечено, что они идентичные значениям ДЗНО и его производных для прогнозирования ВЧД_{ср} и ВЧД_{макс} более 20 мм рт.ст. за 24 и 48 часов и равны для ДЗНО_{ср} 7.3 мм и 7.7 мм, а для ДЗНО_{макс} 7.4 мм и 7.9 мм соответственно. При этом чувствительность и специфичность данных параметров, ожидаемо, несколько снижалась к третьим суткам наблюдения. Все данные за каждый промежуток наблюдения представлены в Таблицах 21 и 22.

Таблица 21- Пороговые значения производных ДЗНО для прогноза ВЧД_{ср} \geq 20 мм рт.ст.

| Показатель | Пороговое значение, мм | Чувствительность % | Специфичность% | Площадь под кривой (AUC) |
|------------------------------|------------------------|--------------------|----------------|--------------------------|
| ДЗНО средний - 24 часа | 7.7 | 100.0 | 93.7 | 0.94 |
| ДЗНО средний - 48 часов | 7.7 | 100.0 | 93.7 | 0.94 |
| ДЗНО средний - 72 часа | 7.7 | 100.0 | 88.2 | 0.88 |
| ДЗНО максимальный - 24 часа | 7.9 | 100.0 | 93.7 | 0.94 |
| ДЗНО максимальный - 48 часов | 7.9 | 100.0 | 93.7 | 0.94 |
| ДЗНО максимальный - 72 часа | 7.9 | 100.0 | 88.2 | 0.91 |

Таблица 22- Пороговые значения производных ДЗНО для прогноза ВЧД_{макс} \geq 20 мм рт.ст.

| Показатель | Пороговое значение, мм | Чувствительность % | Специфичность % | Площадь под кривой (AUC) |
|------------------------------|------------------------|--------------------|-----------------|--------------------------|
| ДЗНО средний - 24 часа | 7.3 | 60.0 | 100.0 | 0.75 |
| ДЗНО средний - 48 часов | 7.3 | 60.0 | 100.0 | 0.75 |
| ДЗНО средний - 72 часа | 7.3 | 54.5 | 100.0 | 0.71 |
| ДЗНО максимальный - 24 часа | 7.4 | 70.0 | 100.0 | 0.8 |
| ДЗНО максимальный - 48 часов | 7.4 | 70.0 | 100.0 | 0.8 |
| ДЗНО максимальный - 72 часа | 7.4 | 63.6 | 100.0 | 0.73 |

Таким образом, исходя из анализа представленных данных за первые 72 часа мониторинга можно сделать вывод о том, что такие производные ДЗНО, как ДЗНОмакс и ДЗНОср способны с большой долей достоверности прогнозировать ВЧГ. Так ДЗНОср более 6.6 мм и ДЗНОмакс более 6.9 мм, прогнозирующие эпизоды повышения ВЧД более 15 мм рт.ст (ВЧДмакс более 15 мм рт.ст.) могут свидетельствовать о тенденции к развитию ВЧГ, а более высокие пороговые значения ДЗНОср и ДЗНОмакс (7.7 мм и 7.9 мм соответственно), с высокой долей чувствительности и специфичности отражающие повышение ВЧДср более 20 мм рт.ст., способны прогнозировать ВЧГ, не чувствительную к проведению ВЧД-ориентированной терапии. При этом необходимо отметить, что наибольшей чувствительности и специфичности указанные пороговые значения достигают в первые 24-48 часов.

3.2.2 Возможности прогнозирования ВЧГ на основании индекса ДЗНО-КТ

Включение в исследование дополнительного параметра в виде индекса ДЗНО (ранее описан в литературе как отношение диаметра зрительного нерва с оболочками к поперечному диаметру глазного яблока) проведено с целью проверки гипотезы, что указанный показатель может быть использован для диагностики и прогнозирования ВЧГ в остром периоде тяжелой ЧМТ и может обладать большей чувствительностью и специфичностью, чем ДЗНО сам по себе. По нашему предположению, оценка индекса позволит нивелировать влияние индивидуальных особенностей строения зрительного аппарата и улучшить качество диагностики и прогнозирования ВЧГ.

Индекс ДЗНО и ВЧД на момент имплантации датчика

В ходе сбора и обработки данных также была проанализирована взаимосвязь индекса ДЗНО и ВЧД на момент постановки датчика ВЧД. Был произведен поиск оптимальных пороговых значений как для диагностики ВЧД более 15 мм рт.ст. на момент постановки датчика ВЧД (Таблица 23), так и для ВЧД более 20 мм рт.ст. Из всех производных индекса наиболее достоверные результаты продемонстрировало

применение максимального индекса ДЗНО = 0,31 (рассчитан как наибольший из двух- справа и слева- для каждого пациента) для диагностики ВЧД более 20 мм рт.ст. на момент постановки датчика ВЧД (чувствительность прогноза составила 66.7 %, специфичность - 91.7 %, площадь под ROC-кривой равна 0.78) (Таблица 24, Рисунок 27).

Таблица 23- Пороговые значения производных индекса ДЗНО для прогноза ВЧД ≥ 15 мм рт.ст. на момент постановки датчика ВЧД

| Показатель | Пороговое значение | Чувствительность % | Специфичность % | Площадь под кривой (AUC) |
|--|--------------------|--------------------|-----------------|--------------------------|
| Индекс ДЗНО средний (индекс ДЗНОср) | 0.28 | 92.3 | 60.0 | 0.63 |
| Индекс ДЗНО максимальный (индекс ДЗНОмакс) | 0.29 | 76.9 | 60.0 | 0.62 |
| Индекс ДЗНО минимальный (индекс ДЗНОмин) | 0.28 | 84.6 | 60.0 | 0.60 |

Производные индекса ДЗНО (средний, максимальны и минимальный) обладают недостаточных диагностическим потенциалом при оптимальных расчетных пороговых значения индекса ДЗНО 0,28-0,29, так как демонстрируют минимальные площадь под кривой при ROC- анализе.

Таблица 24-Пороговые значения производных индекса ДЗНО для прогноза ВЧД ≥ 20 мм рт.ст. на момент постановки датчика ВЧД

| Показатель | Пороговое значение | Чувствительность % | Специфичность % | Площадь под кривой (AUC) |
|--|--------------------|--------------------|-----------------|--------------------------|
| Индекс ДЗНО средний (индекс ДЗНОср) | 0.29 | 100.0 | 41.7 | 0.68 |
| Индекс ДЗНО максимальный (индекс ДЗНОмакс) | 0.31 | 66.7 | 91.7 | 0.78 |
| Индекс ДЗНО минимальный (индекс ДЗНОмин) | 0.29 | 66.7 | 58.3 | 0.64 |

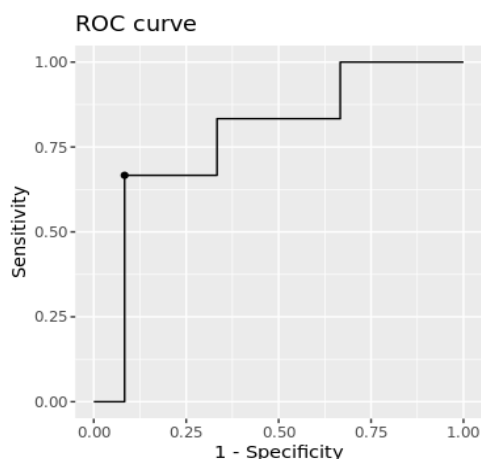


Рисунок 27 - ROC-анализ - прогноз уровня ВЧД ≥ 20 на момент постановки датчика ВЧД при использовании значения максимального индекса ДЗНО 0,31
Specificity -специфичность 91,7% Sensitivity -чувствительность 66,7%

Таким образом, можно сделать вывод, что наиболее достоверный результаты могут быть получены при прогнозировании ВЧГ при использовании индекса ДЗНОмакс. Чувствительность и специфичность диагностики ВЧД более 20 мм рт.ст. на момент имплантации датчика оказалась наиболее высокой при использовании производных ДЗНОср= 7.3 мм и ДЗНОмакс=7.4 мм (чувствительность 83.3% и 100.0%, специфичность 91,7% в обоих случаях, площадь под кривой 0.85 и 0.92 соответственно).

Индекс ДЗНО и прогноз ВЧГ за 24 часов

Прогноз среднего ВЧД более 15 мм рт.ст. и более 20 мм рт.ст. за первые 24 часа в зависимости от значений индекса ДЗНО

По аналогии с проведенным исследованием производных ДЗНО также были проанализированы значения производных индекса ДЗНО (индекс ДЗНОср, индекс ДЗНОмакс, индекс ДЗНОмин). При этом, в первые 24 часа наблюдений не было установлено достоверных пороговых значений для прогнозирования ВЧДср и медианы ВЧД более 15 мм рт.ст. Аналогичные значения производных индекса ДЗНО получены для прогноза медианы ВЧД более 15 мм рт.ст. за 24 часа.

Таблица 25- Пороговые значения производных индекса ДЗНО для прогноза ВЧД_{ср} ≥ 15 мм рт.ст. за первые 24 часа

| Показатель | Пороговое значение | Чувствительность % | Специфичность % | Площадь под кривой (AUC) |
|---|--------------------|--------------------|-----------------|--------------------------|
| Индекс ДЗНО средний (индекс ДЗНО _{ср}) | 0.3 | 83.3 | 50.0 | 0.46 |
| Индекс ДЗНО максимальный (индекс ДЗНО _{макс}) | 0.32 | 83.3 | 16.0 | 0.44 |
| Индекс ДЗНО минимальный (индекс ДЗНО _{мин}) | 0.3 | 83.3 | 50.0 | 0.46 |

Необходимо также отметить, что при прогнозировании ВЧД_{ср} более 20 мм рт.ст., напротив, все производные индекса ДЗНО показали высокие значения чувствительности и специфичности. Так пороговые значения индекса ДЗНО_{ср} 0.31 и индекса ДЗНО_{макс} 0.32 демонстрировали чувствительность 100% в обоих случаях и специфичность 75.0% и 87.5%, соответственно (Таблица 26, Рисунок 28). Аналогичные значения производных индекса ДЗНО получены для прогноза медианы ВЧД более 20 мм рт.ст. за 24 часа.

Таблица 26- Пороговые значения производных индекса ДЗНО для прогноза ВЧД_{ср} ≥ 20 мм рт.ст. за первые 24 часа

| Показатель | Пороговое значение | Чувствительность % | Специфичность % | Площадь под кривой (AUC) |
|---|--------------------|--------------------|-----------------|--------------------------|
| Индекс ДЗНО средний (индекс ДЗНО _{ср}) | 0.31 | 100.0 | 75.0 | 0.84 |
| Индекс ДЗНО максимальный (индекс ДЗНО _{макс}) | 0.32 | 100.0 | 87.5 | 0.88 |
| Индекс ДЗНО (индекс ДЗНО _{мин}) | 0.3 | 100.0 | 75.0 | 0.84 |

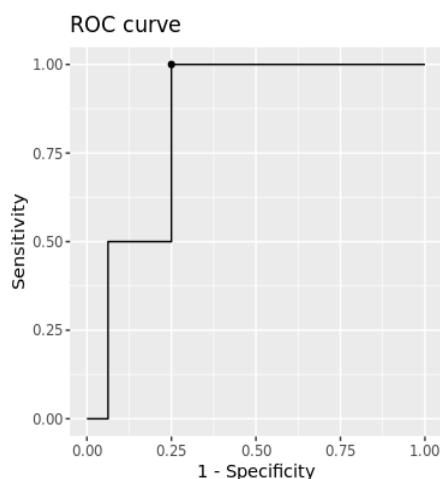


Рисунок 28- ROC-анализ - прогноз уровня ВЧД_{ср} ≥ 20 за первые 24 часа при использовании значения индекса ДЗНО среднего 0,31
Specificity -специфичность 75.0% Sensitivity -чувствительность 100.0%

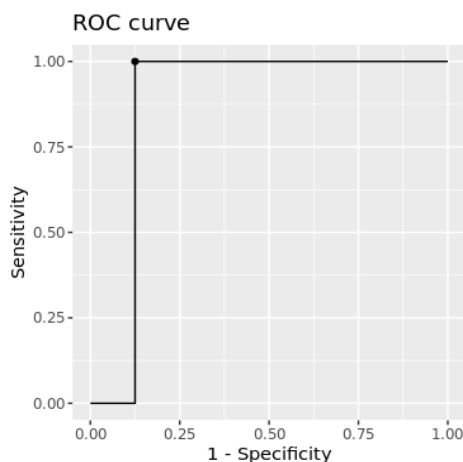


Рисунок 29 - ROC-анализ - прогноз уровня ВЧД_{ср} ≥ 20 за первые 24 часа при использовании значения индекса ДЗНО максимального 0,32
Specificity -специфичность 87,5% Sensitivity -чувствительность 100,0%

Прогноз максимального ВЧД более 15 мм рт.ст. и более 20 мм рт.ст. за первые 24 часа в зависимости от значений индекса ДЗНО

В отличие от недостаточно достоверного прогноза среднего ВЧД более 15 мм рт.ст., все производные индекса ДЗНО показали крайне высокую степень чувствительности и специфичности при прогнозировании ВЧД_{макс} более 15 мм рт.ст. Так, пороговые значения индекса ДЗНО_{ср} и ДЗНО_{макс} (0.27 и 0.28 соответственно) прогнозировали повышение ВЧД выше 15 мм рт.ст. в первые 24 часа практически со стопроцентной точностью (Таблица 27, Рисунок 30, 31).

Таблица 27- Пороговые значения производных индекса ДЗНО для прогноза ВЧДмакс ≥ 15 мм рт.ст. за первые 24 часа

| Показатель | Пороговое значение | Чувствительность % | Специфичность % | Площадь под кривой (AUC) |
|--|--------------------|--------------------|-----------------|--------------------------|
| Индекс ДЗНО средний (индекс ДЗНОср) | 0.27 | 100.0 | 100.0 | 1 |
| Индекс ДЗНО максимальный (индекс ДЗНОмакс) | 0.28 | 93.8 | 100.0 | 0.98 |
| Индекс ДЗНО минимальный (индекс ДЗНОмин) | 0.26 | 100.0 | 100.0 | 1 |

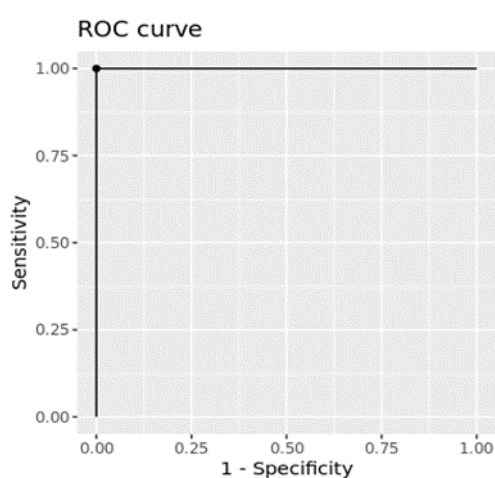


Рисунок 30- ROC-анализ - прогноз ВЧДмакс ≥ 15 мм рт.ст. в первые 24 часа при использовании значения индекса ДЗНОср 0,27

Specificity -специфичность 100.0 %Sensitivity -чувствительность 100.0 %

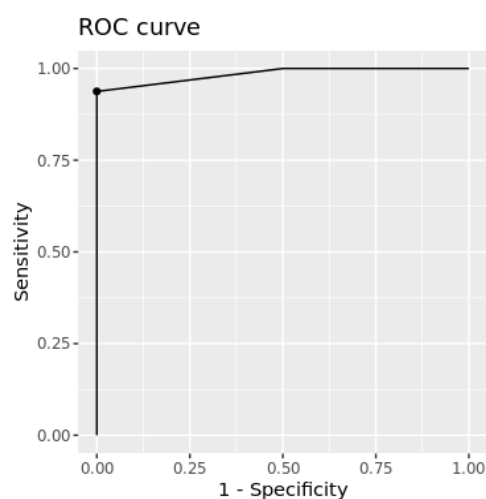


Рисунок 31- ROC-анализ - прогноз ВЧДмакс ≥ 15 мм рт.ст. в первые 24 часа при использовании значения индекса ДЗНОмакс 0,28

Specificity -специфичность 100.0 %Sensitivity -чувствительность 93.8 %

При этом отмечалось, что для прогноза ВЧД_{макс} более 20 мм рт.ст. также возможно использовать данные производных индекса ДЗНО (индекс ДЗНО_{макс} равный 0.31 и индекс ДЗНО_{ср} равный 0.3), однако необходимо учитывать их более низкие чувствительность и специфичность (Таблица 28).

Таблица 28- Пороговые значения производных индекса ДЗНО для прогноза ВЧД_{макс} \geq 20 мм рт.ст. за первые 24 часа

| Показатель | Пороговое значение | Чувствительность % | Специфичность % | Площадь под кривой (AUC) |
|---|--------------------|--------------------|-----------------|--------------------------|
| Индекс ДЗНО средний (индекс ДЗНО _{ср}) | 0.30 | 60.0 | 75.0 | 0.66 |
| Индекс ДЗНО максимальный (индекс ДЗНО _{макс}) | 0.31 | 50.0 | 100.0 | 0.69 |
| Индекс ДЗНО минимальный (индекс ДЗНО _{мин}) | 0.32 | 30.0 | 100.0 | 0.64 |

Индекс ДЗНО и прогноз ВЧГ за 48 часов

Пороговые значения производных индекса ДЗНО-КТ для прогноза ВЧД_{ср} \geq 15 мм рт.ст. и ВЧД_{ср} \geq 20 мм рт.ст. за первые 48 часов

Попытка прогнозирования значений ВЧД_{ср} более 15 и 20 мм рт.ст. соответственно с помощью производных индекса ДЗНО-КТ во временном промежутке 48 часов показало результаты, сходные по уровню чувствительности и специфичности с данными за первые 24 часа. Так для ВЧД_{ср} более 15 мм рт.ст. по-прежнему сложно определить оптимальные пороговые значения индекса ДЗНО-КТ. Максимально близко к удовлетворительным оказались индекс ДЗНО_{ср} 0.28 и индекс ДЗНО_{макс} 0.30 (площадь под кривой 0.60 и 0.68 соответственно) (Таблица 29).

Таблица 29 - Пороговые значения производных индекса ДЗНО для прогноза ВЧДср ≥ 15 мм рт.ст. за первые 48 часов

| Показатель | Пороговое значение | Чувствительность % | Специфичность % | Площадь под кривой (AUC) |
|--|--------------------|--------------------|-----------------|--------------------------|
| Индекс ДЗНО средний (индекс ДЗНОср) | 0.28 | 100.0 | 44.4 | 0.60 |
| Индекс ДЗНО максимальный (индекс ДЗНОмакс) | 0.30 | 66.7 | 66.7 | 0.68 |
| Индекс ДЗНО минимальный (индекс ДЗНОмин) | 0.27 | 88.9 | 44.4 | 0.58 |

Результаты поиска оптимальных значений индекса ДЗНО для прогнозирования повышения ВЧДср более 20 мм рт.ст. за первые 48 часов оказались аналогичными значениям, полученным для периода первых суток и приведены в таблице ниже. Площадь под кривой составила 0.84 и 0.88 для индекса ДЗНОср -0.31 и индекса ДЗНОмакс- 0.32, соответственно (Таблица 30). Таким образом, данные значения индекса можно считать достоверными для прогнозирования ВЧДср в первые 48 часов наблюдения.

Таблица 30- Пороговые значения производных индекса ДЗНО для прогноза ВЧДср ≥ 20 мм рт.ст. за первые 48 часов

| Показатель | Пороговое значение | Чувствительность % | Специфичность % | Площадь под кривой (AUC) |
|--|--------------------|--------------------|-----------------|--------------------------|
| Индекс ДЗНО средний (индекс ДЗНОср) | 0.31 | 100.0 | 75.0 | 0.84 |
| Индекс ДЗНО максимальный (индекс ДЗНОмакс) | 0.32 | 100.0 | 87.5 | 0.88 |
| Индекс ДЗНО минимальный (индекс ДЗНОмин) | 0.3 | 100.0 | 75.0 | 0.84 |

Прогноз максимального ВЧД более 15 мм рт.ст. и более 20 мм рт.ст. за первые 48 часов в зависимости от значений индекса ДЗНО-КТ

При прогнозе максимального ВЧД более 15 и 20 мм рт.ст. также были получены результаты, практически идентичные прогнозу максимального ВЧД за

первые 24 часа. При анализе полученных данных наибольшую прогностическую ценность также продемонстрировали такие производные индекса ДЗНО как ДЗНО_{ср} и ДЗНО_{мин} при прогнозировании ВЧД_{макс} более 15 мм рт.ст. Во всех случаях, при использовании индекса ДЗНО_{ср}, ДЗНО_{макс} и ДЗНО_{мин} площадь под кривой составила более 0.90, специфичность всех трех производных составила 100% (Таблица 31).

Таблица 31- Пороговые значения производных индекса ДЗНО для прогноза ВЧД_{макс} ≥ 15 мм рт.ст. за первые 48 часов

| Показатель | Пороговое значение | Чувствительность % | Специфичность % | Площадь под кривой (AUC) |
|---|--------------------|--------------------|-----------------|--------------------------|
| Индекс ДЗНО средний (индекс ДЗНО _{ср}) | 0.27 | 94.0 | 100.0 | 0.94 |
| Индекс ДЗНО максимальный (индекс ДЗНО _{макс}) | 0.28 | 88.2 | 100.0 | 0.91 |
| Индекс ДЗНО минимальный (индекс ДЗНО _{мин}) | 0.26 | 94.0 | 100.0 | 0.94 |

При этом в отличии от прогнозирования ВЧД_{ср} более 20 мм рт.ст., при использовании аналогичных пороговых значений производных индекса ДЗНО прогноз ВЧД_{макс} оказывался менее точным. Так при применении пороговых значений индекса ДЗНО_{ср} 0.30 чувствительность прогноза достигала 60%, а специфичность 75% (площадь под кривой 0.66), а при применении производного индекса ДЗНО_{макс} чувствительность составила 50%, специфичность 100% (площадь под кривой 0.69) - данные представлены в таблице 32.

Таблица 32- Пороговые значения производных индекса ДЗНО для прогноза ВЧД_{макс} ≥ 20 мм рт.ст. за первые 48 часов

| Показатель | Пороговое значение | Чувствительность % | Специфичность % | Площадь под кривой (AUC) |
|---|--------------------|--------------------|-----------------|--------------------------|
| Индекс ДЗНО средний (индекс ДЗНО _{ср}) | 0.30 | 60.0 | 75.0 | 0.66 |
| Индекс ДЗНО максимальный (индекс ДЗНО _{макс}) | 0.31 | 50.0 | 100.0 | 0.69 |
| Индекс ДЗНО минимальный (индекс ДЗНО _{мин}) | 0.31 | 30.0 | 100.0 | 0.64 |

Таким образом для прогнозирования ВЧД_{макс} более 20 мм рт.ст. за первые 48 часов все производные индекса ДЗНО показали неудовлетворительные результаты (площадь под кривой 0,64-0,69).

Индекс ДЗНО-КТ и прогноз ВЧГ за 72 часа

Прогноз среднего ВЧД более 15 мм рт.ст. и более 20 мм рт.ст. за первые 72 часа и индекс ДЗНО-КТ

Анализируя корреляцию между средним ВЧД и производными индекса ДЗНО за 72 часа, мы можем отметить наиболее достоверную связь данного параметра и индекса ДЗНО_{макс}. Связь с остальными производными индекса оказалась менее устойчивой, чем в первые 24 и 48 часов, что, по нашему мнению, было ожидаемо и может объясняться влиянием проводимой ВЧД-ориентированной терапии с целью снижения и стабилизации ВЧД. Однако данное наблюдение не препятствовало нашей попытке поиска пороговых значений различных производных индекса ДЗНО, позволяющих прогнозировать ВЧГ в более отдаленном периоде (до 72 часов) от начальной точки исследования (входящая КТ).

По данным ROC- анализа пороговых значений индекса ДЗНО для прогнозирования ВЧД_{ср} более 15 мм рт.ст. за период 72 часов, было установлено что производные индекса не обладают достаточно высокой степенью чувствительности и специфичности, как это отмечалось и при их оценке за периоды

в 24 и 48 часов (Таблица 33, Рисунок 32).

Таблица 33- Пороговые значения производных индекса ДЗНО для прогноза ВЧДср ≥ 15 мм рт.ст.

| Показатель | Пороговое значение | Чувствительность % | Специфичность % | Площадь под кривой (AUC) |
|----------------------------|--------------------|--------------------|-----------------|--------------------------|
| Индекс ДЗНОср - 24 часа | 0.31 | 83.3 | 50.0 | 0.46 |
| Индекс ДЗНОмакс - 24 часа | 0.32 | 83.3 | 16.7 | 0.44 |
| Индекс ДЗНОср - 48 часов | 0.28 | 100.0 | 44.4 | 0.60 |
| Индекс ДЗНОмакс - 48 часов | 0.30 | 66.7 | 66.7 | 0.68 |
| Индекс ДЗНОср - 72 часа | 0.28 | 100.0 | 40.0 | 0.61 |
| Индекс ДЗНОмакс - 72 часа | 0.31 | 50.0 | 90.0 | 0.66 |

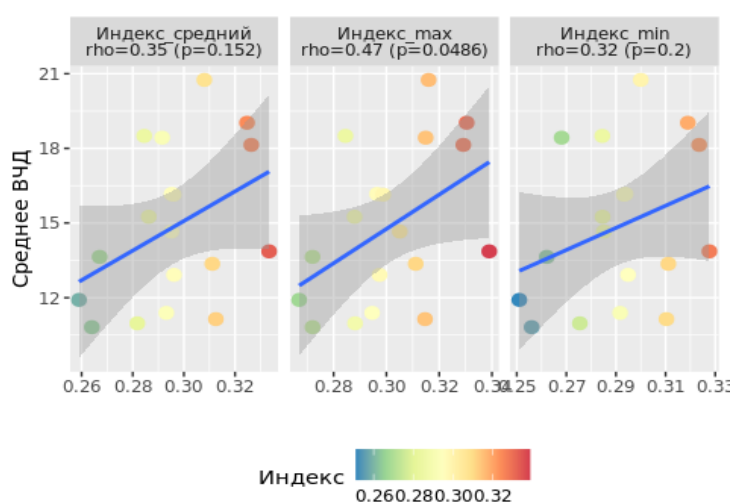


Рисунок 32- Корреляционная зависимость среднего ВЧД за 72 часа и производных индекса ДЗНО по данным входящей КТ (Индекс средний- индекс ДЗНО средний, Индекс max - индекс ДЗНО максимальный, Индекс min – индекс ДЗНО минимальный)

При этом прогнозирование ВЧДср более 20 мм рт.ст. за период 72 часов было успешным при использовании cut-off значений 0.31 для индекса ДЗНОср и 0.32 для индекса ДЗНОмакс. Чувствительность прогноза составила 100% в обоих случаях, а специфичность 70.6% и 82.4% соответственно, площадь под кривой равнялась 0.71

и 0.82 (Таблица 34, Рисунок 33, 34). Сравнивая полученные результаты за все периоды наблюдения отмечалось, что пороговые значения производных индекса не изменялись, однако их чувствительность и специфичность несколько снизились к третьим суткам.

Таблица 34- Пороговые значения производных индекса ДЗНО для прогноза ВЧДср ≥ 20 мм рт.ст.

| Показатель | Пороговое значение | Чувствительность % | Специфичность % | Площадь под кривой (AUC) |
|----------------------------|--------------------|--------------------|-----------------|--------------------------|
| Индекс ДЗНОср - 24 часа | 0.31 | 100.0 | 75.0 | 0.84 |
| Индекс ДЗНОмакс - 24 часа | 0.32 | 100.0 | 87.5 | 0.88 |
| Индекс ДЗНОср - 48 часов | 0.31 | 100.0 | 70.5 | 0.84 |
| Индекс ДЗНОмакс - 48 часов | 0.32 | 100.0 | 87.5 | 0.88 |
| Индекс ДЗНОср - 72 часа | 0.31 | 100.0 | 70.6 | 0.71 |
| Индекс ДЗНОмакс - 72 часа | 0.32 | 100.0 | 82.4 | 0.82 |

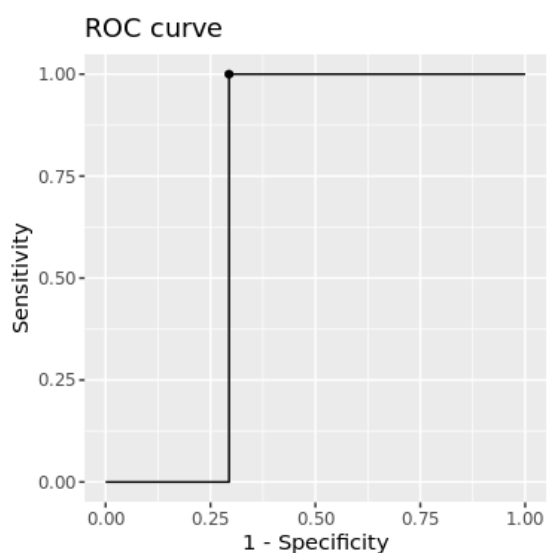


Рисунок 33- ROC-анализ - прогноз ВЧДср ≥ 20 мм рт.ст. в первые 72 часа при использовании значения индекса ДЗНОср 0,31
Specificity -специфичность 70,6 % *Sensitivity* -чувствительность 100,0 %

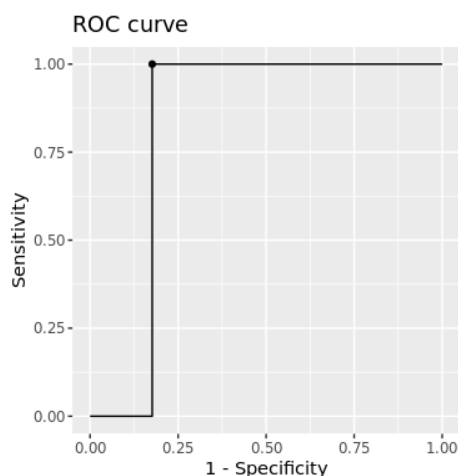


Рисунок 34- ROC-анализ - прогноз ВЧД_{ср} ≥ 20 мм рт.ст. в первые 72 часа при использовании значения индекса ДЗНО_{макс} 0,32
Specificity -специфичность 82,4% Sensitivity -чувствительность 100,0%

Прогноз максимального ВЧД более 15 мм рт.ст. и более 20 мм рт.ст. за первые 72 часа и индекс ДЗНО-КТ

При рассмотрении и оценке данных производных индекса ДЗНО для прогнозирования ВЧД_{макс} за период первых 72 часов наблюдения, в первую очередь, отмечаются крайне высокие чувствительность и специфичность прогноза ВЧД_{макс} более 15 мм рт.ст (Таблица 35, Рисунок 35, 36). При применении пороговых значений индекса ДЗНО_{ср} 0.27 и индекса ДЗНО_{макс} – 0.28. Причем в первые сутки достоверность прогноза достигала 100% (площадь под кривой- 1).

Таблица 35- Пороговые значения производных индекса ДЗНО для прогноза ВЧД_{макс} ≥ 15 мм рт.ст.

| Показатель | Пороговое значение | Чувствительность % | Специфичность % | Площадь под кривой (AUC) |
|--|--------------------|--------------------|-----------------|--------------------------|
| Индекс ДЗНО _{ср} - 24 часа | 0.27 | 100.0 | 100.0 | 1.0 |
| Индекс ДЗНО _{макс} - 24 часа | 0.28 | 93.8 | 100.0 | 0.98 |
| Индекс ДЗНО _{ср} - 48 часов | 0.27 | 94.1 | 100.0 | 0.94 |
| Индекс ДЗНО _{макс} - 48 часов | 0.28 | 88.9 | 100.0 | 0.91 |
| Индекс ДЗНО _{ср} - 72 часа | 0.27 | 94.1 | 100.0 | 0.94 |
| Индекс ДЗНО _{макс} - 72 часа | 0.28 | 88.2 | 100.0 | 0.91 |

Таким образом, можно утверждать, что при индексе ДЗНОср выше 0,27 и индексе ДЗНОмакс выше 0,28 высока вероятность повышения максимальных значений ВЧД выше 15 мм рт.ст. даже на фоне проведения ВЧД-ориентированной терапии.

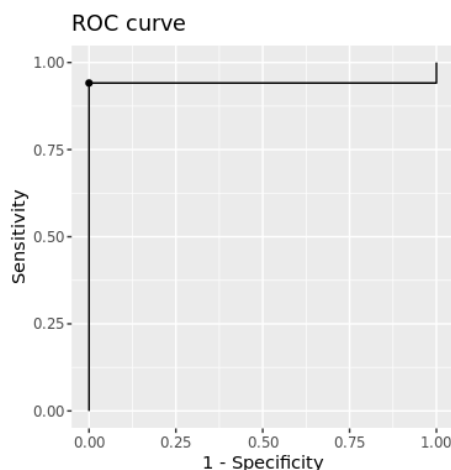


Рисунок 35- ROC-анализ - прогноз ВЧДмакс ≥ 15 мм рт.ст. в первые 72 часа при использовании значения индекса ДЗНОср 0,27

Specificity -специфичность 100,0% Sensitivity -чувствительность 94,1%

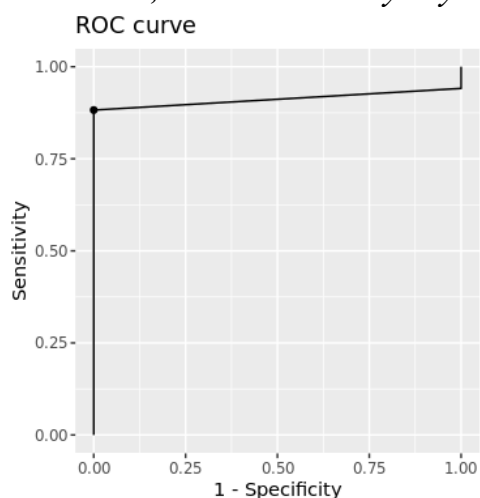


Рисунок 36 - ROC-анализ - прогноз ВЧДмакс ≥ 15 мм рт.ст. в первые 72 часа при использовании значения индекса ДЗНОмакс 0,28

Specificity -специфичность 100,0% Sensitivity -чувствительность 88,2%

При этом попытки прогнозирования ВЧДмакс более 20 мм рт.ст. оказались менее успешными (Таблица 36, Рисунок 37). Использование в качестве пороговых значений индекса ДЗНОмакс 0.31 и индекса ДЗНОср 0.30 во все временные промежутки 24, 48 и 72 часа демонстрировали умеренные чувствительность и специфичность, площадь под кривой максимально составила 0.69 для прогноза в

первые 24 и 48 часов.

Таблица 36 - Пороговые значения производных индекса ДЗНО для прогноза ВЧД_{макс} ≥ 20 мм рт.ст.

| Показатель | Пороговое значение | Чувствительность, % | Специфичность, % | Площадь под кривой (AUC) |
|--|--------------------|---------------------|------------------|--------------------------|
| Индекс ДЗНО _{ср} - 24 часа | 0.30 | 60.0 | 75.0 | 0.66 |
| Индекс ДЗНО _{макс} - 24 часа | 0.31 | 50.0 | 100.0 | 0.69 |
| Индекс ДЗНО _{ср} - 48 часов | 0.30 | 60.0 | 75.0 | 0.66 |
| Индекс ДЗНО _{макс} - 48 часов | 0.31 | 50.0 | 100.0 | 0.69 |
| Индекс ДЗНО _{ср} - 72 часа | 0.30 | 63.6 | 74.1 | 0.68 |
| Индекс ДЗНО _{макс} - 72 часа | 0.31 | 45.5 | 100.0 | 0.68 |

Для прогнозирования эпизодов повышения (то есть ВЧД_{макс} выше 20 мм рт.ст.) производные индекса ДЗНО в первые 24-48-72 часа показали весьма низкую чувствительность, но максимальные значения ДЗНО показали высокую (100%) специфичность. Таким образом, на фоне проведения ВЧД-ориентированной терапии при меньших значения индекса риск максимальных значений ВЧД выше 20 отсутствует.

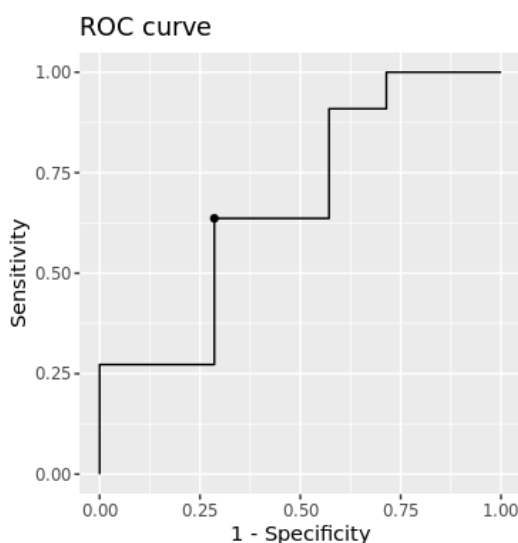


Рисунок 37- ROC-анализ - прогноз ВЧД_{макс} ≥ 20 мм рт.ст. за первые 72 часа при использовании значения индекса ДЗНО_{ср} 0,30

Specificity -специфичность 63,6% *Sensitivity* -чувствительность 71,4%

Индекс внутричерепной гипертензии («доза ВЧГ») за 24, 48, 72 часа и его взаимосвязь с производными индекса ДЗНО-КТ

Кроме анализа таких показателей, как ВЧД среднее и ВЧД максимальное, для оценки степени тяжести ВЧГ был также рассмотрен показатель индекса внутричерепной гипертензии (индекс ВЧГ, в других источниках доза ВЧГ), который может быть определен как процентное соотношение продолжительности ВЧГ (повешения ВЧД более 20 мм рт.ст.) к общему времени наблюдения и рассчитывается в процентах. В нашем исследовании показания индекса ВЧГ собирались ежедневно из системной памяти прикроватных мониторов (Philips IntelliVue MX500) и рассчитывались автоматизировано исходя из данных непрерывного инвазивного мониторинга.

Индекс ВЧГ анализировался в аналогичные временные промежутки 24, 48 и 72 часа, при этом наиболее достоверная корреляционная связь была зарегистрирована в первые сутки наблюдения. Как можно наблюдать на графике, при устойчивой ВЧГ, сохранявшейся все сутки (ВЧД более 20 мм рт.ст. 100% времени), все производные ДЗНО, такие как ДЗНО_{ср}, ДЗНО_{мин}, ДЗНО_{макс} показывали значения 7.5 мм и более. В то время, как наименьшие значения производных ДЗНО менее 5.5 мм были отмечены у пациентов без эпизодов повышения ВЧД (индекс ВЧГ равен 0%). При этом наиболее сильной и достоверную связь с индексом ВЧГ за первые 24 часа продемонстрировал показатель ДЗНО_{макс} ($p=0.038$ для ДЗНО_{ср}, $p=0.013$ для ДЗНО_{макс}, $p=0.041$ для ДЗНО_{мин}), площадь под кривой составила 0.58 (Рисунок 38, 39, 40).

При увеличении продолжительности временного промежутка наблюдения до 48, а затем до 72 часов можно было наблюдать постепенное снижение силы корреляционной зависимости между ДЗНО по данным входящей КТ и индексом ВЧГ.

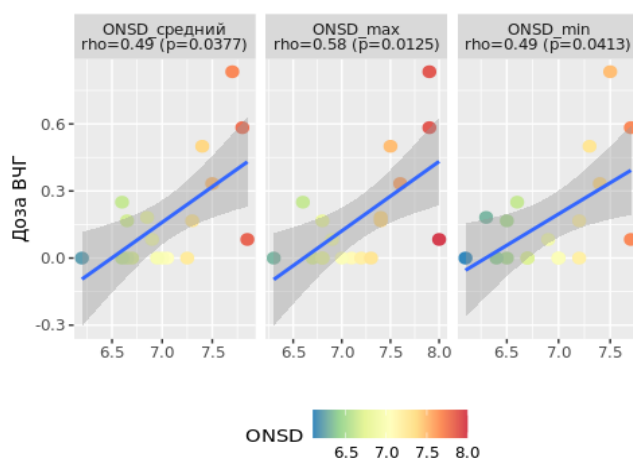


Рисунок 38- Корреляционная зависимость дозы/индекса ВЧГ за 24 часа и производных ДЗНО по данным входящей КТ (ОНSD средний- ДЗНО средний, ОНСD max - ДЗНО максимальный, ОНСD min – ДЗНО минимальный)

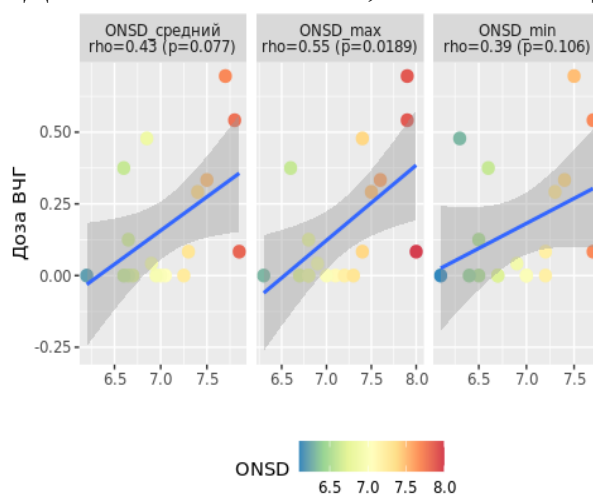


Рисунок 39 - Корреляционная зависимость дозы/индекса ВЧГ за 48 часов и производных ДЗНО по данным входящей КТ (ОНSD средний- ДЗНО средний, ОНСD max - ДЗНО максимальный, ОНСD min – ДЗНО минимальный)

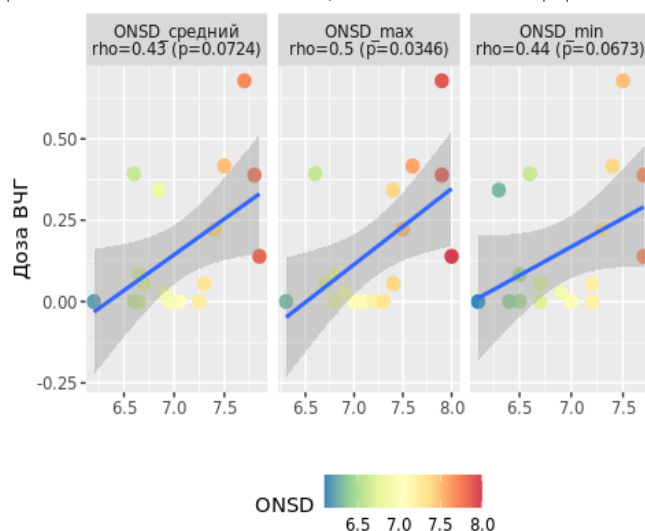


Рисунок 40 - Корреляционная зависимость дозы/индекса ВЧГ за 72 часа и производных ДЗНО по данным входящей КТ (ОНSD средний- ДЗНО средний, ОНСD max - ДЗНО максимальный, ОНСD min – ДЗНО минимальный)

3.2.3 Взаимосвязь методов ВЧД- ориентированной интенсивной терапии и ДЗНО-КТ

В соответствии с дизайном исследования нами был проведен детальный анализ структуры интенсивной терапии у пациентов с тяжелой ЧМТ и инвазивным мониторингом ВЧД, в том числе оценка глубины седации, степени гипервентиляции, объема введенных гиперосмолярных растворов, степени вазопрессорной поддержки для поддержания оптимального АД (инвазивный мониторинг гемодинамики).

Такие методы коррекции ВЧГ как барбитуровая кома и терапевтическая гипотермия за все время исследования в указанной группе пациентов не применялись, что на наш взгляд в первую очередь связано с тем, что при рефрактерной ВЧГ пострадавшим производилась декомпрессионная трепанация черепа, что как правило позволяло стабилизировать ситуацию и на фоне продолжающейся ВЧД-ориентированной терапии удавалось добиться снижения ВЧД.

Для наиболее точной оценки вклада каждой составляющей интенсивной терапии и степени коррекции ВЧГ на фоне ее проведения, из всех 31 пострадавшего, включенных в исследование, выбрана группа без агрессивного хирургического вмешательства, а именно без декомпрессии - всего 16 пациентов, однородных по основным характеристикам.

Взаимосвязь ДЗНО-КТ и глубины седации по данным BIS-мониторинга в группе пациентов без декомпрессий за 24, 48 и 72 часа

Оценка глубины седации проводилась с помощью BIS мониторинга с момента начала седативной терапии. В исследуемой группе в 62% наблюдений проводилась двухкомпонентная анальгоседация сочетанием пропофола и фентанила, в четырех случаях наблюдения (25%) к терапии был добавлен дексдор (дексмедетомидин) для достижения необходимого уровня седации, в двух случаях (13%) проводилась однокомпонентная седативная терапия, пропофолом.

При сравнении групп пострадавших с хирургическим лечением (с

декомпрессией ДТЧ), и только с консервативной (терапевтическое лечение) интенсивной терапией нам не удалось установить устойчивой связи ни одного из производных BIS (среднее, медиана, максимальное, минимальное значения) с данными ДЗНО - КТ.

При оценке агрессивности седации, оцениваемой по концентрации седативных препаратов в пересчете на массу тела каждого пациента (мкг/кг/час также не удалось обнаружить корреляционной связи с исходным ДЗНО-КТ.

Мы предполагаем, что у всех пострадавших в остром периоде ЧМТ целенаправленно обеспечивался равный и достаточно глубокий уровень седации с целью уменьшения объемного кровотока, что соответствует использованию седации как одного из ключевых элементов ВЧД- ориентированной терапии. Для контроля глубины седации пострадавшим проводился BIS-мониторинг. В исследуемой группе пострадавших с ЧМТ BIS соответствовал значениям 31 [20, 45], дозе пропофола 3,1 мг/кг/ч и фентанила 1,2 мкг/кг/ч (средние значения).

Данные дозировки соответствуют рекомендуемым и не превышают максимально допустимые согласно аннотации препаратов и материалам статей, посвященных интенсивной терапии пациентов с ЧМТ [94, 96, 100, 101, 108].

Взаимосвязь ДЗНО и EtCO₂ в группе пациентов без декомпрессий за 24, 48 и 72 часа

При оценке взаимосвязи между EtCO₂ по данным капнографии и ДЗНО-КТ было установлено, что наиболее значимая связь указанных параметров устанавливается ко вторым суткам мониторинга и сохраняется на следующие сутки, то есть первые 24-48 часов наблюдения в ОРИТ. Мы регистрировали обратную корреляционную зависимость между ДЗНО-КТ и EtCO₂ (скорректированные значениями по данным напряжения кислорода в артериальной крови). Таким образом, низкие значения EtCO₂ соответствовали более высоким значениям ДЗНО-КТ и, соответственно, более высокому риску развития ВЧГ.

Наибольшая степень достоверности отмечается при рассмотрении таких производных ДЗНО, как ДЗНО_{ср}, ДЗНО_{мин}, ДЗНО_{макс}. Исходя из данных,

приведенных на графиках ниже, можно сделать вывод о наличии связи между увеличенным ДЗНО (до 7 мм и более) на момент поступления и и необходимостью в проведении умеренной гипервентиляции (pCO_2 34 [31; 36] мм рт.ст.) в структуре ВЧД-ориентированной терапии.

Для нейтрализации погрешностей в анализе $EtCO_2$ измерения капнографа были скорректированы на основании данных pCO_2 артериальной крови- таким образом была установлена дельта (разность между казателем $EtCO_2$ по капнографу и $paCO_2$ артериальной крови), которая в дальнейшем прибавлялась к значениям $EtCO_2$, позволяя получить данные, максимально приближенные к истинным показателям $paCO_2$ в крови. При дальнейшем статистическом анализе мы имели возможность экстраполировать значения $EtCO_2$ на истинное значени $paCO_2$ артериальной крови. При анализе мы использовали $EtCO_2$, как среднее значение, медиана, минимальное и максимальное значения за период времени 24, 48 и 72 часа. Из всех анализируемых показателей не было установлено связи только с максимальными значениями $EtCO_2$ - все остальные производные демонстрировали достаточно высокую степень корреляции.

При оценке достоверности обратной корреляции среднего $EtCO_2$ и ДЗНО_{ср} и ДЗНО_{мин} составил $p= 0.024$ и 0.026 соответственно. Как видно из приведенных графиков, наименьшим значениям $EtCO_2$ (корректированного с учетом данных pCO_2 артериальной крови) соответствовали более высокие значения ДЗНО-КТ, и, как следствие, наличие эпизодов повышения ВЧД или устойчивой ВЧГ у пациентов в остром периоде тяжелой ЧМТ. Аналогичные или близкие результаты были получены и при проведении анализа корреляционной зависимости с медианой и минимальными значениями $EtCO_2$. При этом в последнем случае отмечались наибольшие значения коэффициента истинной корреляции: $\rho = -0.72$ для ДЗНО_{ср}, $\rho = -0.75$ для ДЗНО_{макс}, $\rho = -0.7$ для ДЗНО_{мин} (Рисунок 41, 42, 43).

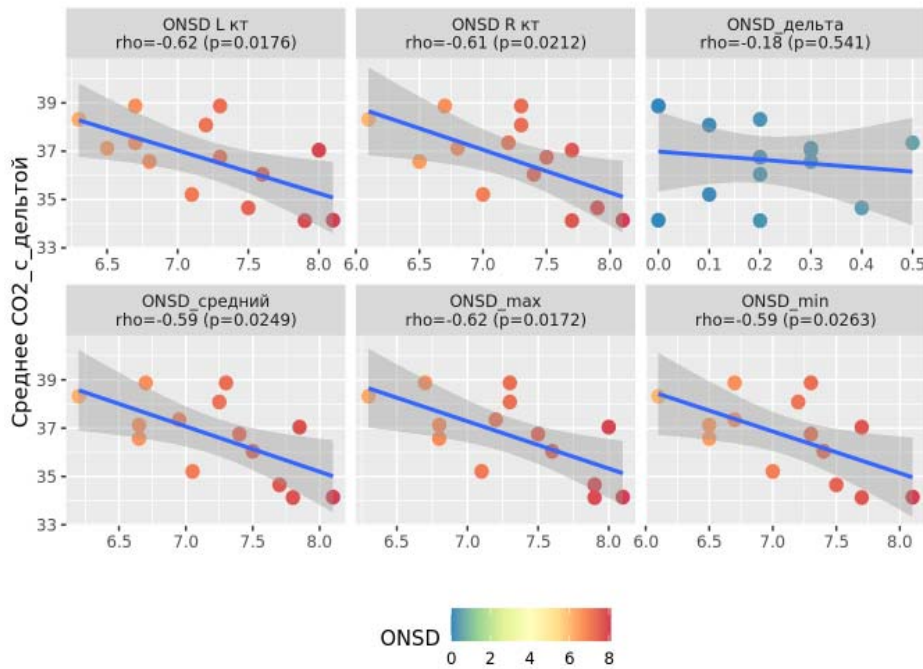


Рисунок 41 - Корреляционная зависимость производных ДЗНО и среднего значения EtCO₂ (с учетом дельты) в первые 48 часов: Средний EtCO₂ с дельтой - среднее значение CO₂ с учетом дельты; ONSD средний- ДЗНО средний (ДЗНО_{ср}); ONSD max- ДЗНО максимальный (ДЗНО_{макс}); ONSD min- ДЗНО минимальный (ДЗНО_{мин})

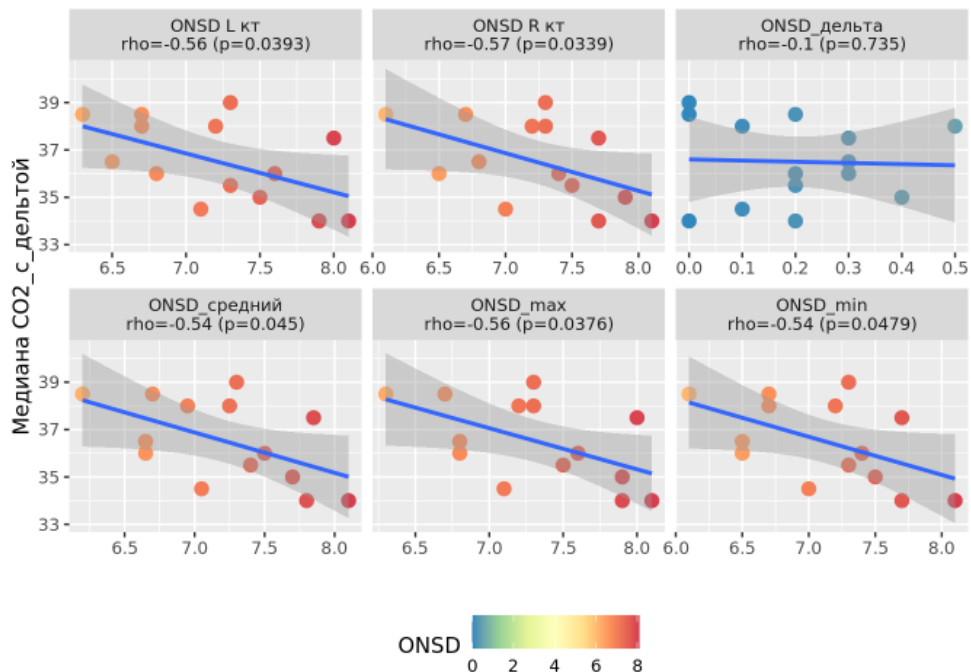


Рисунок 42- Корреляционная зависимость производных ДЗНО и медианы EtCO₂ (с учетом дельты) в первые 48 часов: Медиана EtCO₂ с дельтой - медиана CO₂ с учетом дельты; ONSD средний- ДЗНО средний (ДЗНО_{ср}); ONSD max- ДЗНО максимальный (ДЗНО_{макс}); ONSD min- ДЗНО минимальный (ДЗНО_{мин})

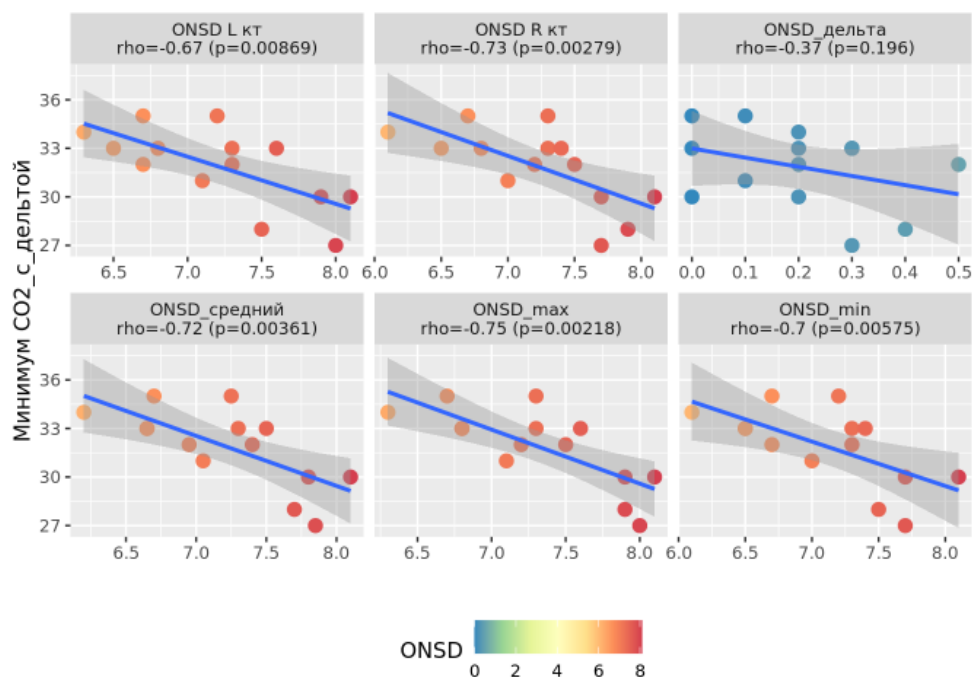


Рисунок 43- Корреляционная зависимость производных ДЗНО и минимальных значений EtCO₂ (с учетом дельты) в первые 48 часов: Минимальный EtCO₂ с дельтой –минимальное значение CO₂ с учетом дельты; ONSD средний- ДЗНО средний (ДЗНО_{ср}); ONSD max- ДЗНО максимальный (ДЗНО_{макс}); ONSD min- ДЗНО минимальный (ДЗНО_{мин})

Также, при оценке всего периода в 72 часа, то есть первых трех суток мониторинга показатели достоверности связи производных ДЗНО и EtCO₂ хоть и несколько снижаются, однако возможности прогноза на данный более длительный срок сохраняются. При этом наибольшие значения коэффициента истинной корреляции отмечаются для производных ДЗНО_{ср} ($\rho = -0.63$), ДЗНО_{макс} ($\rho = -0.56$) и ДЗНО_{мин} ($\rho = -0.62$) (Рисунок 44, 45, 46).

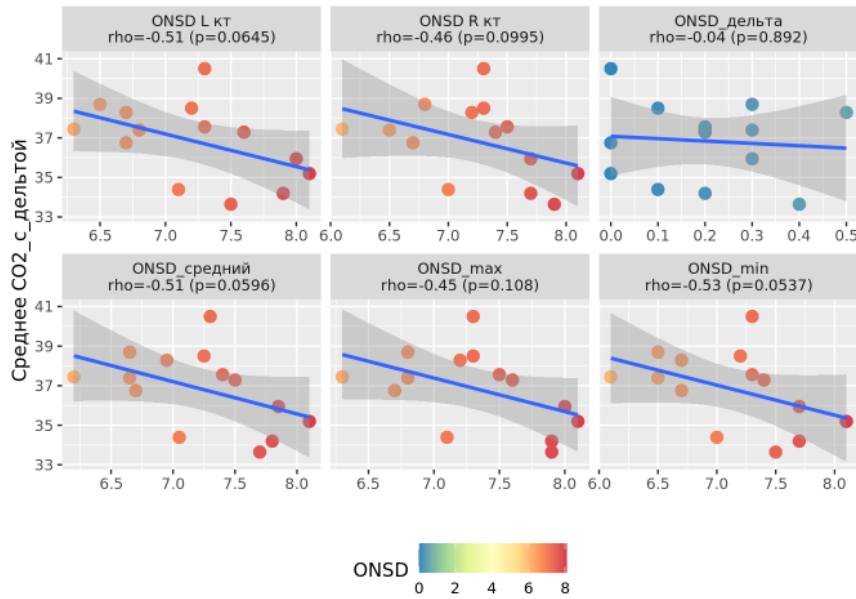


Рисунок 44 - Корреляционная зависимость производных ДЗНО и среднего значения EtCO₂ (с учетом дельты) в первые 72 часа: Средний EtCO₂ с дельтой - среднее значение CO₂ с учетом дельты; ONSD средний- ДЗНО средний (ДЗНО_{ср}); ONSD max- ДЗНО максимальный (ДЗНО_{макс}); ONSD min- ДЗНО минимальный (ДЗНО_{мин})

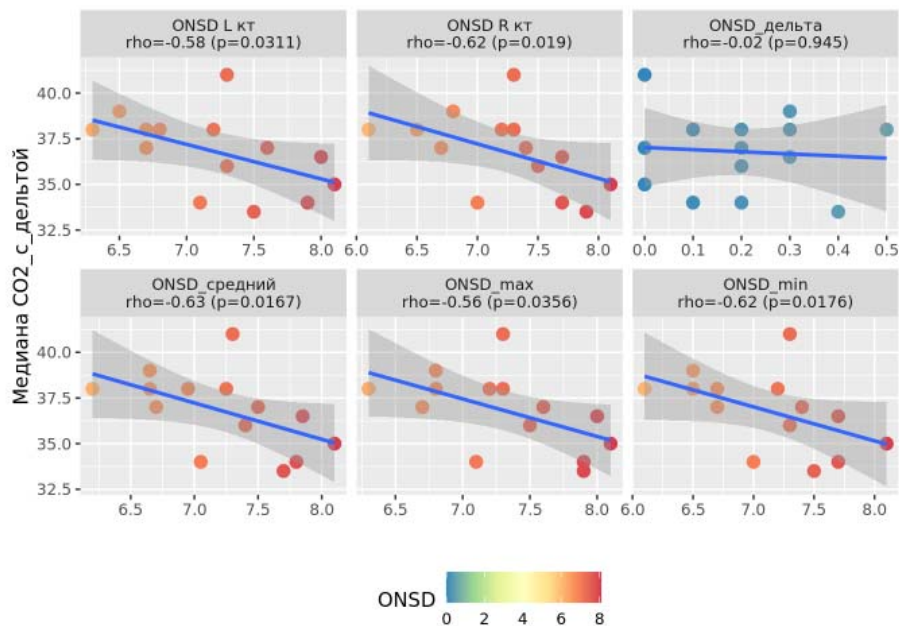


Рисунок 45- Корреляционная зависимость производных ДЗНО и медианы EtCO₂ (с учетом дельты) в первые 72 часа: Медиана EtCO₂ с дельтой - медиана CO₂ с учетом дельты; ONSD средний- ДЗНО средний (ДЗНО_{ср}); ONSD max- ДЗНО максимальный (ДЗНО_{макс}); ONSD min- ДЗНО минимальный (ДЗНО_{мин})

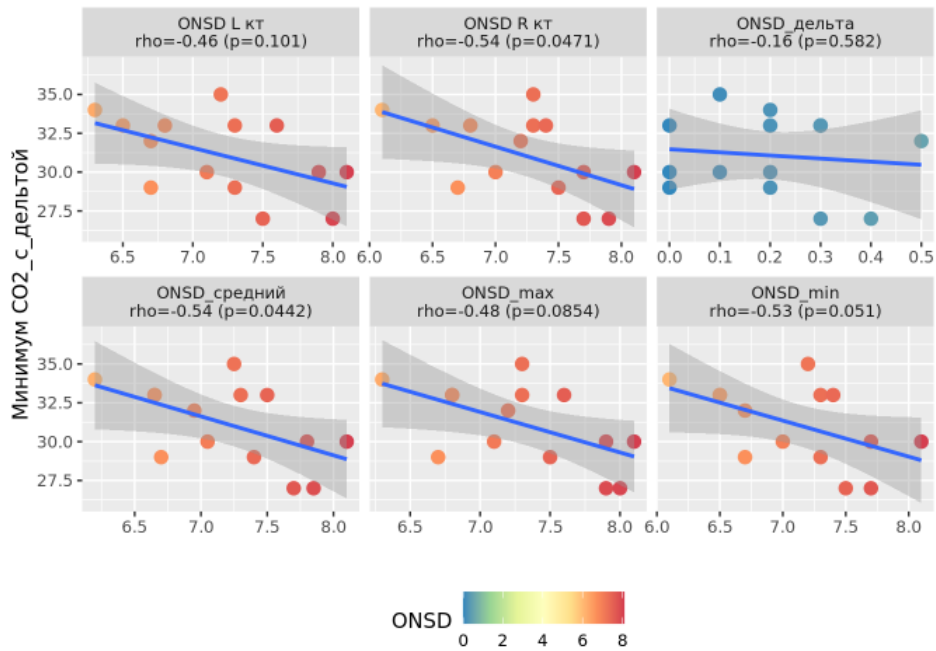


Рисунок 46 - Корреляционная зависимость производных ДЗНО и минимального значения EtCO₂ (с учетом дельты) в первые 72 часа: Минимальный EtCO₂ с дельтой - минимальное значение CO₂ с учетом дельты; ONSD средний - ДЗНО средний (ДЗНО_{ср}); ONSD max - ДЗНО максимальный (ДЗНО_{макс}); ONSD min - ДЗНО минимальный (ДЗНО_{мин})

Исходя из полученных данных, обратная связь между ДЗНО по данным входящей КТ и EtCO₂ достигает наибольшей достоверности ко вторым суткам и сохраняется при анализе периода до 72 часов, так как к этому времени удается подобрать оптимальные параметры вентиляции для поддержания устойчивых значений EtCO₂ в рамках нормовентиляции или умеренной гипервентиляции, если это требуется, учитывая развитие плохо корригируемой ВЧГ.

Взаимосвязь ДЗНО и проводимой гипертонической терапии в группе пациентов без декомпрессий за 24, 48 и 72 часа

В целях анализа наличия связи между применением гипертонических растворов в структуре ВЧД-ориентированной терапии и производными ДЗНО по КТ на момент поступления пациентов в ОРИТ, была проведена оценка корреляционной взаимосвязи данных параметров.

Учитывая доказанную возможность прогнозирования ВЧГ на основании ДЗНО-КТ, логично было предположить, что с наибольшей точностью из всех

методов ВЧД-ориентированной консервативной терапии с помощью ДЗНО возможно спрогнозировать применение растворов гипертонического натрия (NaCl 10%), как наиболее эффективного способа борьбы с устойчивой ВЧГ. Кроме того, нашей целью было рассмотреть, меняется ли достоверность прогноза на протяжении первых трех суток мониторинга.

Производился анализ как суммарного объема гипертонических растворов на пациента за 24, 48 и 72 часа, так и дозы препарата в пересчете на кг веса. В первые 24 часа удалось обнаружить достоверную прямо пропорциональную зависимость между ДЗНО-КТ и суммарным объемом гипертонического натрия на пациента за первые сутки наблюдения. Так для производных ДЗНО- ДЗНО_{ср}, ДЗНО_{макс} и ДЗНО_{мин} значение $p = 0,022$, $0,013$ и $0,019$ соответственно (Рисунок 47).

При анализе дозы гипертонического натрия в пересчете на кг веса пациента и производных ДЗНО-КТ также было доказано наличие связи с еще большей степенью достоверности: ДЗНО_{ср}, ДЗНО_{макс} и ДЗНО_{мин} значение $p = 0,0049$, $0,0029$ и $0,0042$ соответственно (Рисунок 48).

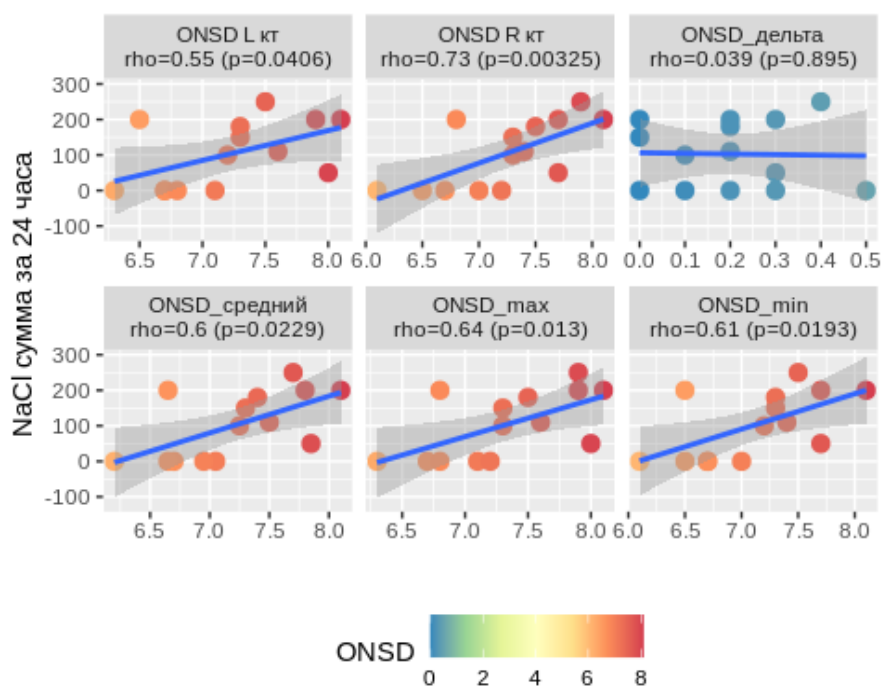


Рисунок 47 - Корреляционная зависимость производных ДЗНО и суммарного объема 10% NaCl на пациента в первые 24 часа: ONSD средний- ДЗНО средний (ДЗНО_{ср}); ONSD max- ДЗНО максимальный (ДЗНО_{макс}); ONSD min- ДЗНО минимальный (ДЗНО_{мин})

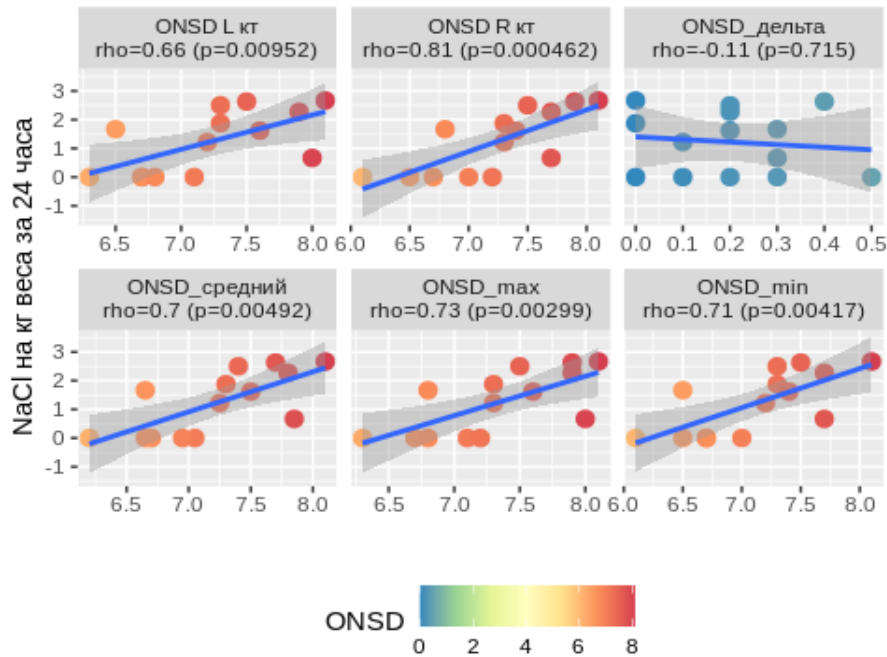


Рисунок 48- Корреляционная зависимость производных ДЗНО и дозы 10% NaCl на кг веса пациента в первые 24 часа: ONSD средний- ДЗНО средний (ДЗНОср); ONSD max- ДЗНО максимальный (ДЗНОмакс); ONSD min- ДЗНО минимальный (ДЗНОмин)

При расширении рамок прогнозирования применяемого объема гипертонических растворов в интенсивной терапии пациентов с ЧМТ до 48 и 72 часов наблюдения отмечается сохранение корреляционной зависимости между данным показателем и производными ДЗНО с высокой степенью достоверности, в том числе и к третьим суткам мониторинга. Так для корреляционной связи объема NaCl 10% за 48 часов и производных ДЗНО- ДЗНОср, ДЗНОмакс и ДЗНОмин значения $p = 0,0084$, $0,0094$ и $0,0055$ соответственно. Корреляционная связь дозы NaCl 10% на кг веса за 48 часов и производных ДЗНО также демонстрировала значения $p < 0,05$ (Рисунок 49, Рисунок 50).

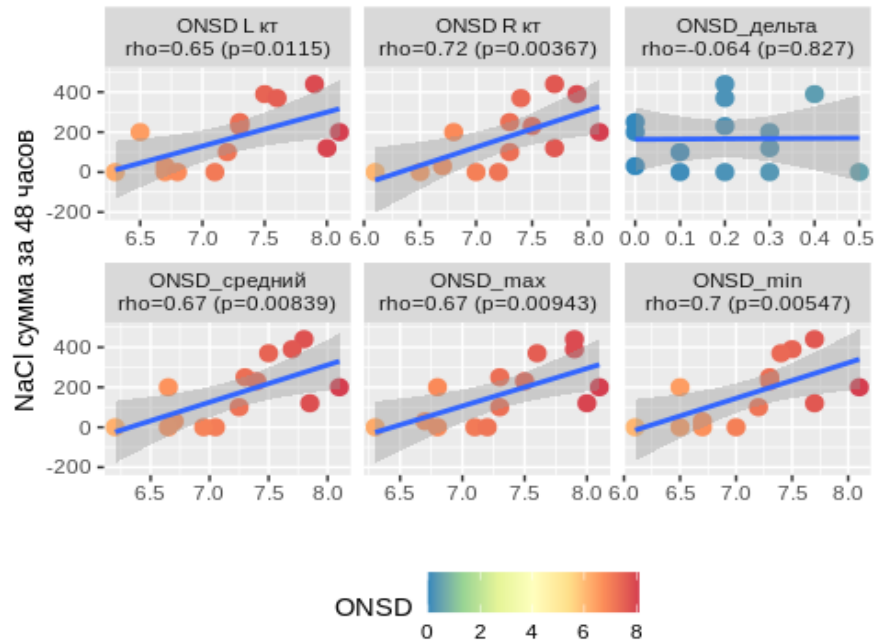


Рисунок 49- Корреляционная зависимость производных ДЗНО и суммарного объема 10% NaCl на пациента в первые 48 часов (ONSD средний- ДЗНО средний (ДЗНО_{ср}); ONSD max- ДЗНО максимальный (ДЗНО_{макс}); ONSD min- ДЗНО минимальный (ДЗНО_{мин}))

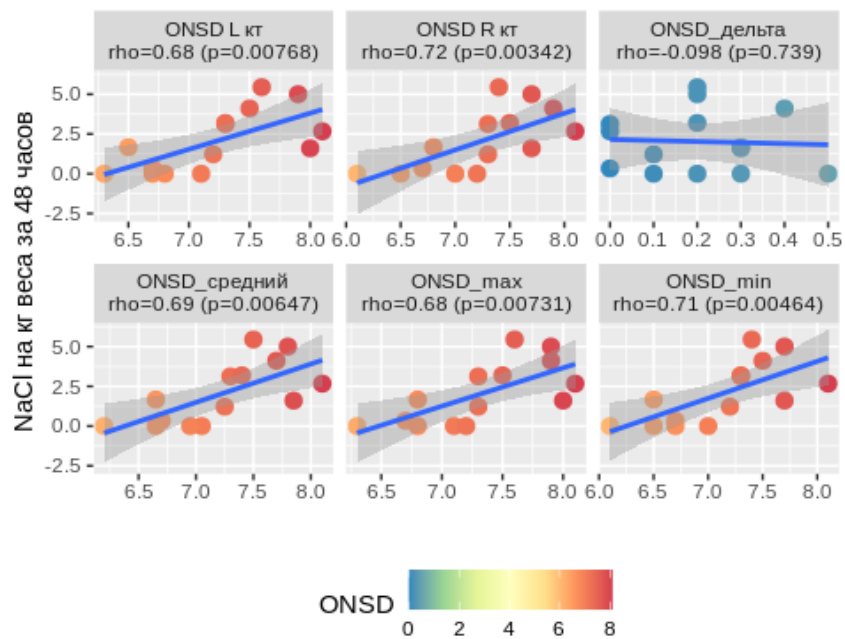


Рисунок 50- Корреляционная зависимость производных ДЗНО и дозы 10% NaCl на кг веса пациента в первые 48 часов (ONSD средний- ДЗНО средний (ДЗНО_{ср}); ONSD max- ДЗНО максимальный (ДЗНО_{макс}); ONSD min- ДЗНО минимальный (ДЗНО_{мин}))

При анализе производных ДЗНО-КТ и суммарного объема, а также дозы гиперосмолярных растворов за 72 часа также отмечается достоверная корреляция ($p < 0,05$). Так для корреляционной связи суммарного объема NaCl 10% за 72 часа

и производных ДЗНО- ДЗНОср, ДЗНОмакс и ДЗНОмин значения $p=0,0043$, $0,0060$ и $0,0029$ соответственно. При оценке зависимости дозы NaCl 10% на кг веса пациента за 72 часа и производных ДЗНО- ДЗНОср, ДЗНОмакс и ДЗНОмин значения p составили $0,0019$, $0,0033$ и $0,0013$ соответственно (Рисунок 51, 52).

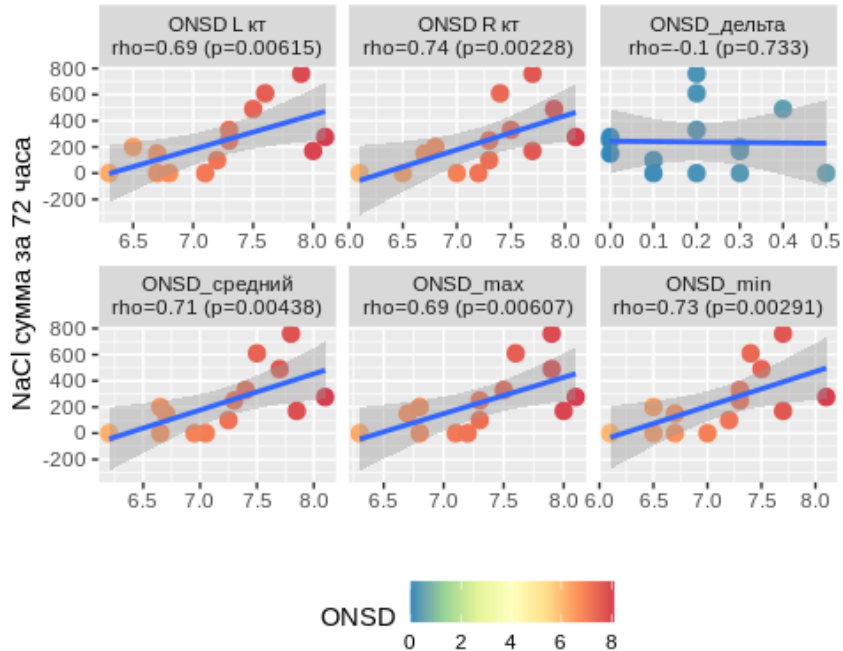


Рисунок 51 - Корреляционная зависимость производных ДЗНО и суммарного объема 10% NaCl на пациента в первые 72 часа (ОНСД средний- ДЗНО средний (ДЗНОср); ONSD max- ДЗНО максимальный (ДЗНОмакс); ONSD min- ДЗНО минимальный (ДЗНОмин))

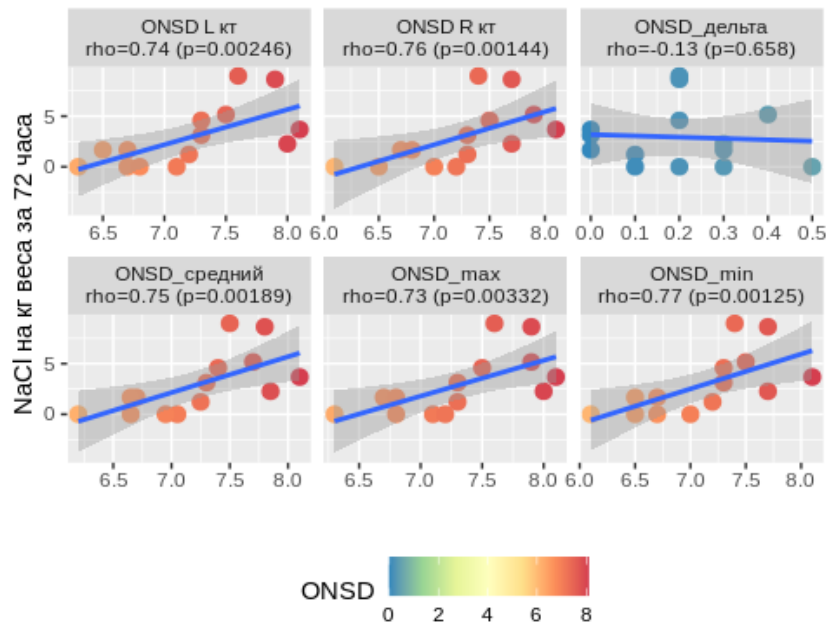


Рисунок 52- Корреляционная зависимость производных ДЗНО и дозы 10% NaCl на кг веса пациента в первые 72 часа: ONSD средний- ДЗНО средний (ДЗНОср); ONSD max- ДЗНО максимальный (ДЗНОмакс); ONSD min- ДЗНО минимальный (ДЗНОмин))

Таким образом можно сделать вывод, что на основании данных ДЗНО по входящей КТ возможно прогнозировать применение гиперосмолярных растворов в структуре интенсивной терапии в остром периоде ЧМТ. По нашему мнению, данные результаты объясняются тем, что параметр ДЗНО имеет высокую степень достоверности в прогнозировании ВЧД, а наиболее эффективным из всех консервативных способов лечения устойчивой ВЧД является применение противоотечной гиперосмолярной терапии.

3.2.4 Влияние декомпрессионной трепанации черепа на динамику ДЗНО

В условиях наличия инвазивного ВЧД можно в режиме реального времени оценить влияние всего комплекса терапевтических методов коррекции ВЧД и, при их неэффективности, своевременно обратиться к хирургическим методам коррекции, таким как установка наружного вентрикулярного дренажа (НВД) и выполнение декомпрессионной трепанации черепа (ДТЧ).

С физиологической точки зрения, основная цель декомпрессионной трепанации черепа – прерывание патофизиологического каскада реакций доктрины Монро-Келли. Трепанационный дефект с широким вскрытием твердой мозговой оболочки (ТМО) обеспечивает контроль ВЧД, оптимизацию церебрального перфузионного давления и мозгового кровотока (МК), таким образом, предотвращая вторичное повреждение головного мозга [86, 99, 125].

Для проведения анализа влияния широкой декомпрессионной трепанации черепа на изменения ДЗНО из представленной группы пациентов проспективного исследования (31 пациент) было первично отобрано 15 пострадавших с широкой ДТЧ. Затем было исключено еще семь пациентов, которым оперативное вмешательство производилось по месту первичной госпитализации.

Оставшимся восьми пострадавшим ДТЧ была выполнена в НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко, при этом у всех пациентов были доступны для анализа результаты КТ до декомпрессии и после нее, что позволяло сопоставить данные ДЗНО до проведения оперативного вмешательства и сразу после него.

Таким образом, в анализируемую группу вошли 8 пациентов (3 женщины и 5 мужчин), сопоставимых друг с другом по большинству критериев (Таблица 37). Средний возраст в указанной группе составил 30.5 [26.3, 53], ШКГ на момент поступления- 7.00 [6.3, 8.0] баллов, FOUR 3.00 [2.7, 4.0] балла.

Всем пациентам проводился инвазивный мониторинг ВЧД и ВЧД-ориентированная терапия (глубокая седация, нормовентиляция, коррекция гипертермии (инвазивная гипотермия не применялась), а также инфузия гипертонических растворов при эпизодах ВЧГ. Наружное вентрикулярное дренирование не проводилось ввиду выраженного отека мозга и компрессии желудочковой системы. Декомпрессивная трепанация в исследуемой группе была выполнена у 4 пострадавших на 0-1 сутки от момента травмы и у оставшихся 4 (50%) на 2-3 сутки после ЧМТ.

Таблица 37- Общая характеристика группы пациентов

| Переменная | Уровень | Значение |
|---|--------------------------------------|----------------------|
| Всего пациентов | | 8 |
| Пол (%) | Женский | 3 (37.5) |
| | Мужской | 5 (62.5) |
| Возраст (median [IQR]) | | 30.50 [26.25, 53.00] |
| Патология (%) | ЧМТ | 8 (100.0) |
| Вид вмешательства (%) | Широкая декомпрессивная краниэктомия | 8 (100.0) |
| Учреждение (%) | НМИЦ нейрохирургии | 8 (100.0) |
| НВД (%) | Нет | 8 (100.0) |
| Удаление гематомы (%) | Да | 7 (87.5) |
| | Нет | 1 (12.5) |
| ШКГ на момент поступления (median [IQR]) | | 7.00 [6.25, 8.00] |
| Four на момент поступления (median [IQR]) | | 3.00 [2.75, 4.00] |
| Сутки выполнения ДТЧ после травмы (%) | 0 | 3 (37.5) |
| | 1 | 1 (12.5) |
| | 2 | 1 (12.5) |
| | 3 | 3 (37.5) |
| ВЧГ за первые 24 часа после ДТЧ (%) | Да | 2 (25) |
| | Нет | 6 (75) |

Оценка полученных данных с помощью теста Манна-Уитни позволила установить достоверные различия при сравнении параметра ДЗНО до ДТЧ и после ДТЧ.

Для стандартизации показателей измерения ДЗНО с правой и левой стороны было введено и проанализировано производное ДЗНО в виде среднего значения (ДЗНО_{ср}), минимального и максимального значений ДЗНО (ДЗНО_{макс}, ДЗНО_{мин}). Среднее значение ДЗНО_{ср} до декомпрессии составило 7.4 мм, после ДТЧ - 6.7 мм ($p = 0,022$). Медиана ДЗНО_{ср} 7.2 мм [7.0, 7.6] и 6.7 мм [6.5, 7.1] соответственно (Таблица 38, Рисунок 53).

Таблица 38 - ДЗНО_{ср} и его производные: до и после ДТЧ

| Период | Переменная | n | Среднее значение | Медиана | q1 | q3 | мин | макс |
|--------|--------------------|---|------------------|---------|-----|-----|-----|------|
| До | ДЗНО _{ср} | 8 | 7.4 | 7.2 | 7.0 | 7.6 | 6.8 | 8.3 |
| После | ДЗНО _{ср} | 8 | 6.7 | 6.8 | 6.5 | 7.1 | 5.5 | 7.5 |

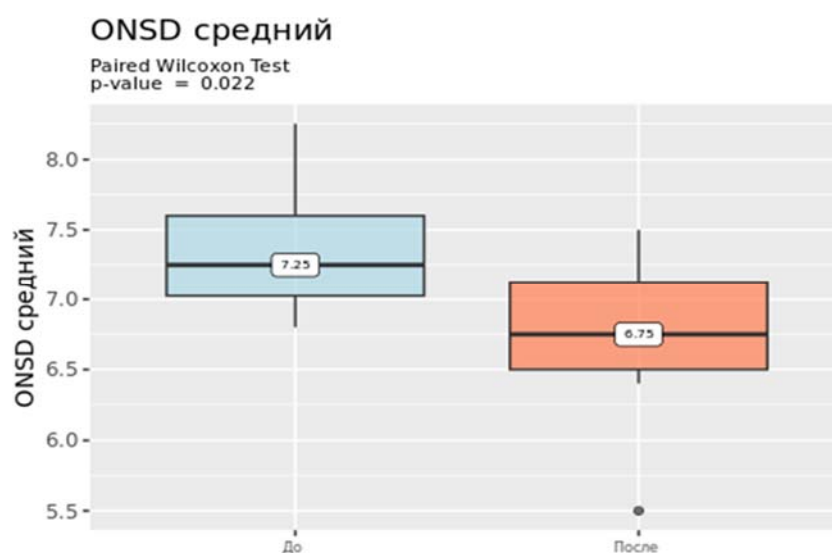


Рисунок 53- ДЗНО_{ср}: до и после ДТЧ (ONSD- ДЗНО)

Также достоверные отличия зарегистрированы при сравнении максимальных (ДЗНО_{макс}) и минимальных значений ДЗНО (ДЗНО_{мин}) в указанной группе пострадавших до и после проведения широкой ДТЧ. В динамике после

оперативного вмешательства отмечалось снижение ДЗНОмакс (по среднему значению) с 7.5 мм до 6.9 мм, а также снижение ДЗНОмин (среднее значение) с 7.20 мм до 6.5 мм ($p=0.022$ в обоих случаях).

Значимое отличие сохранялось также при сравнении медиан указанных параметров ДЗНО: медиана ДЗНОмакс до ДТЧ 7.5 мм [7.2, 7.7], после ДТЧ - 7.1 мм [6.6, 7.4], а также медиана ДЗНОмин до ДТЧ 7.0 мм [6.9, 7.5], после ДТЧ – 6.4 мм [6.3, 7.0] (Таблицы 39, 40, Рисунок 54, 55).

Таблица 39- ДЗНОмакс и его производные: до и после ДТЧ

| Период | Переменная | n | Среднее значение | Медиана | q1 | q3 | мин | макс |
|--------|------------|---|------------------|---------|-----|-----|-----|------|
| До | ДЗНОмакс | 8 | 7.5 | 7.5 | 7.2 | 7.7 | 6.8 | 8.6 |
| После | ДЗНОмакс | 8 | 6.9 | 7.1 | 6.6 | 7.4 | 5.6 | 7.6 |

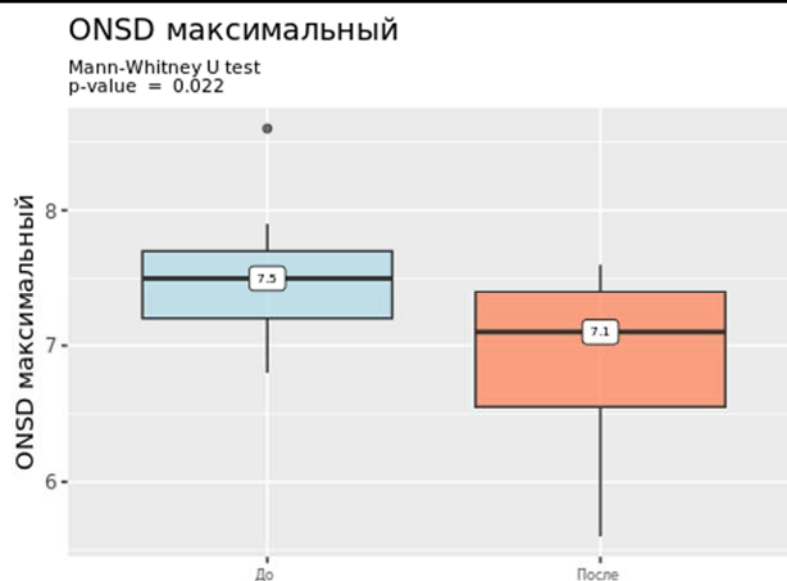


Рисунок 54- ДЗНОмакс: до и после ДТЧ (ONSD- ДЗНО)

Таблица 40 - ДЗНОмин и его производные: до и после ДТЧ

| Период | Переменная | n | Среднее значение | Медиана | q1 | q3 | мин | макс |
|--------|------------|---|------------------|---------|-----|-----|-----|------|
| До | ДЗНОмин | 8 | 7.2 | 7.0 | 6.9 | 7.5 | 6.8 | 7.9 |
| После | ДЗНОмин | 8 | 6.5 | 6.4 | 6.3 | 7.0 | 5.4 | 7.4 |

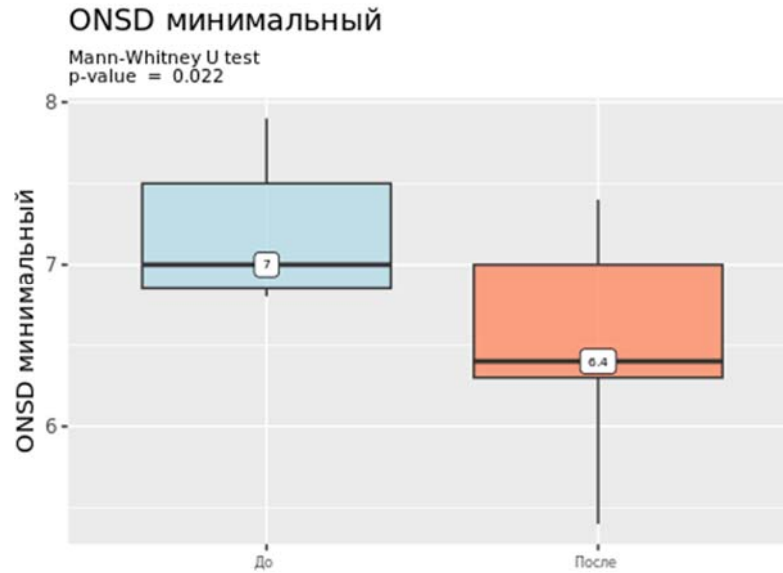


Рисунок 55- ДЗНОмин: до и после ДТЧ (ONSD- ДЗНО)

Данные значимые изменения мы видим и при анализе снимков КТ, с проведенным на них измерением ДЗНО, до и после ДТЧ (Рисунок 56, 57). Представленные снимки КТ принадлежат пациентке с остороразвившейся во время транспортировки из первичного стационара в НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко посттравматической гематомой справа, при этом значения ДЗНО составили 8,6 мм справа и 7,9 мм на момент госпитализации в НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко. После экстренно выполненной широкой ДТЧ отмечается двустороннее снижение ДЗНО до 6,4 мм и 7,1 мм соответственно.

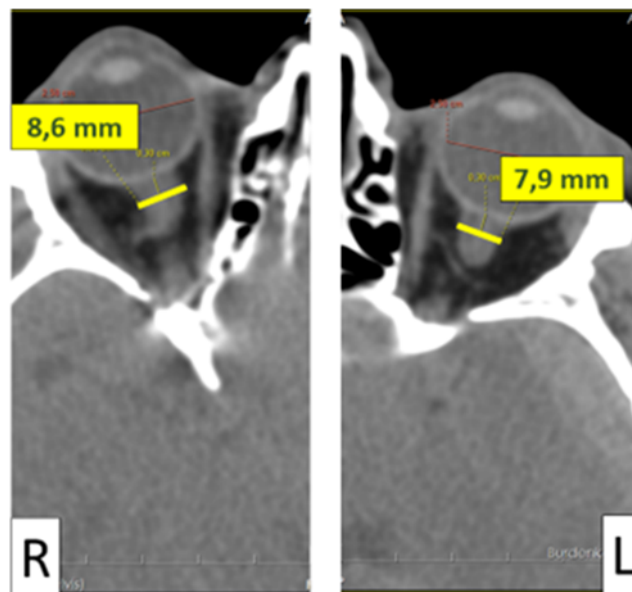


Рисунок 56- ДЗНО справа и слева до ДТЧ

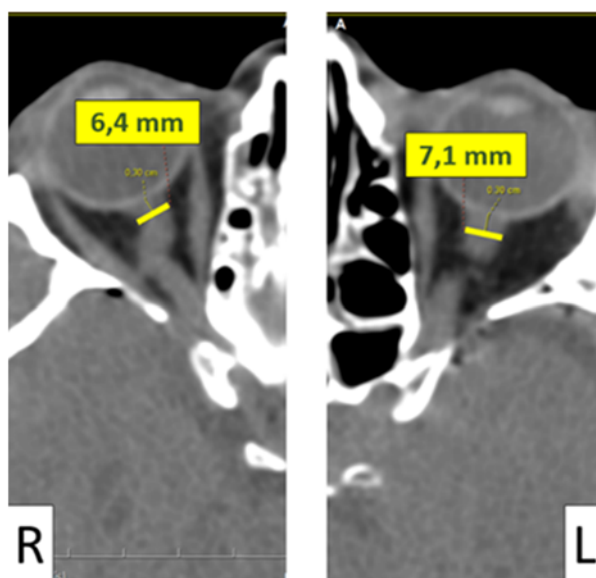


Рисунок 57- ДЗНО справа и слева после ДТЧ (справа)

Таким образом, можно сделать вывод о том, что при разрешении устойчивой ВЧГ путем проведения широкой ДТЧ можно наблюдать достоверное уменьшение всех исследуемых производных ДЗНО, что в свою очередь еще раз подтверждает наличие взаимосвязи между ДЗНО и изменениями ВЧД.

Сравнение динамики изменений ДЗНО у пострадавших с ЧМТ декомпримированных в первичном и специализированном стационаре

На втором этапе исследования пациенты с ДТЧ были разделены на следующие группы: в первую группу были включены 8 пациентов (3 женщины и 5 мужчин) с широкой ДТЧ, выполненной в НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко в первые 3 суток с момента травмы, во вторую группу были включены 7 пациентов (2 женщины и 5 мужчин), декомпримированных по месту первичного стационарирования.

Средний возраст в первой группе составил 30 лет [26.3, 53.0], во второй группе 41 год [17.0, 64.0]. Всем пациентам после госпитализации в НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко проводился инвазивный мониторинг ВЧД и ВЧД-ориентированная терапия в соответствии с международными и Российскими рекомендациями.

Было произведено сравнение производных ДЗНО (ДЗНО_{ср}, ДЗНО_{макс} и ДЗНО_{мин}) в двух вышеописанных группах пациентов по данным КТ после декомпрессионной трепанации черепа.

Таблица 41 - Описательная характеристика пациентов, включенных в исследование

| | | |
|--|--|----------------------|
| Всего пациентов | | 15 |
| Пол (%) | Женский | 5 (37.5) |
| | Мужской | 10 (62.5) |
| Возраст (медиана [IQR]) | | 29.50 [24.25, 53.00] |
| Повреждение зрительного нерва (%) | Нет | 15 (100.0) |
| Неврит зрительного нерва (%) | Нет | 15 (100.0) |
| Патология (%) | ЧМТ | 15 (100.0) |
| Вид вмешательства (%) | Широкая декомпрессивная краниозэктомия | 8 (100.0) |
| Учреждение (%) | НМИЦ нейрохирургии | 8 (53.0) |
| | Другое | 7 (47.0) |
| НВД (%) | Нет | 15 (100.0) |
| Удаление гематомы (%) | Да | 9 (60.0) |
| | Нет | 6 (40.0) |
| ШКГ на момент поступления (медиана [IQR]) | | 7.00 [6.25, 8.00] |
| Four на момент поступления (медиана [IQR]) | | 3.00 [2.75, 4.00] |
| Сутки выполнения ДТЧ после травмы (%) | 0 сутки | 7 (47.0) |
| | 1 сутки | 3 (20.0) |
| | 2 сутки | 2 (13.0) |
| | 3 сутки | 3 (20.0) |
| ВЧГ за первые 24 часа мониторинга (%) | Да | 4 (27.0) |
| | Нет | 11 (73.0) |

Все КТ-исследования выполнялись в ОРИТ с помощью аппарата CereTom (Neurologica) Анализ ДЗНО-КТ проводился врачами-реаниматологами (под контролем специалистов отделения лучевой диагностики, а именно старшего научного сотрудника, к.м.н. Туркина Александра Миновича) по описанной ранее методике [14, 16, 19].

Для повышения точности исследования и наилучшей визуализации комплекса зрительного нерва с оболочками все исследования проводились с минимальной толщиной среза в 1.25 мм. Просмотр снимков осуществлялся в программе ClearCanvas в режиме Abdomen/Pelvis, позволяющем с наибольшей четкостью визуализировать мягкотканые структуры и их границы [19, 145]. Измерение ДЗНО проводилось на расстоянии 3 мм от заднего полюса глазного яблока как перпендикуляр к продольной оси зрительного нерва. Регистрация и сбор данных осуществлялись в программе RedCap, с последующей обработкой в R-project [146].

При сравнении указанных групп с помощью теста Манна-Уитни были выявлены достоверные различия в производных ДЗНО: ДЗНОмакс, ДЗНОмин и ДЗНОср после ДТЧ были значительно выше у пострадавших декомпримированных по месту первичного стационарирования ($p=0,004$, $p=0,015$, $p=0,006$ соответственно). При этом максимальные значения ДЗНО в этой группе составляли 8.4 мм, в то время как в группе декомпримированных в НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко значения ДЗНОмакс соответствовало 6,9 мм. Достоверные различия были получены и в значениях ДЗНОср: 8,0 мм и 6,5 мм, соответственно (Таблица 42, 43, 44; Рисунок 58, 59, 60).

Таблица 42- ДЗНОмакс после ДТЧ, выполненной в НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко и по месту первичной госпитализации

| Учреждение | Переменная | n | Среднее значение | Медиана | q1 | q3 | мин | макс |
|--------------------|------------|---|------------------|---------|-----|-----|-----|------|
| Другое | ДЗНОмакс | 7 | 8,4 | 8,5 | 7,9 | 8,7 | 7,5 | 9,4 |
| НМИЦ нейрохирургии | ДЗНОмакс | 8 | 6,9 | 7,1 | 6,6 | 7,4 | 5,6 | 7,6 |

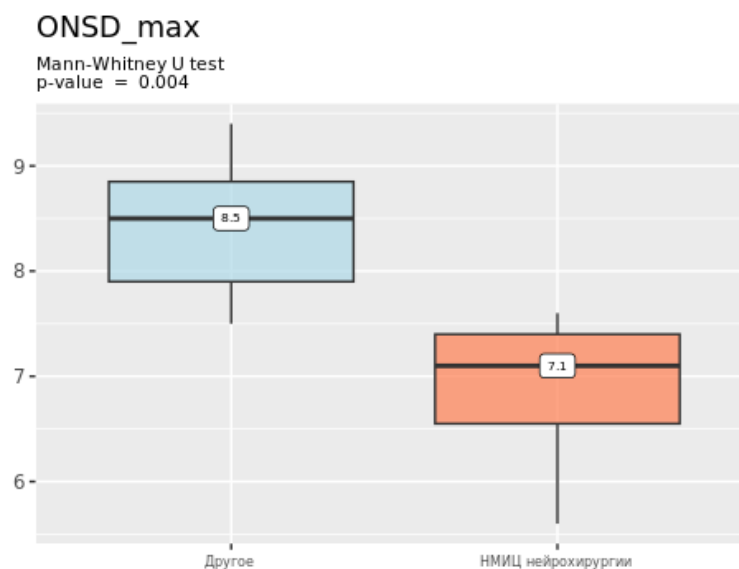


Рисунок 58 - ДЗНОмакс после ДТЧ, выполненной в НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко и по месту первичной госпитализации

Таблица 43- ДЗНОмин после ДТЧ, выполненной в НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко и по месту первичной госпитализации

| Учреждение | Переменная | n | Среднее значение | Медиана | q1 | q3 | мин | макс |
|--------------------|------------|---|------------------|---------|-----|----|-----|------|
| Другое | ДЗНОмин | 7 | 7.7 | 7.9 | 7.2 | 8 | 6.7 | 8.7 |
| НМИЦ нейрохирургии | ДЗНОмин | 8 | 6.5 | 6.4 | 6.3 | 7 | 5.4 | 7.4 |

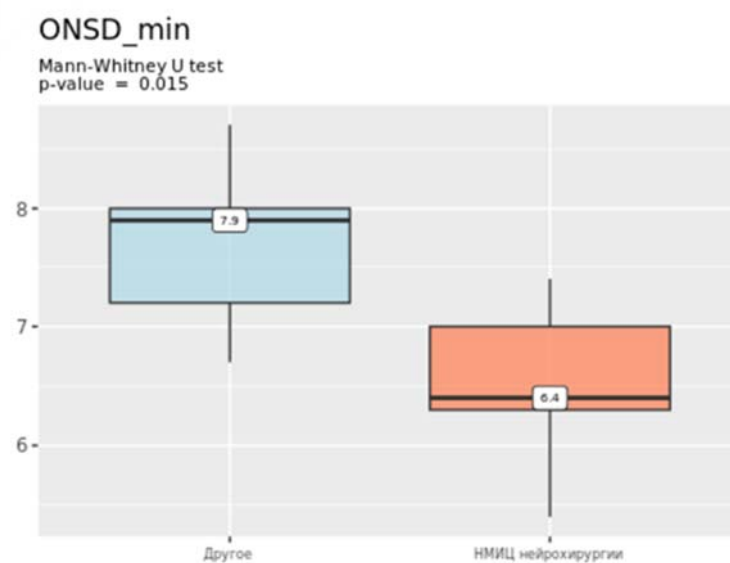


Рисунок 59 - ДЗНОмин после ДТЧ, выполненной в НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко и по месту первичной госпитализации

Таблица 44- ДЗНОср после ДТЧ, выполненной в НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко и по месту первичной госпитализации

| Учреждение | Переменная | n | Среднее значение | Медиана | q1 | q3 | мин | макс |
|--------------------|------------|---|------------------|---------|-----|------|-----|------|
| Другое | ДЗНОср | 7 | 7.871 | 8.00 | 7.5 | 8.35 | 6.7 | 8.7 |
| НМИЦ нейрохирургии | ДЗНОср | 8 | 6.625 | 6.55 | 6.3 | 7.17 | 5.4 | 7.4 |

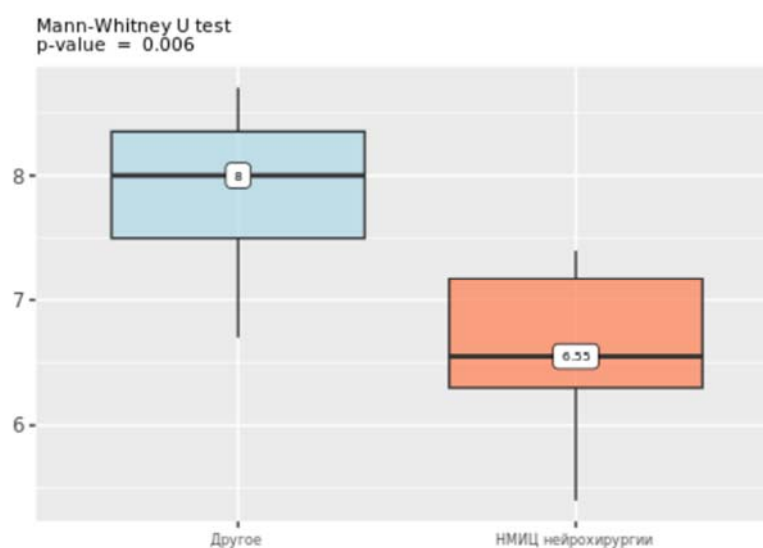


Рисунок 60- ДЗНОср после ДТЧ, выполненной в НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко и по месту первичной госпитализации

Таким образом, мы предполагаем, что ввиду отсутствия в первичном стационаре инвазивного мониторинга и непрерывного контроля ВЧД, пациенты, перенесшие декомпрессию, были подвержены длительному влиянию некупируемой ВЧГ, что в конечном итоге выразилось в клиническом ухудшении состояния и заставило прибегнуть к срочному хирургическому вмешательству. Отсутствие же значительного уменьшения параметра ДЗНО у данной группы пациентов после ДТЧ, по нашему мнению, может объясняться перерастяжением оболочек зрительного нерва на фоне продолжительного воздействия высокого ВЧД как в период до – так после декомпрессии, ввиду отсутствия возможности проведения ВЧД-ориентированной терапии.

3.2.5 Оценка исходов лечения и ДЗНО-КТ

В нашем исследовании было отмечено три временные точки для оценки исходов лечения пациентов: на момент перевода из ОРИТ в клиническое отделение, на момент выписки пациента из стационара, а также на 28 сутки наблюдения. В ходе сбора данных было установлено, что для 11 из 31 пострадавшего дата выписки из стационара и из ОРИТ совпадают, так как перевод пациентов на дальнейшее лечение в реабилитационные центры осуществлялся непосредственно из отделения реанимации. У 7 пациентов не было возможности произвести достоверную оценку состояния на 28 сутки ввиду меньшего количества койко-дней, проведенных в НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко.

Для более детальной оценки пациентов использовались три шкалы: шкала исходов Глазго (ШИГ), шкала Рэнкин и индекс Карновского- представлены в материалах и методах. Корреляционный анализ проводился также с применением таких производных ДЗНО, как среднее значение ДЗНО (ДЗНО_{ср}), максимальное значение ДЗНО (ДЗНО_{макс}) и минимальное значение ДЗНО (ДЗНО_{мин}).

При анализе общей группы пациентов (31 пострадавший), а также при разделении на группы с ДТЧ (15 пациентов) и без декомпрессии (16 пациентов) не удалось установить достоверной корреляционной связи производных ДЗНО с ШИГ ($p > 0,05$) (Рисунок 61, 62).

Аналогичные результаты получены при оценке по шкале Рэнкин.

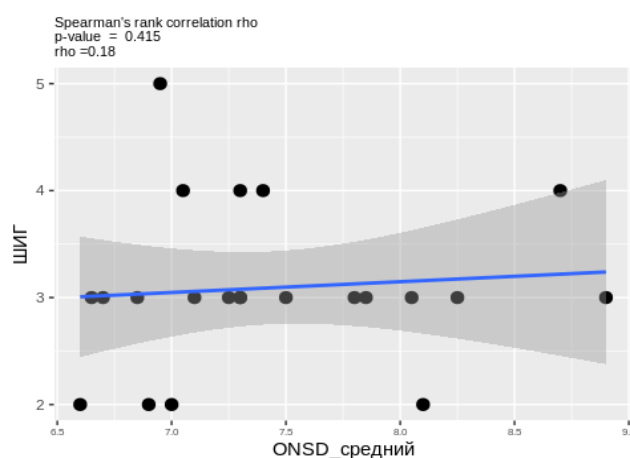


Рисунок 61- Корреляционная зависимость ШИГ на 28 сутки наблюдения и ДЗНО_{ср} ONSD средний – ДЗНО средний; ШИГ- шкала исходов Глазго

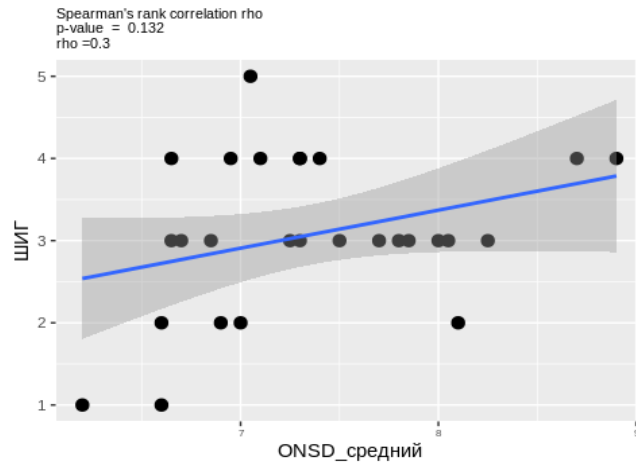


Рисунок 62- Корреляционная зависимость ШИГ на момент выписки из стационара и ДЗНОср ONSD средний – ДЗНО средний; ШИГ- шкала исходов Глазго

Оценка на основании индекса Карновского позволила более детально проанализировать исходы пациентов, благодаря большему числу градаций в структуре шкалы, что позволяло учитывать даже небольшие изменения в состоянии пациентов. Однако достоверной корреляции производных ДЗНО с индексом Карновского также получено не было ни в одной из трех указанных точек наблюдения ($p > 0,05$) (Рисунок 63, 64).

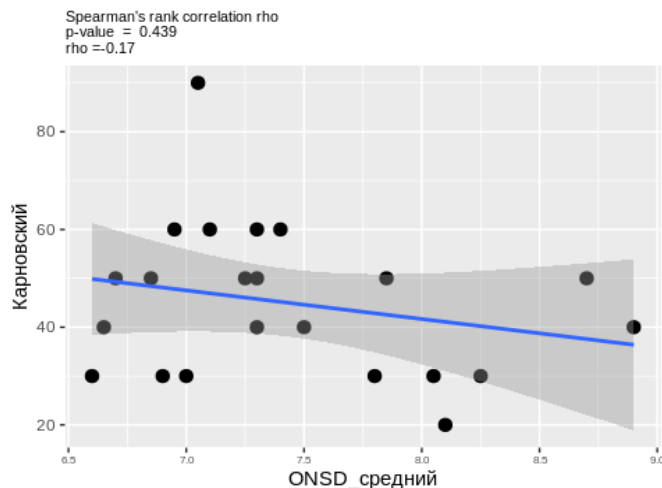
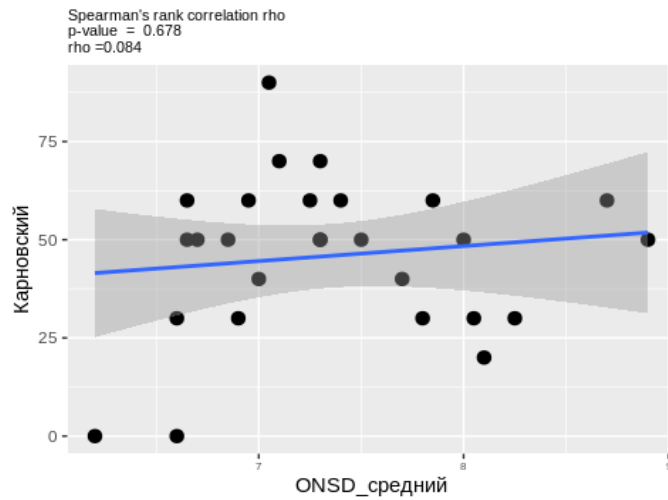


Рисунок 63- Корреляционная зависимость индекса Карновского на 28 сутки наблюдения и ДЗНОср (ОНSD средний – ДЗНО средний; Карновский- индекс Карновского)



Глава 4 Обсуждение результатов ретроспективного и проспективного исследований

4.1 Сопоставление результатов ретроспективного и проспективного исследований

Результаты, полученные в ходе представленного ретроспективного и проспективного исследования, позволили ответить на основные задачи нашей работы. Таким образом, по данным ретроспективного исследования удалось установить наличие достоверной связи между производными ДЗНО-КТ и ВЧД более 20 мм рт.ст на момент установки датчика ВЧД, а также развитием ВЧГ за первые 72 часа наблюдения у пациентов с тяжелой ЧМТ. Наибольшую чувствительность и специфичность (82% и 80% соответственно) демонстрировало пороговое значение производного ДЗНОср для диагностики ВЧГ-1, составившее 7,8 мм. Для прогнозирования внутричерепной гипертензии в первые 72 часа (ВЧД более 20 мм рт.ст. за 72 часа наблюдения) лучше себя зарекомендовал параметр ДЗНОмакс с пороговым значением 7,1 мм (чувствительность и специфичность 85% и 66% соответственно).

Описанные выше результаты позволили нам предположить возможность расчета четких пороговых значений параметра ДЗНО-КТ для дальнейшего его включения в протокол принятия решения о начале инвазивного мониторинга- с данной целью был проведено подробное проспективное исследование, с учетом возможного прогнозирования производных ВЧД (ВЧДср и ВЧДмакс) за периоды наблюдения в 24, 48 и 72 часа.

Исходя из анализа результатов проспективного исследования в первую очередь было установлено, что наибольшей чувствительностью и специфичностью (84,6% и 60% соответственно) для диагностики ВЧД-1 более 15 мм рт.ст. обладает пороговое значение ДЗНОср= 6,7 мм. При диагностике ВЧД-1 более 20 мм рт. ст. наилучшие значения чувствительности и специфичности продемонстрировали производные ДЗНОср= 7,3 и ДЗНОмакс= 7,4 мм (83,3% и 91,7%; 100% и 91,7%

соответственно).

Вторым этапом удалось подтвердить и дополнить данные ретроспективной части о высокой степени прогностических возможностей ДЗНО-КТ на период первых 72 часов наблюдения. Так пороговое значение $ДЗНО_{ср} = 6.6$ мм для прогноза эпизодов повышения ВЧД более 15 мм рт.ст ($ВЧД_{макс}$ более 15 мм рт.ст.), свидетельствующих о тенденции к развитию ВЧГ, сохраняло крайне высокие значения чувствительности и специфичности на всех временных отрезках: за 24 часа - 93,8% и 100%, за 48 и 72 часа- 88,2% и 100% соответственно. В то же время для прогноза устойчивой ВЧГ, сохраняющейся на фоне проводимой ВЧД-ориентированной терапии ($ВЧД_{ср}$ более 20 мм рт.ст.) путем ROC-анализа были установлены пороговые значения $ДЗНО_{ср} = 7,7$ мм и $ДЗНО_{макс} = 7,9$ мм с крайне высокими значениями чувствительности и специфичности за все время наблюдения: за 24 и 48 часов - 100% и 93,7%, и за 72 часа в целом - 100% и 88,2% соответственно для обоих показателей.

Таким образом мы можем рассматривать $ДЗНО_{ср} > 6,6$ мм как предиктор тенденции к развитию ВЧГ, а $ДЗНО_{ср} > 7,7$ мм (или $ДЗНО_{макс} > 7,9$ мм) как предиктор рефрактерной ВЧГ.

Учитывая новейшие данные мировой литературы о возможно более высокой точности параметра индекса ДЗНО (отношение диаметра зрительного нерва с оболочками к поперечному диаметру глазного яблока) нами также был произведен анализ данного показателя. Относительно диагностики ВЧД-1 более 20 мм рт.ст. производные индекса ДЗНО показали результаты, сопоставимые с диагностическими возможностями ДЗНО и даже чуть ниже. К примеру, пороговое значение индекса $ДЗНО_{макс} = 0.31$ демонстрировало чувствительность 66.7% и специфичность 91.7% (площадь под кривой 0.78).

Прогностические же возможности производных индекса ДЗНО оправдали ожидания и продемонстрировали максимальные значения чувствительности и специфичности. Так достоверность прогноза $ВЧД_{макс} > 15$ мм рт.ст. за первые 24 часа при использовании пороговых значений индекса $ДЗНО_{ср} = 0,27$ и индекса $ДЗНО_{макс} = 0,28$ составила 100% (чувствительность 100% и специфичность 100%).

Крайне высокая степень достоверности прогноза сохранялась до 3-х суток наблюдения (чувствительность 94% и 88% соответственно, специфичность 100% в обоих случаях). В качестве предикторов развития рефрактерной ВЧГ в первые 24 часа наблюдения могут быть рассмотрены индекс $\text{ДЗНО}_{\text{ср}} > 0,31$ и индекс $\text{ДЗНО}_{\text{макс}} > 0,32$ (чувствительность 100% в обоих случаях, специфичность 75% и 88% соответственно), причем за период наблюдения в 72 часа значения чувствительности остаются на уровне 100% для обоих показателей, а значения специфичности равны 71% и 82% соответственно.

Таким образом мы можем рассматривать индекс $\text{ДЗНО}_{\text{ср}} > 0,27$ (или индекс $\text{ДЗНО}_{\text{макс}} > 0,28$) как предиктор тенденции к развитию ВЧГ, а индекс $\text{ДЗНО}_{\text{ср}} > 0,31$ (или $\text{ДЗНО}_{\text{макс}} > 0,32$) как предиктор рефрактерной ВЧГ.

При анализе взаимосвязи между проводимой консервативной ВЧД-ориентированной терапией и параметром ДЗНО по КТ была установлена обратная корреляционная связь между ДЗНО по данным входящей КТ и EtCO_2 , которая достигала наибольшей достоверности ко вторым суткам и сохранялась до 3-х суток наблюдения ($p < 0,05$). Мы предполагаем, что данные результаты объясняются тем, что именно ко вторым суткам в случае сохраняющейся ВЧГ прибегают к умеренной и выраженной гипервентиляции. Кроме того, устойчивая прямая корреляционная зависимость была зарегистрирована между ДЗНО-КТ и объемом и дозой (на кг массы тела пациента) применяемых гиперосмолярных растворов за первые 3 суток наблюдения ($p < 0,05$).

Таким образом, можно утверждать, что на основании данных ДЗНО-КТ возможно прогнозировать применение умеренной гипервентиляции и гиперосмолярных растворов в структуре интенсивной терапии в остром периоде ЧМТ. По нашему мнению, данные результаты объясняются тем, что параметр ДЗНО имеет высокую степень достоверности в прогнозировании ВЧГ, а одними из наиболее эффективных консервативных способов лечения устойчивой ВЧГ являются гипервентиляция и применение противоотечной гиперосмолярной терапии.

Помимо связи параметра ДЗНО-КТ с консервативной терапией, впервые

было зафиксировано и подтверждено влияние хирургических методов коррекции ВЧГ на динамику ДЗНО. В ходе сравнительного анализа значений ДЗНО у пациентов до и после ДТЧ удалось достоверно установить, что при разрешении устойчивой ВЧГ путем проведения широкой ДТЧ наблюдалось значительное уменьшение всех исследуемых производных ДЗНО, что в свою очередь еще раз подтверждает наличие взаимосвязи между ДЗНО и изменениями ВЧД.

Кроме того, проведенный анализ ДЗНО в группе пациентов с ДТЧ, выполненной по месту первичной госпитализации, показал значимые отличия при сравнении с ДЗНО после ДТЧ в группе пациентов, декомпримированных в НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко. Данные результаты, по нашему мнению, могут объясняться перерастяжением оболочек зрительного нерва на фоне продолжительного воздействия высокого ВЧД как в период до – так после декомпрессии, ввиду отсутствия в первичном стационаре инвазивного мониторинга и непрерывного контроля ВЧД, а также невозможности проведения ВЧД-ориентированной терапии. На основании двух вышеперечисленных утверждений можно сделать вывод, что значительное уменьшение ДЗНО на фоне выполненной ДТЧ может служить маркером своевременности проведения операции и ее эффективности.

К сожалению, в ходе обработки данных было установлено, что применение параметра ДЗНО-КТ для прогнозирования исходов лечения пациентов в остром периоде ЧМТ не информативно. По нашему мнению, данный результат может быть связан с различными индивидуальными сроками и темпами восстановления и реабилитации пострадавших с ЧМТ, а также трудностями в сборе данных катамнеза после выписки пациентов из стационара.

4.2 Клинические наблюдения

Клиническое наблюдение 1

Пациентка Д., 18 лет, переведена в ОРИТ НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко на 4-е сутки после травмы, механизм травмы- падение с велосипеда. При поступлении в первичный стационар неврологический статус соответствовал коме 1 (7 баллов по ШКГ). Диагноз при госпитализации: ЧМТ, эпидуральная гематома правой височной области, перелом передней стенки верхнечелюстной пазухи справа, ушиб правого легкого, тупая травма живота, гемоаспирация, гипоксия.

На момент перевода в НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко неврологический статус без динамики, кома 1. При оценке вне медикаментозной седации: пациентка лежит с закрытыми глазами, на болевые раздражители дифференцированные реакции во всех конечностях, реакция мимической мускулатуры, поворот головы в сторону. Анизокория OD> OS. Фотореакция справа отсутствует, слева сохранена. Вызывается окулоцефалический рефлекс. Менингеальных знаков нет. Кашлевой рефлекс получен при санации трахеобронхиального дерева.

По данным КТ головного мозга визуализируется эпидуральная гематома в правой височной области, отмечается отек головного мозга, борозды сглажены, базальные цистерны прослеживаются, не деформированы, боковые желудочки несколько сужены, перелом чешуи правой височной кости с переходом на основание (Рисунок 65). При измерении ДЗНО-КТ зарегистрированы значения 6,5 мм справа и 6,2 мм слева (Рисунок 66). Таким образом, производные равнялись- ДЗНО_{ср}= 6,4 мм, ДЗНО_{макс} 6,5 мм, ДЗНО_{мин} 6,2 мм. На основании полученных значений изолировано от оценки тяжести состояния в целом можно сделать вывод о низкой вероятности развития ВЧГ.

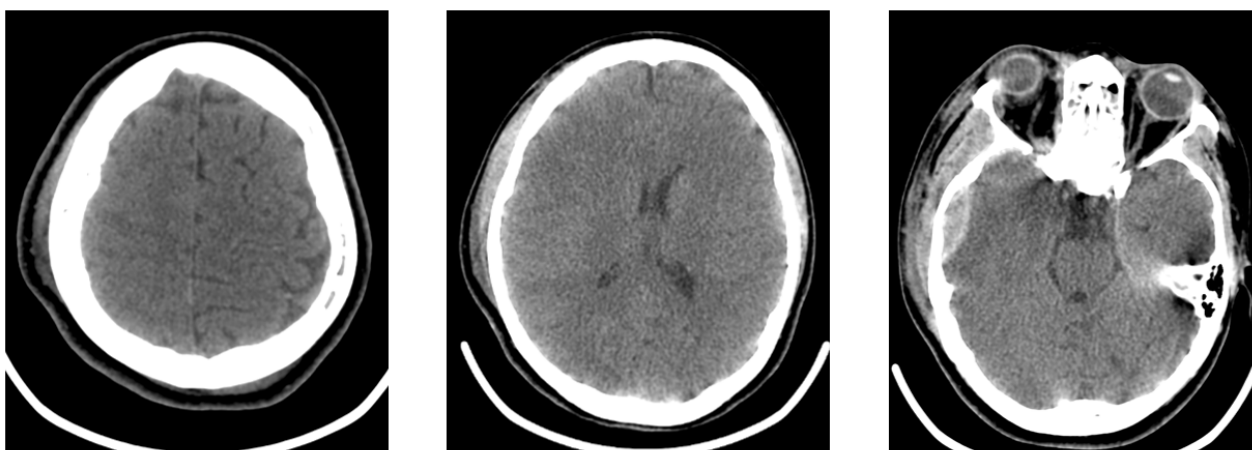


Рисунок 65 - КТ головного мозга на момент поступления в ОРИТ



Рисунок 66 – ДЗНО-КТ на момент поступления

Соматически: кожные покровы несколько бледные, сухие и теплые, отмечаются многочисленные ушибы и ссадины, преимущественно правой половины тела. Проводится искусственная вентиляция легких (ИВЛ) в режиме SIMV через трахеостомическую трубку. Гемодинамика стабильна без вазопрессорной поддержки. Живот несколько вздут, не напряжен, мягкий. Перистальтика выслушивается, проводится кормление через назогастральный зонд, питание усваивает. Мочеиспускание по катетеру.

Лабораторно по данным общего анализа крови: гемоглобин 10.2 г/дл, гематокрит 34%. По данным биохимического анализа крови: тенденция к гипернатриемии на фоне применения гиперосмолярных растворов - Na 152

ммоль/л, к 3.4 ммоль/л, креатинин 64 мкмоль/л, билирубин 11.2 мкмоль/л.

Проводится нормовентиляция под контролем газов артериальной крови: $p\text{CO}_2$ 36-37 мм рт.ст., $p\text{O}_2$ 116-130 мм рт.ст. (FiO_2 30%).

Учитывая данные КТ, острый период тяжелой ЧМТ, а также коматозное состояние пациентки и невозможность динамической оценки неврологического статуса было принято решение о проведении инвазивного мониторинга ВЧД. В течение нескольких часов после постановки паренхиматозного датчика ВЧД отмечается подъем давления до 40-45 мм рт.ст. без реакции на углубление седации и болюсы гиперосмолярных растворов. Пациентке экстренно выполнена повторная КТ – отмечается формирование внутримозговой гематомы «в ходу» в правой лобной области (Рисунок 67). При этом отмечается нарастание отека мозгового вещества: базальные цистерны компримированы с обеих сторон, борозды и извилины диффузно сглажены, зарегистрировано латеральное смещение срединных структур до 3-4 мм. На этом фоне также отмечено расширение ДЗНО до 6.9 мм с обеих сторон (Рисунок 68). При совместном обсуждении с лечащими нейрохирургами принято решение о проведении экстренного оперативного вмешательства - выполнения декомпрессионной трепанации черепа.



Рисунок 67- Формирование гематомы по данным КТ

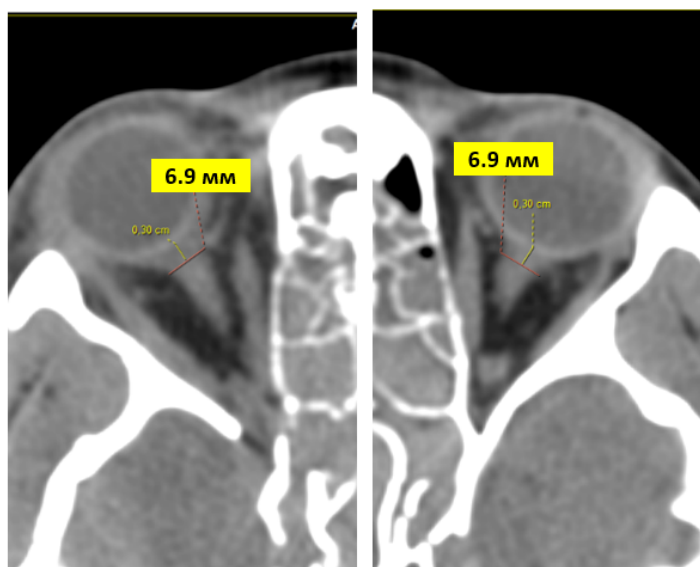


Рисунок 68 - ДЗНО на момент верификации гематомы

На КТ, выполненной сразу при поступлении из операционной, отмечается положительная динамика в виде уменьшения компрессии базальных цистерн и регресса дислокации (Рисунок 69). ВЧД = 17-19 мм рт.ст. на момент поступления в ОРИТ. Необходимо также подчеркнуть значительное изменение параметров ДЗНО на фоне разрешения ВЧГ: ДЗНО справа 5.6 мм, ДЗНО слева 5.4 мм (ДЗНО_{ср} = 5.5 мм рт.ст., ДЗНО_{макс} 5.6 мм, ДЗНО 5.4 мм) – полученные значения оказались даже ниже, чем на момент госпитализации в НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко до формирования гематомы (Рисунок 70, 71).

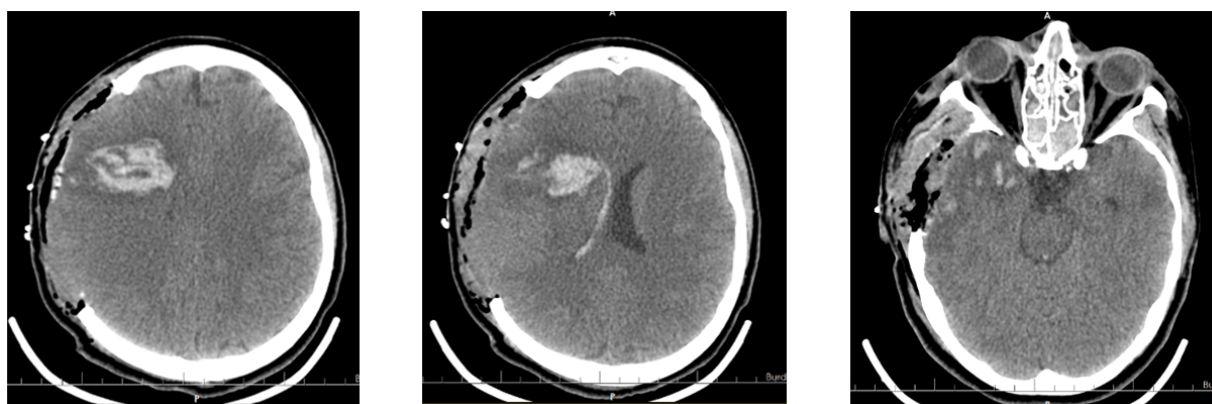


Рисунок 69 - КТ после декомпрессионной трепанации черепа справа

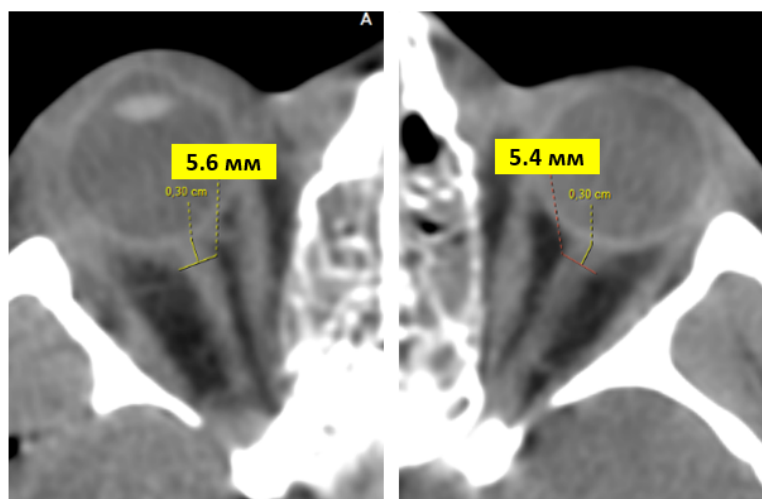


Рисунок 70- ДЗНО после декомпрессионной трепанации черепа (справа)

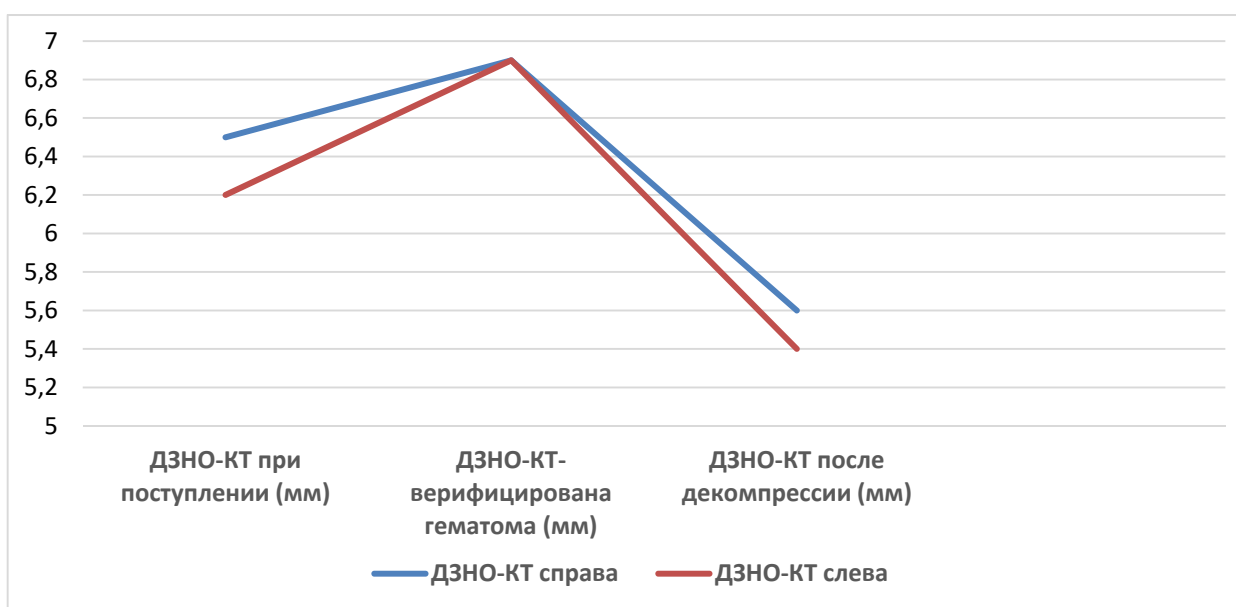


Рисунок 71- Динамика ДЗНО до и после декомпрессионной трепанации черепа

За время нейромониторинга в первые трое суток после ДТЧ отмечалась тенденция к повышению ВЧД, что возможно объясняется невозможностью эвакуации основной части внутримозговой гематомы (ввиду ее глубинного расположения и пропитывания паренхимы правой лобной области), а также нарастающим перифокальным отеком. В динамике отмечается стабилизация состояния к четвертым суткам после ДТЧ, всего мониторинг ВЧД осуществлялся семь суток, проводилась ВЧД-ориентированная терапия: комбинированная анальгоседация (пропофол 3-4 мг/кг/ч + фентанил 1.6-2 мкг/кг/ч под контролем

BIS-мониторинга), нормовентиляция, контроль системного АД (вазопрессорная поддержка норадреналином под контролем инвазивного АД), болюсы гиперосмолярных растворов при устойчивом повышении ВЧД.

В отсроченном периоде (на 8-14 сутки) наблюдалось развитие инфекционных осложнений, проводились курсы этиотропной антибактериальной терапии.

Пребывание в ОРИТ составило 53 дня, длительность госпитализации- 67 суток. Состояние пациентка при выписке оценивалось по шкале исходов Глазго в 3 балла, по шкале Ренкин в 3 балла, индекс Карновского 50.

На момент выписки из стационара неврологический статус: пациентка лежит на спине с открытыми глазами, спонтанная двигательная активность сохранена. Переводит и фиксирует взор, открывает глаза, выполняет простые инструкции, отвечает на простые вопросы. Небольшая анизокория ($D>S$), фотореакция сохранена. Движения сохранены во всех конечностях. Деканюлирована, дыхание самостоятельное через естественные дыхательные пути, аускультативно проводится во все отделы легких- сатурация 96% вне дополнительной кислородной поддержки.

Гемодинамика стабильная, АД=95/65 мм рт. ст., ЧСС=110 уд в мин. Сохраняются псевдобульбарные нарушения, которые в динамике медленно регрессируют- продолжено энтеральное питание через назо-гастральный зонд, при этом докармливается с ложки, усваивает в полном объеме.

По данным катамнеза через 8 месяцев: после прохождения нескольких курсов реабилитации отмечается значительная положительная динамика - полностью регрессировала неврологическая симптоматика, пациентка вернулась к обычной жизни, закончила специализированное медицинское училище.

Таким образом, применение ДЗНО в прогнозировании внутричерепной гипертензии оправдано и подтверждается клиническими примерами, а наиболее высокая чувствительность в отношении резких изменений ВЧД наблюдается в острейшем периоде тяжелой черепно-мозговой травмы

Клиническое наблюдение 2

Пациент М, 47 лет, поступил в НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко областной ЦРБ на вторые сутки после ЧМТ. Механизм травмы- ДТП, водитель квадроцикла. На момент госпитализации в неврологический статус соответствует коме 1 (7 баллов по ШКГ). Основной диагноз: закрытая черепно-мозговая травма, субдуральная гематома слева, закрытый перелом височной кости справа, травматический шок.

При поступлении в НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко детальная оценка неврологического статуса затруднена в связи с проведением медикаментозной седации пропофолом (RASS – 4): на проприоцептивный и ноцицептивный раздражители реакция отсутствует. Зрачки узкие, равные, фотореакция сохранена. Роговичный рефлекс не вызывается, кашлевой рефлекс получен при санации трахеи. Спонтанные движения в конечностях отсутствуют. Менингеальные симптомы отрицательные.

На СКТ головного мозга: признаки субдуральной и внутримозговой гематомы слева, травматический САК, перелом основания черепа, диффузный отек головного мозга - борозды и извилины сглажены, односторонняя компрессия базальных цистерн, смещения срединных структур не наблюдается (Рисунок 72).

При анализе ДЗНО на момент поступления отмечается расширение до 7.0 мм справа и 7.5 мм слева (ДЗНОср 7.3 мм, ДЗНОмакс 7.5 мм, ДЗНОмин 7.0 мм), что соответствует высокой степени риска развития ВЧГ в посттравматическом периоде (Рисунок 73).



Рисунок 72- КТ на момент поступления в ОРИТ НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко



Рисунок 73- ДЗНО на момент поступления в ОРИТ

Проводится ИВЛ через оротрахеальную интубационную трубку в режиме SIMV-PC: PC 14, f 16, FiO₂ 40%. РЕЕР 6 мм. вд. ст., сатурация 97%.

Гемодинамика с тенденцией к артериальной гипотензии, при поступлении АД=100-90/60-50 мм рт.ст., ЧСС60-95 в мин. С целью поддержания церебральной перфузии начата инфузия норадреналина в дозировке 0,3 мкг/кг/мин, на этом фоне достигнуты значения АД=130-140/90-80 мм рт.ст. Живот выражено вздут, реакция на пальпацию не отмечается, перистальтика выслушивается слабо, признаки гастростаза - желудочный зонд установлен на сброс. Мочеиспускание по уретральному катетеру.

По данным общего анализа крови компенсирован: гемоглобин 12.7 г/дл, гематокрит 40%. По данным биохимического анализа: отмечается гипернатриемия

до 156 ммоль/л на фоне применения гиперосмолярных растворов с целью противоотечной терапии, калий 4,2 ммоль/л, креатинин 139 мкмоль/л, билирубин 21,7 мкмоль/л. Лейкоциты $22,1 \cdot 10^9$ /л, СРБ 38 мг/л, прокальцитонин менее 0,05 нг/мл. Учитывая также признаки отоликвореи, проводилась эмпирическая антибактериальная терапия амоксиклавом. Учитывая тяжесть состояния пациента, невозможность динамической оценки неврологического статуса и КТ картину, выполнена установка датчика ВЧД.

При постановке паренхиматозного датчика зарегистрировано ВЧД 19-20 мм рт.ст. При последующем мониторинге отмечается снижение ВЧД вплоть до отрицательных значений (до – 8 мм рт.ст.). При осмотре ЛОР-специалистами верифицированы повторяющиеся эпизоды отоликвореи, нельзя также исключить скрытую ликворею. По этой причине антибактериальная была скорректирована, начата терапия состава меронем + линезолид (с учетом повышенных значений креатинина на момент поступления).

Длительность мониторинга ВЧД составила 8 дней, за все время наблюдения эпизодов устойчивого повышения ВЧД более 20 мм рт.ст. не наблюдалось (на третьи сутки однократно кратковременное повышение до 26 мм рт.ст. возможно совпало с прекращением ликвореи).

Пребывание в ОРИТ составило 15 койко-дней. На 29 сутки с момента травмы пациент переведен для дальнейшего лечения в реабилитационный центр. На момент перевода состояние соответствовало 4 баллом по ШИГ, 3 баллам по шкале Ренкин, индекс Карновского равнялся 50. При осмотре: пациент стоит самостоятельно с минимальной поддержкой, движения сохранены во всех конечностях вступает в контакт, выполняет инструкции. Ригидность затылочных мышц не отмечается, произведена деканюляция. По данным катамнеза дальнейшее лечение проводилось в реабилитационном стационаре с положительной динамикой.

Учитывая данные приведенного клинического примера, при оценке ДЗНО необходимо учитывать наличие ликвореи, на фоне которой могут регистрироваться отрицательные значения ВЧД – таким образом тяжесть травматического повреждения может не соответствовать регистрируемым значениями ВЧД.

Заключение

В лечении пациентов в остром периоде тяжелой ЧМТ ведущую роль играет контроль внутричерепного давления и предотвращение развития синдрома внутричерепной гипертензии, являющейся жизнеугрожающим осложнением ЧМТ, ведущим к дислокации и вклинению структур ствола головного мозга.

Инвазивные методики мониторинга ВЧД позволяют в режиме реального времени распознать развитие внутричерепной гипертензии, оценить эффективность методов ВЧД-ориентированной терапии, а также своевременно обратиться к хирургическим методам коррекции ВЧГ, таким как наружное вентрикулярное дренирование и декомпрессивная трепанации черепа. Однако, как любая инвазивная манипуляция, имплантация датчика ВЧД сопряжена с риском развития осложнений, в том числе геморрагических и инфекционных, кроме того данный высокотехнологичный способ непрерывной регистрации ВЧД является дорогостоящим и требует соответствующего обеспечения: закупки дополнительного оборудования и расходных материалов. Также открытым остается вопрос формулировки показаний к началу инвазивного мониторинга, в том числе у группы пациентов с тяжелой ЧМТ. На сегодняшний день, исходя из материалов отечественных и международных рекомендаций, при принятии решения о начале мониторинга необходимо опираться на неврологический статус-уровень сознания по ШКГ, возраст пациента, а также наличие патологических изменений на КТ головного мозга (гематома, компрессия базальных цистерн, дислокация срединных структур). Таким образом, разработка дополнительных критериев в качестве показаний для имплантации датчика ВЧД остается актуальным вопросом.

Учитывая все вышеописанные сложности, сопряженные с проведением инвазивного мониторинга, внедрение методов неинвазивной диагностики и прогнозирования ВЧГ может помочь в решении целого ряда проблем [40, 41, 58, 99]. В нашей работе был осуществлен подробный анализ такого неинвазивного

параметра, как диаметр зрительного нерва по данным компьютерной томографии.

Актуальность определения данного показателя в нейрореанимационной и нейрохирургической практике обусловлена в первую очередь доступностью данных для анализа, так как всем пациентам с тяжелой ЧМТ при переводе в стационар рутинно выполняется КТ головного мозга с целью верификации интракраниальной ситуации. Таким образом, при корректном выполнении КТ (укладка с помощью лазерной разметки, отсутствие артефактов и т.д.) у клинициста появляется возможность измерить и оценить ДЗНО в минимально короткие сроки и не прибегая к дополнительному оборудованию. В отличие от УЗИ-диагностики ДЗНО [7, 9], определение параметра по данным КТ не является оператор-ассоциированным, а наличие подтвержденной методики измерения ДЗНО делает его доступным не только для специалистов лучевой диагностики, но и для дежурных врачей в экстренной ситуации [3, 4, 5, 42, 43].

Необходимо также отметить наличие преимуществ, которыми обладает показатель ДЗНО-КТ при сравнении с другими рентгенологическими маркерами отека мозга, такими как компрессия базальных цистерн и смещение срединных структур- так при диагностике ВЧГ на момент имплантации датчика ВЧД с помощью производных ДЗНО был определен $p < 0,01$, в то время как для вышеперечисленных показателей был зафиксировано значение $p = 0,05$ или $p > 0,05$. Из особенностей методики необходимо отметить проведение исследования с минимально возможным шагом срезов (менее 1, 25 мм). Для просмотра снимков необходимо выбирать мягкотканый режим и 4-х кратное увеличение с целью наилучшей визуализации комплекса ДЗНО. Из всех срезов, регистрирующих ДЗНО с четко очерченными границами, рекомендовано ориентироваться на наибольшие полученные значения ДЗНО. С целью унификации билатерального показателя ДЗНО и адаптации его к применению в клинической практике нами, в ходе работы, были введены производные ДЗНО (среднее, минимальное и максимальное значения).

Проведенное нами на первом этапе ретроспективное исследование доказало возможность диагностики и прогнозирования ВЧГ с помощью производных

параметра ДЗНО, а последовавшее за ним проспективное исследование полностью подтвердило полученные результаты и позволило установить пороговые значения ДЗНО как для прогноза тенденции к развитию ВЧГ и единичных эпизодов повышения ВЧД, так и для прогнозирования рефрактерной ВЧГ, не чувствительной к проведению ВЧД-ориентированной терапии. В исследуемые группы были включены пациенты в возрасте старше 18 лет с тяжелой ЧМТ и инвазивным мониторингом ВЧД, госпитализированные не позднее вторых суток с момента получения травмы. Пострадавшие с повреждением глазницы, а также структур глазного яблока и зрительного нерва были исключены из анализа. В течение каждых суток наблюдения производилась фиксация показателей ВЧД и дозировок препаратов, применяемых в рамках ВЧД-ориентированной терапии.

Так образом, при статистической обработке материала, пороговые значения производных ДЗНО-КТ для диагностики ВЧД более 20 мм рт.ст. на момент поступления пациента в ОРИТ составили для ДЗНО_{ср} >7,3 мм и для ДЗНО_{макс} >7,4 мм (чувствительность 100% и 83% соответственно, специфичность 91,7% для обоих параметров). Верификация ВЧГ производилась с точки зрения прогнозирования одиночных эпизодов ВЧГ и развития устойчивой ВЧГ (ВЧД > 15 мм рт.ст. и ВЧД > 20 мм рт.ст. на фоне проведения ВЧД-ориентированной терапии). При прогнозировании эпизодов повышения ВЧД более 15 мм рт.ст. за первые трое суток наблюдения было установлено пороговое значение ДЗНО_{ср} >6.6 мм с чувствительностью 88,2% и специфичностью 100%. Прогноз развития устойчивой ВЧГ оказался достоверен при ДЗНО_{ср} >7,7 мм (и ДЗНО_{макс} >7,9 мм) с чувствительностью 100% и специфичностью 88,2% соответственно для обоих показателей. Для подтверждения точности прогноза и установления его временных рамок были произведены расчеты чувствительности и специфичности пороговых значений всех производных ДЗНО за 24, 48 и 72 часа наблюдения. Таким образом удалось установить сохранение высокой степени достоверности прогноза ВЧГ с помощью ДЗНО на протяжении первых 72 часов наблюдения, что в наибольшей степени соответствует острейшему периоду ЧМТ, так как именно в первые несколько суток после травмы на первое место в лечении выступает борьба с

нарастанием отека вокруг травматических очагов поражения.

Произведенный дополнительно анализ индекса ДЗНО и его производных также позволил установить пороговые значения параметров для диагностики ВЧГ (ВЧД более 20 мм рт.ст.) на момент начала мониторинга и прогнозирования развития рефрактерной ВЧГ в первые 72 часа наблюдения- необходимо отметить, что чувствительность прогноза составляла 90- 100%, значения специфичности превышали 80%.

Полученные данные позволяют применять ДЗНО-КТ и индекс ДЗНО-КТ, и их увеличение более пороговых значений в качестве показаний к проведению инвазивного мониторинга у пациентов с тяжелой ЧМТ. В отсутствии возможности инвазивного мониториования ВЧД, повышение значений ДЗНО может служить поводом для повторной КТ головного мозга в течение 24 часов с целью контроля интракраниальной ситуации и предотвращения прогрессии отека мозгового вещества.

Учитывая необходимость применения консервативных и хирургических методов коррекции ВЧГ у пациентов с тяжелой ЧМТ, была также впервые проанализирована их взаимосвязь со значениями ДЗНО-КТ. Относительно консервативной терапии была доказана возможность прогнозирования с помощью ДЗНО по данным входящей КТ применение в структуре ВЧД-ориентированной терапии таких методов как умеренная гипервентиляция и инфузия гиперосмолярных растворов ($\rho = 0,72$ и $\rho = 0,75$ соответственно, $p < 0,05$).

Относительно ДЗНО-КТ и хирургических методов коррекции ВЧГ в виде декомпрессионной трепанации черепа, как одного из наиболее эффективных методов коррекции ВЧГ, было установлено наличие связи между значимым снижением параметра ДЗНО и выполнением ДТЧ у пациентов в остром периоде тяжелой ЧМТ с отеком головного мозга. При сопоставлении ДЗНО, а также его производных отмечались достоверно более низкие значения в группе после ДТЧ ($p < 0,05$ при сравнении всех производных ДЗНО-КТ в группах до и после декомпрессии), что также соответствовало данным о стабилизации ВЧД и отсутствии эпизодов устойчивой ВЧГ в 75% наблюдений.

Также в ходе анализа результатов ДЗНО у пациентов, декомпримированных по месту первичной госпитализации и в отсутствии инвазивного мониторинга было отмечено значительное расширение ДЗНО, по сравнению со значениями ДЗНО после ДТЧ, выполненной в НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко, что, по нашему мнению, может объясняться перерастяжением оболочек зрительного нерва на фоне продолжительного воздействия высокого ВЧД как в период до, так и после декомпрессии, ввиду отсутствия возможности проведения инвазивного мониторинга и ВЧД-ориентированной терапии.

Таким образом, параметр ДЗНО-КТ может быть включен в клиническую практику ведения пациентов в остром периоде тяжелой ЧМТ, так как доказывает свою состоятельность как в области диагностики и прогнозирования ВЧГ, так и в области прогнозирования возможных методов консервативного лечения, а также косвенной оценке своевременности выполнения ДТЧ и ее эффективности на основании динамики параметра до и после хирургического вмешательства.

На основании полученных данных были оформлены практические рекомендации, позволяющие интегрировать показатель ДЗНО в клиническую практику и повысить точность диагностики и обеспечить своевременность проводимого лечения, в том числе хирургического вмешательства (ДТЧ) при формировании рефрактерной ВЧГ. Таким образом, применение ДЗНО в качестве дополнительного прогностического показателя позволяет повысить качество оказываемой помощи пациентам в остром периоде тяжелой ЧМТ и предотвратить развитие жизнеугрожающих осложнений, являющихся следствием неконтролируемой ВЧГ.

Выводы

1. По результатам проведенных ретроспективного и проспективного исследований выявлена достоверная корреляционная зависимость между уровнем внутричерепного давления на момент начала инвазивного мониторинга и данными ДЗНО по входящей КТ ($p < 0,05$ для ДЗНО_{ср} и ДЗНО_{макс}), что подтверждает диагностические возможности параметра. Пороговые значения производных ДЗНО-КТ для диагностики ВЧД более 20 мм рт.ст. на момент поступления составили для ДЗНО_{ср} $>7,3$ мм и для ДЗНО_{макс} $>7,4$ мм (чувствительность 100% и 83% соответственно, специфичность 91,7% для обоих параметров).

2. Установленные пороговые значения ДЗНО-КТ с высокой точностью позволяют прогнозировать развитие ВЧГ у пострадавших в остром периоде тяжелой ЧМТ. Для прогноза эпизодов повышения ВЧД более 15 мм рт.ст. за первые трое суток наблюдения было установлено пороговое значение ДЗНО_{ср} $>6,6$ мм с чувствительностью 88,2% и специфичностью 100%. Прогноз развития устойчивой ВЧГ достоверен при ДЗНО_{ср} $>7,7$ мм (и ДЗНО_{макс} $>7,9$ мм) с чувствительностью 100% и специфичностью 88,2% соответственно для обоих показателей.

3. Параметр ДЗНО-КТ может применяться в качестве дополнительного критерия для принятия решения о начале инвазивного мониторинга ВЧД, так как позволяет достоверно прогнозировать развитие ВЧГ у пациентов в остром периоде ЧМТ.

4. Подтверждена связь между значением ДЗНО-КТ и использованием в структуре ВЧД-ориентированной терапии таких методов как гипервентиляция и инфузия гиперосмолярных растворов ($\rho = 0,72$ и $\rho = 0,75$ соответственно, $p < 0,05$).

5. Доказано значительное уменьшение ДЗНО-КТ в динамике на фоне проведения своевременной декомпрессионной трепанации черепа ($p < 0,05$ при сравнении всех производных ДЗНО-КТ в группах до и после декомпрессии).

Практические рекомендации

1. Всем пациентам с тяжелой черепно-мозговой травмой при поступлении в стационар и выполнении КТ головного мозга, с целью диагностики интракраниального повреждения, показаны измерение и оценка ДЗНО-КТ.

2. Ограничениями для анализа параметра ДЗНО-КТ являются травмы орбиты, повреждение структур зрительного нерва, наличие массивной ликвореи, неизвестная давность получения черепно-мозговой травмы.

3. Для наилучшей визуализации комплекса ДЗНО рекомендована укладка пациента на КТ-исследование с использованием лазерной разметки, а также установка наименьшей толщины срезов (1,25 мм).

4. Просмотр снимков с целью измерения ДЗНО необходимо производить в режиме наилучшей визуализации мягкотканых структур (Abdomen/Pelvis для программы ClearCanvas). При наличии нескольких срезов, включающих комплекс ДЗНО, рекомендовано выбирать срез с наибольшим значением ДЗНО и с наилучшей визуализацией его границ. Измерение проводится как перпендикуляр к продольной оси нерва на расстоянии 3 мм от заднего полюса глазного яблока.

5. ДЗНО должен быть использован как дополнительный критерий в принятии решения о начале инвазивного мониторинга внутричерепного давления с учетом того, что пороговое значение $\text{ДЗНО}_{\text{ср}} > 6,6$ мм с высокой точностью прогнозирует эпизоды повышения ВЧД более 15 мм рт.ст., а $\text{ДЗНО}_{\text{ср}} > 7,7$ мм и $\text{ДЗНО}_{\text{макс}} > 7,9$ мм – развитие устойчивой ВЧГ за период первых трех суток наблюдения.

6. Зафиксированное по данным входящей КТ значение $\text{ДЗНО}_{\text{ср}} > 6.6$ мм может быть поводом для проведения повторной КТ головного мозга в течение 24 часов для визуализации рентгенологических признаков внутричерепной гипертензии.

7. Значения ДЗНО-КТ, прогнозирующие развитие устойчивой ВЧГ, также коррелируют с применением в структуре интенсивной терапии умеренной

гипервентиляции и применением гиперосмолярных растворов- таким образом, в отсутствии непрерывного инвазивного мониторинга ВЧД клиницистам рекомендовано обратить внимание на использование данных методов консервативной терапии

8. Учитывая доказанный факт уменьшения ДЗНО-КТ после выполнения своевременной декомпрессионной трепанации черепа, отсутствие динамики ДЗНО-КТ после ДТЧ можно расценивать как свидетельство длительного воздействия внутричерепной гипертензии, повлекшего перерастяжение оболочек зрительного нерва.

Список сокращений

ВЧД - внутричерепное давление

ВЧГ - внутричерепная гипертензия

ДЗНО - диаметр оболочки зрительного нерва

ДЗНО-КТ- диаметр зрительного нерва с оболочками по данным компьютерной томографии

ДТЧ- декомпрессивная трепанация черепа

ИВЛ – искусственная вентиляция легких

Индекс ДЗНО - отношение диаметра зрительного нерва с оболочками к поперечному диаметру глазного яблока

КТ - компьютерная томография

МРТ- магнитно-резонансная томография

НВД- наружный вентрикулярный дренаж

ОРИТ- отделение реанимации и интенсивной терапии

САК - субарахноидальное кровоизлияние

СКТ – спиральная компьютерная томография

ТКДГ- транскраниальная доплерография

УЗИ - ультразвуковое исследование

ЧМТ - черепно-мозговая травма

ЦНС - центральная нервная система

ЦПД – церебральное перфузионное давление

ШКГ - шкала комы Глазго

ШИГ - шкала исходов Глазго

BIS - биспектральный индекс

Cut-off значения – референсные значения

Список литературы

1. Nancy Carney PhD, Annette M. Totten PhD- 2016. Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury, Brain Trauma Foundation
2. Nino Stocchetti, Edoardo Picetti- 2014. Clinical applications of intracranial pressure monitoring in traumatic brain injury. Report of the Milan consensus conference. Milan, Italy
3. Gohar Majeed, Samir Kashyap- 2019. A noninvasive method for the estimation of increased intracranial pressure in patients with severe traumatic brain injury using optic nerve sheath diameter measured on computed tomography head. California,US
4. Du J, Deng Y, Li H, Qiao S, Yu M, Xu Q, Wang C. Ratio of Optic Nerve Sheath Diameter to Eyeball Transverse Diameter by Ultrasound Can Predict Intracranial Hypertension in Traumatic Brain Injury Patients: A Prospective Study. *Neurocrit Care*. 2020 Apr;32(2):478-485. doi: 10.1007/s12028-019-00762-z. PMID: 31218637.
5. Rapeephan R. Maude, Md Amir Hossain, - 2013. Transorbital Sonographic Evaluation of Normal Optic Nerve Sheath Diameter in Healthy Volunteers in Bangladesh. Bangkok, Thailand
6. Murat Öz Saraç, M.D., Fatih Düzgün- 2018 Multislice computed tomographic measurements of optic nerve sheath diameter in brain injury patients. Manisa, Turkey
7. Thomas Geeraerts -2007. Ultrasonography of the optic nerve sheath may be useful for detecting raised intracranial pressure after severe brain injury. Paris, France
8. Heidi Harbison Kimberly, MD, Sachita Shah, MD – 2008. Correlation of Optic Nerve Sheath Diameter with Direct Measurement of Intracranial Pressure. Boston, US
9. Michael Blaivas, MD, RDMS, Daniel Theodoro – 2003. Elevated Intracranial Pressure Detected by Bedside Emergency Ultrasonography of the Optic

Nerve Sheath. NY, US

10. Vivek S. Tayal, MD, Matthew Neulander, MD – 2007. Emergency Department Sonographic Measurement of Optic Nerve Sheath Diameter to Detect Findings of Increased Intracranial Pressure in Adult Head Injury Patients. NY, US
11. Han Chen, Gui-Sheng Ding – 2015. Ultrasound measurement of optic nerve diameter and optic nerve sheath diameter in healthy Chinese adults. Beijing, China
12. Sangkil Lee, Yong Oh Kim- 2019 The prognostic value of optic nerve sheath diameter in patients with subarachnoid hemorrhage. Seoul, Republic of Korea
13. Vaiman M., Bekkerman I., - 2014. Optic nerve sheath diameters in healthy adults measured by computer tomography. Tel Aviv, Israel
14. Vaiman M., Bekkerman I., - 2016. Intracranial Pressure Assessment in Traumatic Head Injury with Hemorrhage Via Optic Nerve Sheath Diameter. Tel Aviv, Israel
15. Bekkerman I., Tal Sigal, MD – 2016. The quantitative evaluation of intracranial pressure by optic nerve sheath diameter/eye diameter computed tomographic measurement. Tel Aviv, Israel
16. Bekerman I., Itzhak Kimiagar – 2015. Monitoring of Intracranial Pressure by CT-Defined Optic Nerve Sheath Diameter. Tel Aviv, Israel
17. Martin M, Lobo D, Bitot V, Couffin S, Escalard S, Mounier R, Cook F. Prediction of Early Intracranial Hypertension After Severe Traumatic Brain Injury: A Prospective Study. *World Neurosurg.* 2019 Jul;127:e1242-e1248. doi: 10.1016/j.wneu.2019.04.121. Epub 2019 Apr 19. PMID: 31009774.
18. Sekhon MS, Griesdale DE, Robba C, McGlashan N, Needham E, Walland K, Shook AC, Smielewski P, Czosnyka M, Gupta AK, Menon DK. Optic nerve sheath diameter on computed tomography is correlated with simultaneously measured intracranial pressure in patients with severe traumatic brain injury. *Intensive Care Med.* 2014 Sep; 40(9):1267-74. doi: 10.1007/s00134-014-3392-7. Epub 2014 Jul 18. Erratum in: *Intensive Care Med.* 2015 Jan;41(1):177. PMID: 25034476.
19. Туркин А.М., Ошоров А.В., Погосбемян Э.Л., Смирнов А.С., Дмитриева А.С. / Корреляция внутричерепного давления и диаметра оболочки

зрительного нерва по данным компьютерной томографии при тяжелой черепно-мозговой травме // Журнал «Вопросы нейрохирургии» имени Н.Н. Бурденко. 2017;81(6):81-88. <https://doi.org/10.17116/neiro201781681-88>, Москва, Россия

20. Jochen Bäuerle J, Niesen WD, Egger K, Buttler KJ, Reinhard M. - Enlarged Optic Nerve Sheath in Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage despite Normal Intracranial Pressure. - J Neuroimaging. 2016 Mar-Apr; 26(2):194-6. doi: 10.1111/jon.12287. Epub 2015 Aug 17. PMID: 26278326.

21. Juan J. Salazar, Ana II. Ramírez – 2018. Anatomy of the Human Optic Nerve: Structure and Function. Madrid, Spain

22. М.И. Андрейцева, С.С. Петриков, Л.Т. Хамидова, А.А. Солодов/ Ультразвуковое исследование структур канала зрительного нерва в диагностике внутричерепной гипертензии у больных с внутричерепными кровоизлияниями // «Журнал имени Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь»- Т.7- №.4 - С. 349-356 – 2018- Москва, Россия

23. Sohan Singh – 1964. Pathogenesis of edema of the optic disk (papilledema): a preliminary report. London, UK

24. H-C.Hansen, M.D., K. Helmke, M.D. – 1997. Validation of the optic nerve sheath response to changing cerebrospinal fluid pressure: ultrasound findings during intrathecal infusion tests. Hamburg, Germany

25. G. Cennamo, M. Gangemi, L. Stella – 1987. The correlation between endocranial pressure and optic nerve diameter: an ultrasonographic study. Naples, Italy

26. H. C. Hansen, K. Helmke, K. Kunze – 1994. Optic nerve sheath enlargement in acute intracranial hypertension. Hamburg, Germany

27. Aurélien Legrand¹, Patrick Jeanjean – 2013. Estimation of optic nerve sheath diameter on an initial brain computed tomography scan can contribute prognostic information in traumatic brain injury patients. Amiens, France

28. S.A. Ballantyne , G. O'Neill – 2002. Observer variation in the sonographic measurement of optic nerve sheath diameter in normal adults. Glasgow, UK

29. H. C. Hansen, K. Helmke – 1996. The subarachnoid spaces surrounding the optic nerves. An ultrasound study of the optic nerves sheath. Hamburg, Germany

30. Lisa Romagnuolo MDa, Vivek Tayal MD – 2005. Optic nerve sheath diameter does not change with patient position. NC, US
31. M. Steinborn¹, J. Fiegler – 2010. High Resolution Ultrasound and Magnetic Resonance Imaging of the Optic Nerve and the Optic Nerve Sheath: Anatomic Correlation and Clinical Importance. NY, US
32. Kimberly HH, Shah S, Marill K, Noble V. Correlation of optic nerve sheath diameter with direct measurement of intracranial pressure. *Acad Emerg Med.* 2008 Feb;15(2):201-4. doi: 10.1111/j.1553-2712.2007.00031.x. PMID: 18275454.
33. Kimberly HH, Noble VE. Using MRI of the optic nerve sheath to detect elevated intracranial pressure. *Crit Care.* 2008;12(5):181. doi: 10.1186/cc7008. Epub 2008 Sep 24. PMID: 18831721; PMCID: PMC2592742.
34. Vaiman M, Gottlieb P, Bekerman I. Quantitative relations between the eyeball, the optic nerve, and the optic canal important for intracranial pressure monitoring. *Head Face Med.* 2014 Aug 17;10:32. doi: 10.1186/1746-160X-10-32. PMID: 25130267; PMCID: PMC4141911.
35. Skoloudík D, Herzig R, Fadrná T, Bar M, Hradílek P, Roubec M, Jelínková M, Sanák D, Král M, Chmelová J, Herman M, Langová K, Kanovsky P. Distal enlargement of the optic nerve sheath in the hyperacute stage of intracerebral haemorrhage. *Br J Ophthalmol.* 2011 Feb;95(2):217-21. doi: 10.1136/bjo.2009.172890. Epub 2010 Aug 1. PMID: 20679081.
36. Rush B, Wormsbecker A, Berger L, Wiskar K, Sekhon MS, Griesdale DE. Optic nerve sheath diameter on computed tomography not predictive of neurological status post-cardiac arrest. *CJEM.* 2017 May;19(3):181-185. doi: 10.1017/cem.2016.348. Epub 2016 Aug 12. PMID: 27514585.
37. Ошоров А.В., Лубнин А.Ю /Внутричерепное давление, мониторинг ВЧД// Журнал «Анестезиология и Реаниматология» -№4 - С. 4-10- 2010 -Москва, Россия
38. Steiner LA, Andrews PJ. Monitoring the injured brain: ICP and CBF. *Br J Anaesth.* 2006 Jul;97(1):26-38. doi: 10.1093/bja/ael110. Epub 2006 May 12. PMID: 16698860.

39. Koskinen LO, Olivecrona M. Clinical experience with the intraparenchymal intracranial pressure monitoring Codman MicroSensor system. *Neurosurgery*. 2005 Apr;56(4):693-8; discussion 693-8. doi: 10.1227/01.neu.0000156609.95596.24. PMID: 15792507.
40. Zhang X, Medow JE, Iskandar BJ, Wang F, Shokouejinejad M, Koueik J, Webster JG. ra and noninvasive means of measuring intracranial pressure: a review. *Physiol Meas*. 2017 Jul 24;38(8):R143-R182. doi: 10.1088/1361-6579/aa7256. PMID: 28489610.
41. Горбачев В.И., Лихолетова Н.В.- Мониторинг внутричерепного давления: настоящее и перспективы. – Журнал «Политравма» - № 4 - С. 69-78 - 2013- Иркутск, Россия
42. Guo Y, Chen Y, Shen C, Fan D, Hu X, Duan J, Chen Y. Optic nerve sheath diameter and optic nerve sheath diameter/eyeball transverse diameter ratio in prediction of malignant progression in ischemic stroke. *Front Neurol*. 2022 Sep 8;13:998389. doi: 10.3389/fneur.2022.998389. PMID: 36158954; PMCID: PMC9493305.
43. Ertekin T, Boyaci MG, Bilir A, Yucel A, Ertekin A, Turamanlar O, Duman R. Optic nerve sheath diameter measurement: a means of detecting increased intracranial pressure in pseudotumor cerebri patients. *Folia Morphol (Warsz)*. 2022;81(3):567-573. doi: 10.5603/FM.a2021.0105. Epub 2021 Oct 26. PMID: 34699056.
44. Hawryluk GWJ, Rubiano AM, Totten AM, O'Reilly C et al. - Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury: 2020 Update of the Decompressive Craniectomy Recommendations. *Neurosurgery*. 2020 Sep 1;87(3):427-434. doi: 10.1093/neuros/nyaa278. PMID: 32761068; PMCID: PMC7426189.
45. Chesnut R, Aguilera S, Buki A, et al. - A management algorithm for adult patients with both brain oxygen and intracranial pressure monitoring: the Seattle International Severe Traumatic Brain Injury Consensus Conference (SIBICC). *Intensive Care Med*. 2020 May;46(5):919-929. doi: 10.1007/s00134-019-05900-x. Epub 2020 Jan 21. PMID: 31965267; PMCID: PMC7210240.
46. Farahvar A, Gerber LM, et al. - Response to intracranial hypertension treatment as a predictor of death in patients with severe traumatic brain injury. *J*

Neurosurg. 2011 May;114(5):1471-8. doi: 10.3171/2010.11.JNS101116. Epub 2011 Jan 7. Erratum in: J Neurosurg. 2011 Jul;115(1):191. Froelich, Matteus [added]. PMID: 21214327.

47. Cooper DJ, Rosenfeld JV, Murray L, Arabi YM, Davies AR, Ponsford J, Seppelt I, Reilly P, Wiegers E, Wolfe R; DECRA Trial Investigators and the Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group. Patient Outcomes at Twelve Months after Early Decompressive Craniectomy for Diffuse Traumatic Brain Injury in the Randomized DECRA Clinical Trial. *J Neurotrauma*. 2020 Mar 1;37(5):810-816. doi: 10.1089/neu.2019.6869. PMID: 32027212; PMCID: PMC7071071.

48. Jiang JY, Xu W, Li WP, et al. - Efficacy of standard trauma craniectomy for refractory intracranial hypertension with severe traumatic brain injury: a multicenter, prospective, randomized controlled study. *J Neurotrauma*. 2005 Jun;22(6):623-8. doi: 10.1089/neu.2005.22.623. PMID: 15941372.

49. Hutchinson PJ, Koliass AG, Tajsic T, Adeleye A, Aklilu AT, Apriawan T, Bajamal AH, Barthélemy EJ, Devi BI, Bhat D, Bulters D, Chesnut R, Citerio G, Cooper DJ, Czosnyka M, Edem I, El-Ghandour NMF, Figaji A, Fountas KN, Gallagher C, Hawryluk GWJ, Iaccarino C, Joseph M, Khan T, Laeke T, Levchenko O, Liu B, Liu W, Maas A, Manley GT, Manson P, Mazzeo AT, Menon DK, Michael DB, Muehlschlegel S, Okonkwo DO, Park KB, Rosenfeld JV, Rosseau G, Rubiano AM, Shabani HK, Stocchetti N, Timmons SD, Timofeev I, Uff C, Ullman JS, Valadka A, Waran V, Wells A, Wilson MH, Servadei F. Consensus statement from the International Consensus Meeting on the Role of Decompressive Craniectomy in the Management of Traumatic Brain Injury : Consensus statement. *Acta Neurochir (Wien)*. 2019 Jul;161(7):1261-1274. doi: 10.1007/s00701-019-03936-y. Epub 2019 May 28. PMID: 31134383; PMCID: PMC6581926.

50. Hutchinson PJ, Koliass AG, Timofeev IS, Corteen EA, Czosnyka M, Timothy J, Anderson I, Bulters DO, Belli A, Eynon CA, Wadley J, Mendelow AD, Mitchell PM, Wilson MH, Critchley G, Sahuquillo J, Unterberg A, Servadei F, Teasdale GM, Pickard JD, Menon DK, Murray GD, Kirkpatrick PJ; RESCUEicp Trial Collaborators. Trial of Decompressive Craniectomy for Traumatic Intracranial

Hypertension. N Engl J Med. 2016 Sep 22; 375(12):1119-30. doi: 10.1056/NEJMoa1605215. Epub 2016 Sep 7. PMID: 27602507.

51. Maas AI, Marmarou A, Murray GD, Teasdale SG, Steyerberg EW. Prognosis and clinical trial design in traumatic brain injury: the IMPACT study. J Neurotrauma. 2007 Feb;24(2):232-8. doi: 10.1089/neu.2006.0024. PMID: 17375987.

52. Джинджихадзе Р.С., Древаль О.Н., Лазарев В.А. / Декопрессивная краниэктомия при внутричерепной гипертензии: учебное пособие // ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» -М.:ГБОУ ДПО РМАПО, 2013.-138с. ISBN 978-5-7249-2113-8.

53. Jacobo JA, Vazquez-Gregorio R, et al. - Decompressive craniectomy: A salvage treatment for patients with central nervous system tumors. Cir Cir. 2021;89(5):603-610. English. doi: 10.24875/CIRU.20000808. PMID: 34665170.

54. Apriawan T, Meizikri R, Harmawan EW, Kustono H. - Intraparenchymal fiberoptic intracranial pressure monitoring and decompressive craniectomy in meningioma case with critical intracranial pressure: A case report during COVID-19 pandemic. Int J Surg Case Rep. 2022 Aug; 97:107364. doi: 10.1016/j.ijscr.2022.107364. Epub 2022 Jun 30. PMID: 35789669; PMCID: PMC9242682.

55. Kocher, T. (1901) in Verlag Holder Hirnerschutterung, Hirndruck Und Chirurgische Eingriffe Bei Hirnkrankheiten 262–266

56. Коновалов А.Н., Белоусова О.Б., Пилипенко Ю.В., Элиава Ш.Ш. / Декомпрессивная трепанация черепа у больных с внутричерепным кровоизлиянием аневризматического генеза // Вопросы нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко. 2016;80(5):144-150. doi.org/10.17116/neiro2016805144-150

57. Потапов А.А., Крылов В.В., Гаврилов А.Г., Кравчук А.Д., Лихтерман Л.Б., Петриков С.С., Талыпов А.Э., Захарова Н.Е., Ошоров А.В., Сычев А.А., Александрова Е.В., Солодов А.А. / Рекомендации по диагностике и лечению тяжелой черепно-мозговой травмы. Часть 2. Интенсивная терапия и нейромониторинг // Вопросы нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко. 2016;80(1):98-106.

58. Семенов А.В., Сороковиков В.А. / Неинвазивное измерение

внутричерепного давления в клинической практике (обзор литературы) // *Acta Biomedica Scientifica*. 2015;(3): С.100-104.

59. Reid A, Marchbanks R, Burge D, Martin A et al. (1990). The relationship between intracranial pressure and tympanic membrane displacement. *Br. J. Audiol.*, 24, 123-129.

60. Bellner J, Romner B, Reinstrup P, Kristiansson KA et al. (2004). Transcranial Doppler sonography pulsatility index (PI) reflects intracranial pressure (ICP). *Surgical Neurology*, 62 (1), 45-51. *Acad. Emerg. Med.*, 10 (4), 376-381.

61. Brandi G, Béchir M, Sailer S, Haberthür C, Stocker R, Stover JF (2010). Transcranial color-coded duplex sonography allows to assess cerebral perfusion pressure noninvasively following severe traumatic brain injury. *Acta Neurochirurgica*, 152 (6), 965-972

62. Voulgaris SG, Partheni M, Kaliora H, Haftouras N, Pessach IS, Polyzoidis KS. Early cerebral monitoring using the transcranial Doppler pulsatility index in patients with severe brain trauma. *Med Sci Monit*. 2005 Feb;11(2):CR49-52. PMID: 15668630.

63. Gomez A, Batson C, Froese L, Sainbhi AS, Zeiler FA. Utility of Transcranial Doppler in Moderate and Severe Traumatic Brain Injury: A Narrative Review of Cerebral Physiologic Metrics. *J Neurotrauma*. 2021 Aug 15;38(16):2206-2220. doi: 10.1089/neu.2020.7523. Epub 2021 Mar 1. PMID: 33554739; PMCID: PMC8328046.

64. Mainali S, Cardim D, Sarwal A, Merck LH, Yeatts SD, Czosnyka M, Shutter L. Prolonged Automated Robotic TCD Monitoring in Acute Severe TBI: Study Design and Rationale. *Neurocrit Care*. 2022 Aug;37(Suppl 2):267-275. doi: 10.1007/s12028-022-01483-6. Epub 2022 Apr 6. PMID: 35381966.

65. Taylor WR, Chen JW, Meltzer H, Gennarelli TA - Quantitative pupillometry, a new technology: Normative data and preliminary observations in patients with acute head injury — Technical note. *Journal of Neurosurgery*. 2003;98(1 Suppl):205-213. doi.org/10.3171/jns.2003.98.1.0205

66. Chen JW, Vakil-Gilani K, Williamson KL, Cecil S. Infrared pupillometry, the Neurological Pupil index and unilateral pupillary dilation after traumatic brain injury:

implications for treatment paradigms. Springerplus. 2014 Sep 23;3:548. doi: 10.1186/2193-1801-3-548. PMID: 25332854; PMCID: PMC4190183.

67. Brown AW, Pretz CR, Bell KR, Hammond FM, Arciniegas DB, Bodien YG, Dams-O'Connor K, Giacino JT, Hart T, Johnson-Greene D, Kowalski RG, Walker WC, Weintraub A, Zafonte R. Predictive utility of an adapted Marshall head CT classification scheme after traumatic brain injury. *Brain Inj.* 2019;33(5):610-617. doi: 10.1080/02699052.2019.1566970. Epub 2019 Jan 19. PMID: 30663426; PMCID: PMC6436993.

68. McNett M, Amato S, Gianakis A, Grimm D, Philipbar SA, Belle J, Moran C. The FOUR score and GCS as predictors of outcome after traumatic brain injury. *Neurocrit Care.* 2014 Aug;21(1):52-7. doi: 10.1007/s12028-013-9947-6. PMID: 24408147.

69. Teasdale G, Jennett B. Assessment and prognosis of coma after head injury. *Acta Neurochir (Wien).* 1976;34(1-4):45-55. doi: 10.1007/BF01405862. PMID: 961490.

70. Методические рекомендации «Седация пациентов в отделениях анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии» Год утверждения (частота пересмотра): 2020 (пересмотр каждые 3 года) ID: MP111

71. Ely EW, Truman B, Shintani A, Thomason JW, Wheeler AP, Gordon S, Francis J, Speroff T, Gautam S, Margolin R, Sessler CN, Dittus RS, Bernard GR. Monitoring sedation status over time in ICU patients: reliability and validity of the Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS). *JAMA.* 2003 Jun 11; 289(22):2983-91. doi: 10.1001/jama.289.22.2983. PMID: 12799407.

72. Коматозные состояния: учеб. пособие / сост.: Р. Х. Гизатуллин, И. И. Лутфарахманов, Р. Р. Гизатуллин, Р.Ф. Рахимова. – Уфа: ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, 2018. – 63 с.

73. Wijdicks EF, Bamlet WR, Maramattom BV, Manno EM, McClelland RL. Validation of a new coma scale: The FOUR score. *Ann Neurol.* 2005 Oct; 58(4):585-93. doi: 10.1002/ana.20611. PMID: 16178024.

74. Клинические рекомендации «Очаговая травма головного мозга» Год утверждения (частота пересмотра): 2022, раздел 3.1.2 Разработчик клинической

рекомендации Ассоциация нейрохирургов России. Одобрено Научно-практическим Советом Минздрава РФ ID:732

75. Thorat JD, Wang EC, Lee KK, Seow WT, Ng I. Barbiturate therapy for patients with refractory intracranial hypertension following severe traumatic brain injury: its effects on tissue oxygenation, brain temperature and autoregulation. *J Clin Neurosci*. 2008 Feb;15(2):143-8. doi: 10.1016/j.jocn.2006.08.014. Epub 2007 Nov 7. PMID: 17997313.

76. Dereeper E, Berré J, Vandesteene A, Lefranc F, Vincent JL. Barbiturate coma for intracranial hypertension: clinical observations. *J Crit Care*. 2002 Mar;17(1):58-62. doi: 10.1053/jcrc.2002.33032. PMID: 12040550.

77. Aytuluk HG, Topcu H. Severe hypokalemia and rebound hyperkalemia during barbiturate coma in patients with severe traumatic brain injury. *Neurocirugia (Astur : Engl Ed)*. 2020 Sep-Oct;31(5):216-222. English, Spanish. doi: 10.1016/j.neucir.2019.12.003. Epub 2020 Mar 4. PMID: 32146086.

78. Louis PT, Goddard-Finegold J, Fishman MA, Griggs JR, Stein F, Laurent JP. Barbiturates and hyperventilation during intracranial hypertension. *Crit Care Med*. 1993 Aug; 21(8):1200-6. doi: 10.1097/00003246-199308000-00021. PMID: 8339587.

79. Elkbuli A, Shaikh S, McKenney K, Shanahan H, McKenney M, McKenney K. Utility of the Marshall & Rotterdam Classification Scores in Predicting Outcomes in Trauma Patients. *J Surg Res*. 2021 Aug;264:194-198. doi: 10.1016/j.jss.2021.02.025. Epub 2021 Apr 7. PMID: 33838403.

80. Mata-Mbemba D, Mugikura S, Nakagawa A, Murata T, Ishii K, Li L, Takase K, Kushimoto S, Takahashi S. Early CT findings to predict early death in patients with traumatic brain injury: Marshall and Rotterdam CT scoring systems compared in the major academic tertiary care hospital in northeastern Japan. *Acad Radiol*. 2014 May;21(5):605-11. doi: 10.1016/j.acra.2014.01.017. PMID: 24703472.

81. Talari HR, Fakharian E, Mousavi N, Abedzadeh-Kalahroudi M, Akbari H, Zoghi S. The Rotterdam Scoring System Can Be Used as an Independent Factor for Predicting Traumatic Brain Injury Outcomes. *World Neurosurg*. 2016 Mar;87:195-9. doi: 10.1016/j.wneu.2015.11.055. Epub 2015 Dec 17. PMID: 26704195.

82. Stocchetti N, Maas AI. Traumatic intracranial hypertension. *N Engl J Med*. 2014 May 29;370(22):2121-30. doi: 10.1056/NEJMra1208708. PMID: 24869722.
83. Gopinath SP, Robertson CS, Contant CF, Hayes C, Feldman Z, Narayan RK, Grossman RG. Jugular venous desaturation and outcome after head injury. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1994 Jun;57(6):717-23. doi: 10.1136/jnnp.57.6.717. PMID: 8006653; PMCID: PMC1072976.
84. Nordström CH, Reinstrup P, Xu W, Gårdenfors A, Ungerstedt U. Assessment of the lower limit for cerebral perfusion pressure in severe head injuries by bedside monitoring of regional energy metabolism. *Anesthesiology*. 2003 Apr;98(4):809-14. doi: 10.1097/0000542-200304000-00004. PMID: 12657839.
85. Marmarou A, Anderson RL, Ward JD, et al. Impact of ICP instability and hypotension on outcome in patients with severe head trauma. *J Neurosurg* 1991;75: Suppl:S59-S66. doi: 10.3171/SUP.1991.75.1S.0S59
86. Stocchetti N, Zanaboni C, Colombo A, Citerio G, Beretta L, Ghisoni L, Zanier ER, Canavesi K. Refractory intracranial hypertension and "second-tier" therapies in traumatic brain injury. *Intensive Care Med*. 2008 Mar34(3):461-7. doi: 10.1007/s00134-007-0948-9. Epub 2007 Dec 8. PMID: 18066523.
87. Vik A, Nag T, Fredriksli OA, Skandsen T, Moen KG, Schirmer-Mikalsen K, Manley GT. Relationship of "dose" of intracranial hypertension to outcome in severe traumatic brain injury. *J Neurosurg*. 2008 Oct;109(4):678-84. doi: 10.3171/JNS/2008/109/10/0678. PMID: 18826355.
88. Adembri C, Venturi L, Pellegrini-Giampietro DE. Neuroprotective effects of propofol in acute cerebral injury. *CNS Drug Rev*. 2007 Fall;13(3):333-51. doi: 10.1111/j.1527-3458.2007.00015.x. PMID: 17894649; PMCID: PMC6494151.
89. Choo YH, Seo Y, Oh HJ. Deep Sedation in Traumatic Brain Injury Patients. *Korean J Neurotrauma*. 2023 May 31;19(2):185-194. doi: 10.13004/kjnt.2023.19.e19. PMID: 37431376; PMCID: PMC10329893.
90. Oddo M, Crippa IA, Mehta S, Menon D, Payen JF, Taccone FS, Citerio G. Optimizing sedation in patients with acute brain injury. *Crit Care*. 2016 May 5;20(1):128. doi: 10.1186/s13054-016-1294-5. PMID: 27145814; PMCID: PMC4857238.

91. Erdman MJ, Doepker BA, Gerlach AT, Phillips GS, Elijovich L, Jones GM. A comparison of severe hemodynamic disturbances between dexmedetomidine and propofol for sedation in neurocritical care patients. *Crit Care Med*. 2014 Jul;42(7):1696-702. doi: 10.1097/CCM.0000000000000328. PMID: 24717468.
92. Kam PC, Cardone D. Propofol infusion syndrome. *Anaesthesia*. 2007 Jul;62(7):690-701. doi: 10.1111/j.1365-2044.2007.05055.x. PMID: 17567345.
93. Nordt SP, Clark RF. Midazolam: a review of therapeutic uses and toxicity. *J Emerg Med*. 1997 May-Jun;15(3):357-65. doi: 10.1016/s0736-4679(97)00022-x. PMID: 9258787.
94. Flower O, Hellings S. Sedation in traumatic brain injury. *Emerg Med Int*. 2012;2012:637171. doi: 10.1155/2012/637171. Epub 2012 Sep 20. PMID: 23050154; PMCID: PMC3461283.
95. Pandharipande P, Cotton BA, Shintani A, Thompson J, Pun BT, Morris JA Jr, Dittus R, Ely EW. Prevalence and risk factors for development of delirium in surgical and trauma intensive care unit patients. *J Trauma*. 2008 Jul;65(1):34-41. doi: 10.1097/TA.0b013e31814b2c4d. PMID: 18580517; PMCID: PMC3773485.
96. Kurni M, Kaloria N, Hazarika A, Jain K, Gupta SK, Walia R. Comparison of Midazolam and Propofol Infusion to Suppress Stress Response in Patients With Severe Traumatic Brain Injury: A Prospective, Randomized Controlled Trial. *Korean J Neurotrauma*. 2023 Jan 20;19(1):70-81. doi: 10.13004/kjnt.2023.19.e4. PMID: 37051035; PMCID: PMC10083446.
97. Karamise G, Oruc OA. Predictive value of optical nerve sheath diameter to Eyeball Transverse Diameter ratio on mortality of head trauma. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2023 Sep;27(18):8404-8410. doi: 10.26355/eurrev_202309_33763. PMID: 37782157.
98. Charry JD, Falla JD, Ochoa JD, Pinzón MA, Tejada JH, Henriquez MJ, Solano JP, Calvache C. External Validation of the Rotterdam Computed Tomography Score in the Prediction of Mortality in Severe Traumatic Brain Injury. *J Neurosci Rural Pract*. 2017 Aug;8(Suppl 1):S23-S26. doi: 10.4103/jnrp.jnrp_434_16. PMID: 28936067; PMCID: PMC5602255.

99. Ошоров А.В., Савин С.А., Горячев А.С. Внутричерепная гипертензия: патофизиология, мониторинг, лечение. Руководство для врачей, Москва 2021 год, стр. 104-105.
100. Trescot AM, Datta S, Lee M, Hansen H. Opioid pharmacology. *Pain Physician*. 2008 Mar;11(2 Suppl):S133-53. PMID: 18443637.
101. Trescot AM, Datta S, Lee M, Hansen H. Opioid pharmacology. *Pain Physician*. 2008 Mar;11(2 Suppl):S133-53. PMID: 18443637.
102. Riker RR, Shehabi Y, Bokesch PM, Ceraso D, Wisemandle W, Koura F, Whitten P, Margolis BD, Byrne DW, Ely EW, Rocha MG; SEDCOM (Safety and Efficacy of Dexmedetomidine Compared With Midazolam) Study Group. Dexmedetomidine vs midazolam for sedation of critically ill patients: a randomized trial. *JAMA*. 2009 Feb 4;301(5):489-99. doi: 10.1001/jama.2009.56. Epub 2009 Feb 2. PMID: 19188334.
103. Shehabi Y, Grant P, Wolfenden H, Hammond N, Bass F, Campbell M, Chen J. Prevalence of delirium with dexmedetomidine compared with morphine based therapy after cardiac surgery: a randomized controlled trial (DEXmedetomidine COmpared to Morphine-DEXCOM Study). *Anesthesiology*. 2009 Nov;111(5):1075-84. doi: 10.1097/ALN.0b013e3181b6a783. PMID: 19786862.
104. Artru F, Terrier A, Gibert I, Messaoudi K, Charlot M, Naous H, Jourdan C. Monitoring of intracranial pressure with intraparenchymal fiberoptic transducer. Technical aspects and clinical reliability. *Ann Fr Anesth Reanim*. 1992;11(4):424-9. French. doi: 10.1016/s0750-7658(05)80342-9. PMID: 1416275.
105. Chesnut R, Videtta W, Vespa P, Le Roux P; Participants in the International Multidisciplinary Consensus Conference on Multimodality Monitoring. Intracranial pressure monitoring: fundamental considerations and rationale for monitoring. *Neurocrit Care*. 2014 Dec;21 Suppl 2:S64-84. doi: 10.1007/s12028-014-0048-y. PMID: 25208680.
106. Citerio G, Piper I, Chambers IR, Galli D, Enblad P, Kiening K, Ragauskas A, Sahuquillo J, Gregson B; BrainIT group. Multicenter clinical assessment of the Raumedic Neurovent-P intracranial pressure sensor: a report by the BrainIT group. *Neurosurgery*. 2008 Dec;63(6):1152-8; discussion 1158. doi:

10.1227/01.NEU.0000335148.87042.D7. PMID: 19057328.

107. Suponeva N.A., Yusupova D.G., Zhirova E.S., Melchenko D.A., Taratukhina A.S., Butkovskaya A.A., Ilyina K.A., Zaitsev A.B., Zimin A.A., Klochkov A.S., Lyukmanov R.K., Kalinkina M.E., Piradov M.A., Kotov-Smolensky A.M., Khizhnikova A.E. Validation of the modified Rankin Scale in Russia. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(4):36-39. (In Russ.) doi.org/10.14412/2074-2711-2018-4-36-39

108. В. В. Крылов, М. А., Пирадов, А. А. Белкин и др. Шкалы оценки тяжести нарушений функций центральной нервной системы // Интенсивная терапия: Национальное руководство в 2-х т. / под ред. Б. Р. Гельфанда, А. И. Салтанова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011 — Т. 1 — С. 325 — 960 с.

109. Доброхотова Т.А. Нейропсихиатрия. Новосибирск. 2006. [Dobrokhotova TA. Neiropsikhiatriya. Novosibirsk. 2006. (In Russ.)].

110. Karnofsky, D.A. and Burchenal, J.H. (1949) The Clinical Evaluation of Chemotherapeutic Agents in Cancer. In: MacLeod, C.M., Ed., *Evaluation of Chemotherapeutic Agents*, Columbia University Press, New York, 196-196.

111. Aryan H.E, Box K.W, Ibrahim D, Desiraju U, Ames C.P. Safety and efficacy of dexmedetomidine in neurosurgical patients. *Brain Inj*. 2006 Jul;20(8):791-8. doi: 10.1080/02699050600789447. PMID: 17060146.

112. Pandharipande PP, Sanders RD, Girard TD, McGrane S, Thompson JL, Shintani AK, Herr DL, Maze M, Ely EW; MENDS investigators. Effect of dexmedetomidine versus lorazepam on outcome in patients with sepsis: an a priori-designed analysis of the MENDS randomized controlled trial. *Crit Care*. 2010;14(2):R38. doi: 10.1186/cc8916. Epub 2010 Mar 16. Erratum in: *Crit Care*. 2011;15(1):402. PMID: 20233428; PMCID: PMC2887145.

113. Godoy DA, Seifi A, Garza D, Lubillo-Montenegro S, Murillo-Cabezas F. Hyperventilation Therapy for Control of Posttraumatic Intracranial Hypertension. *Front Neurol*. 2017 Jul 17;8:250. doi: 10.3389/fneur.2017.00250. PMID: 28769857; PMCID: PMC5511895.

114. Stocchetti N, Maas AI, Chieregato A, van der Plas AA. Hyperventilation in

head injury: a review. *Chest*. 2005 May;127(5):1812-27. doi: 10.1378/chest.127.5.1812. PMID: 15888864.

115. Czosnyka M, Brady K, Reinhard M, Smielewski P, Steiner LA. Monitoring of cerebrovascular autoregulation: facts, myths, and missing links. *Neurocrit Care*. 2009;10(3):373-86. doi: 10.1007/s12028-008-9175-7. Epub 2009 Jan 6. PMID: 19127448.

116. Curley G, Kavanagh BP, Laffey JG. Hypocapnia and the injured brain: more harm than benefit. *Crit Care Med*. 2010 May;38(5):1348-59. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181d8cf2b. PMID: 20228681.

117. Diringier MN, Videen TO, Yundt K, Zazulia AR, Aiyagari V, Dacey RG Jr, Grubb RL, Powers WJ. Regional cerebrovascular and metabolic effects of hyperventilation after severe traumatic brain injury. *J Neurosurg*. 2002 Jan;96(1):103-8. doi: 10.3171/jns.2002.96.1.0103. PMID: 11794590.

118. Muizelaar JP, Marmarou A, Ward JD, Kontos HA, Choi SC, Becker DP, Gruemer H, Young HF. Adverse effects of prolonged hyperventilation in patients with severe head injury: a randomized clinical trial. *J Neurosurg*. 1991 Nov;75(5):731-9. doi: 10.3171/jns.1991.75.5.0731. PMID: 1919695.

119. Patanwala AE, Amini A, Erstad BL. Use of hypertonic saline injection in trauma. *Am J Health Syst Pharm*. 2010 Nov 15;67(22):1920-8. doi: 10.2146/ajhp090523. PMID: 21048208.

120. Mangat HS. Hypertonic saline infusion for treating intracranial hypertension after severe traumatic brain injury. *Crit Care*. 2018 Feb 20;22(1):37. doi: 10.1186/s13054-018-1963-7. PMID: 29463291; PMCID: PMC5820788.

121. Cottenceau V, Masson F, Mahamid E, Petit L, Shik V, Sztark F, Zaaroor M, Soustiel JF. Comparison of effects of equiosmolar doses of mannitol and hypertonic saline on cerebral blood flow and metabolism in traumatic brain injury. *J Neurotrauma*. 2011 Oct;28(10):2003-12. doi: 10.1089/neu.2011.1929. Epub 2011 Sep 23. PMID: 21787184.

122. Mangat HS, Chiu YL, Gerber LM, Alimi M, Ghajar J, Härtl R. Hypertonic saline reduces cumulative and daily intracranial pressure burdens after severe traumatic

brain injury. *J Neurosurg.* 2015 Jan;122(1):202-10. doi: 10.3171/2014.10.JNS132545. Erratum in: *J Neurosurg.* 2016 Jan;124(1):277. Erratum in: *J Neurosurg.* 2016 Jan;2016(1):277. PMID: 25380107.

123. van Veen E, Nieboer D, Kompanje EJO, Citerio G, Stocchetti N, Gommers D, Menon DK, Ercole A, Maas AIR, Lingsma HF, van der Jagt M. Comparative Effectiveness of Mannitol Versus Hypertonic Saline in Patients With Traumatic Brain Injury: A CENTER-TBI Study. *J Neurotrauma.* 2023 Jul;40(13-14):1352-1365. doi: 10.1089/neu.2022.0465. Epub 2023 May 11. PMID: 37014076.

124. Asehnoune K, Lasocki S, Seguin P, Geeraerts T, Perrigault PF, Dahyot-Fizelier C, Paugam Burtz C, Cook F, Demeure Dit Latte D, Cinotti R, Mahe PJ, Fortuit C, Pirracchio R, Feuillet F, Sébille V, Roquilly A; ATLANREA group; COBI group. Association between continuous hyperosmolar therapy and survival in patients with traumatic brain injury - a multicentre prospective cohort study and systematic review. *Crit Care.* 2017 Dec 28;21(1):328. doi: 10.1186/s13054-017-1918-4. PMID: 29282104; PMCID: PMC5745762.

125. Svedung Wettervik T, Howells T, Lewén A, Enblad P. Blood Pressure Variability and Optimal Cerebral Perfusion Pressure-New Therapeutic Targets in Traumatic Brain Injury. *Neurosurgery.* 2020 Mar 1;86(3):E300-E309. doi: 10.1093/neuros/nyz515. PMID: 31807783.

126. Aries MJ, Czosnyka M, Budohoski KP, Steiner LA, Lavinio A, Kolias AG, Hutchinson PJ, Brady KM, Menon DK, Pickard JD, Smielewski P. Continuous determination of optimal cerebral perfusion pressure in traumatic brain injury. *Crit Care Med.* 2012 Aug;40(8):2456-63. doi: 10.1097/CCM.0b013e3182514eb6. PMID: 22622398.

127. Svedung Wettervik T, Howells T, Enblad P, Lewén A. Temporal Neurophysiological Dynamics in Traumatic Brain Injury: Role of Pressure Reactivity and Optimal Cerebral Perfusion Pressure for Predicting Outcome. *J Neurotrauma.* 2019 Jun;36(11):1818-1827. doi: 10.1089/neu.2018.6157. Epub 2019 Feb 25. PMID: 30595128.

128. Oshorov A, Savin I, Alexandrova E, Bragin D. Assessment of Optimal

Arterial Pressure with Near-Infrared Spectroscopy in Traumatic Brain Injury Patients. *Adv Exp Med Biol.* 2022;1395:133-137. doi: 10.1007/978-3-031-14190-4_23. PMID: 36527627; PMCID: PMC10066817.

129. Suehiro E, Ueda Y, Wei EP, Kontos HA, Povlishock JT. Posttraumatic hypothermia followed by slow rewarming protects the cerebral microcirculation. *J Neurotrauma.* 2003 Apr;20(4):381-90. doi: 10.1089/089771503765172336. PMID: 12866817.

130. Ahmed AI, Bullock MR, Dietrich WD. Hypothermia in Traumatic Brain Injury. *Neurosurg Clin N Am.* 2016 Oct;27(4):489-97. doi: 10.1016/j.nec.2016.05.004. Epub 2016 Aug 9. PMID: 27637398.

131. Сычев А.А., Савин И.А., Баранич А.И., Данилов Г.В., Струнина Ю.В., Ошоров А.В., Полупан А.А. / Оценка гемодинамического профиля пациентов в остром периоде тяжелой черепно-мозговой травмы // *Анестезиология и реаниматология.* 2023;(3):32-36. doi.org/10.17116/anaesthesiology202303132

132. Aiyagari V, Diringner MN. CoolGard/Cool Line catheter system. *Neurocrit Care.* 2004;1(2):209-11. doi: 10.1385/ncc:1:2:209. PMID: 16174917.

133) Puccio AM, Fischer MR, Jankowitz BT, Yonas H, Darby JM, Okonkwo DO. Induced normothermia attenuates intracranial hypertension and reduces fever burden after severe traumatic brain injury. *Neurocrit Care.* 2009;11(1):82-7. doi: 10.1007/s12028-009-9213-0. Epub 2009 Apr 1. PMID: 19337864; PMCID: PMC3703843.

134) Kilpatrick MM, Lowry DW, Firlik AD, Yonas H, Marion DW. Hyperthermia in the neurosurgical intensive care unit. *Neurosurgery.* 2000 Oct;47(4):850-5; discussion 855-6. doi: 10.1097/00006123-200010000-00011. PMID: 11014424.

135) Chau CYC, Craven CL, Rubiano AM, Adams H, Tülü S, Czosnyka M, Servadei F, Ercole A, Hutchinson PJ, Kolias AG. The Evolution of the Role of External Ventricular Drainage in Traumatic Brain Injury. *J Clin Med.* 2019 Sep 10;8(9):1422. doi: 10.3390/jcm8091422. PMID: 31509945; PMCID: PMC6780113.

136) Cnossen MC, Huijben JA, van der Jagt M, Volovici V, van Essen T, Polinder S, Nelson D, Ercole A, Stocchetti N, Citerio G, Peul WC, Maas AIR, Menon D,

Steyerberg EW, Lingsma HF; CENTER-TBI investigators. Variation in monitoring and treatment policies for intracranial hypertension in traumatic brain injury: a survey in 66 neurotrauma centers participating in the CENTER-TBI study. *Crit Care*. 2017 Sep 6;21(1):233. doi: 10.1186/s13054-017-1816-9. PMID: 28874206; PMCID: PMC5586023.

137) Ghajar JB. A guide for ventricular catheter placement. Technical note. *J Neurosurg*. 1985 Dec;63(6):985-6. doi: 10.3171/jns.1985.63.6.0985. PMID: 4056916.

138) Muirhead WR, Basu S. Trajectories for frontal external ventricular drain placement: virtual cannulation of adults with acute hydrocephalus. *Br J Neurosurg*. 2012 Oct;26(5):710-6. doi: 10.3109/02688697.2012.671973. Epub 2012 May 21. PMID: 22612284.

139) Jamjoom AAB, Joannides AJ, Poon MT, Chari A, Zaben M, Abdulla MAH, Roach J, Glancz LJ, Solth A, Duddy J, Brennan PM, Bayston R, Bulters DO, Mallucci CL, Jenkinson MD, Gray WP, Kandasamy J, Hutchinson PJ, Koliass AG, Ahmed AI; British Neurosurgical Trainee Research Collaborative. Prospective, multicentre study of external ventricular drainage-related infections in the UK and Ireland. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018 Feb;89(2):120-126. doi: 10.1136/jnnp-2017-316415. Epub 2017 Oct 25. PMID: 29070645; PMCID: PMC5800336.

140) Wilson T.J., Stetler W.R. Jr, Al-Holou W.N., Sullivan S.E. Comparison of the accuracy of ventricular catheter placement using freehand placement, ultrasonic guidance, and stereotactic neuronavigation. *J Neurosurg*. 2013 Jul;119(1):66-70. doi: 10.3171/2012.11.JNS111384. Epub 2013 Jan 18. PMID: 23330995.

141) Griesdale DE, McEwen J, Kurth T, Chittock DR. External ventricular drains and mortality in patients with severe traumatic brain injury. *Can J Neurol Sci*. 2010 Jan;37(1):43-8. doi: 10.1017/s031716710000963x. PMID: 20169772.

142) Abbott NJ. Evidence for bulk flow of brain interstitial fluid: significance for physiology and pathology. *Neurochem Int*. 2004 Sep;45(4):545-52. doi: 10.1016/j.neuint.2003.11.006. PMID: 15186921.

143) Sahuquillo J, Dennis JA. Decompressive craniectomy for the treatment of high intracranial pressure in closed traumatic brain injury. *Cochrane Database Syst Rev*.

2019 Dec 31;12(12):CD003983. doi: 10.1002/14651858.CD003983.pub3. PMID: 31887790; PMCID: PMC6953357.

144) Chesnut RM, Aguilera S, Buki A, Bulger EM, Citerio G, Cooper DJ, Arrastia RD, Diring M, Figaji A, Gao G, Geocadin RG, Ghajar J, Harris O, Hawryluk GWJ, Hoffer A, Hutchinson P, Joseph M, Kitagawa R, Manley G, Mayer S, Menon DK, Meyfroidt G, Michael DB, Oddo M, Okonkwo DO, Patel MB, Robertson C, Rosenfeld JV, Rubiano AM, Sahuquillo J, Servadei F, Shutter L, Stein DM, Stocchetti N, Taccone FS, Timmons SD, Tsai EC, Ullman JS, Videtta W, Wright DW, Zammit C. Perceived Utility of Intracranial Pressure Monitoring in Traumatic Brain Injury: A Seattle International Brain Injury Consensus Conference Consensus-Based Analysis and Recommendations. *Neurosurgery*. 2023 Aug 1;93(2):399-408. doi: 10.1227/neu.0000000000002516. Epub 2023 May 12. PMID: 37171175; PMCID: PMC10319366.

145) Hsieh J, Honda AF, Suárez-Fariñas M, Samson CM, Kedhar S, Mauro J, Francis J, Badamo J, Diaz VA, Kempen JH, Latkany PA. Fundus image diagnostic agreement in uveitis utilizing free and open source software. *Can J Ophthalmol*. 2013 Aug;48(4):227-34. doi: 10.1016/j.jcjo.2013.02.010. PMID: 23931458; PMCID: PMC3741676.

146) Zhao JH, Tan Q. Integrated analysis of genetic data with R. *Hum Genomics*. 2006 Jan;2(4):258-65. doi: 10.1186/1479-7364-2-4-258. PMID: 16460651; PMCID: PMC3525150.

147) Geeraerts T, Newcombe VF, Coles JP, Abate MG, Perkes IE, Hutchinson PJ, Outtrim JG, Chatfield DA, Menon DK. Use of T2-weighted magnetic resonance imaging of the optic nerve sheath to detect raised intracranial pressure. *Crit Care*. 2008;12(5):R114. doi: 10.1186/cc7006. Epub 2008 Sep 11. PMID: 18786243; PMCID: PMC2592740.

148) Stocchetti N, Carbonara M, Citerio G, Ercole A, Skrifvars MB, Smielewski P, Zoerle T, Menon DK. Severe traumatic brain injury: targeted management in the intensive care unit. *Lancet Neurol*. 2017 Jun;16(6):452-464. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30118-7. PMID: 28504109.

149) Vincent JL, Shehabi Y, Walsh TS, Pandharipande PP, Ball JA, Spronk P, Longrois D, Strøm T, Conti G, Funk GC, Badenes R, Mantz J, Spies C, Takala J. Comfort and patient-centred care without excessive sedation: the eCASH concept. *Intensive Care Med.* 2016 Jun;42(6):962-71. doi: 10.1007/s00134-016-4297-4. Epub 2016 Apr 13. PMID: 27075762; PMCID: PMC4846689.

150) Арефьев Александр Михайлович, Куликов А.С., Лубнин А.Ю. Дексмедетомидин в нейроанестезиологии // *Анестезиология и реаниматология.* 2017. №3. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/deksmedetomidin-v-neyroanesteziologii>

151) Robba C, Pozzebon S, Moro B, Vincent JL, Creteur J, Taccone FS. Multimodal non-invasive assessment of intracranial hypertension: an observational study. *Crit Care.* 2020 Jun 26;24(1):379. doi: 10.1186/s13054-020-03105-z. PMID: 32591024; PMCID: PMC7318399.

152) Cardim D, Robba C, Donnelly J, Bohdanowicz M, Schmidt B, Damian M, Varsos GV, Liu X, Cabeleira M, Frigieri G, Cabella B, Smielewski P, Mascarenhas S, Czosnyka M. Prospective Study on Noninvasive Assessment of Intracranial Pressure in Traumatic Brain-Injured Patients: Comparison of Four Methods. *J Neurotrauma.* 2016 Apr 15;33(8):792-802. doi: 10.1089/neu.2015.4134. Epub 2015 Dec 17. PMID: 26414916; PMCID: PMC4841086.

153) Robba C, Cardim D, Tajsic T, Pietersen J, Bulman M, Rasulo F, Bertuetti R, Donnelly J, Xiuyun L, Czosnyka Z, Cabeleira M, Smielewski P, Matta B, Bertuccio A, Czosnyka M. Non-invasive Intracranial Pressure Assessment in Brain Injured Patients Using Ultrasound-Based Methods. *Acta Neurochir Suppl.* 2018;126:69-73. doi: 10.1007/978-3-319-65798-1_15. PMID: 29492535.

154) Raboel PH, Bartek J Jr, Andresen M, Bellander BM, Romner B. Intracranial Pressure Monitoring: Invasive versus Non-Invasive Methods-A Review. *Crit Care Res Pract.* 2012;2012:950393. doi: 10.1155/2012/950393. Epub 2012 Jun 8. PMID: 22720148; PMCID: PMC3376474.

155) Verma D, Sadayandi RA, Anbazhagan S, Nagarajan K, Bidkar PU. Is optic nerve sheath diameter a promising screening tool to predict neurological outcomes and

the need for secondary decompressive craniectomy in moderate to severe head injury patients? A prospective monocentric observational pilot study. *Surg Neurol Int.* 2023 Aug 4;14:276. doi: 10.25259/SNI_318_2023. PMID: 37680910; PMCID: PMC10481796.

156) Shim Y, Kim J, Kim HS, Oh J, Lee S, Ha EJ. Intracranial Pressure Monitoring for Acute Brain Injured Patients: When, How, What Should We Monitor. *Korean J Neurotrauma.* 2023 Jun 28;19(2):149-161. doi: 10.13004/kjnt.2023.19.e32. PMID: 37431379; PMCID: PMC10329885.

157) Сычев А.А., Баранич А.И., Савин И.А., Ершова О.Н., Данилов Г.В., Струнина Ю.В., Курдюмова Н.В., Соколова Е.Ю., Сухорукова М.В., Милехина Д.А., Хомякова И.В. / Инфекционные осложнения у пациентов в остром периоде черепно-мозговой травмы // Вопросы нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко. 2023;87(2):56-62. doi: 7116/neiro20238702156

158) Chesnut RM, Temkin N, Videtta W, Petroni G, Lujan S, Pridgeon J, Dikmen S, Chaddock K, Barber J, Machamer J, Guadagnoli N, Hendrickson P, Aguilera S, Alanis V, Bello Quezada ME, Bautista Coronel E, Bustamante LA, Cacciatori AC, Carricondo CJ, Carvajal F, Davila R, Dominguez M, Figueroa Melgarejo JA, Fillipi MM, Godoy DA, Gomez DC, Lacerda Gallardo AJ, Guerra Garcia JA, Zerain GF, Lavadenz Cuentas LA, Lequipe C, Grajales Yuca GV, Jibaja Vega M, Kessler ME, López Delgado HJ, Sandi Lora F, Mazzola AM, Maldonado RM, Mezquia de Pedro N, Martínez Zubieta JR, Mijangos Méndez JC, Mora J, Ochoa Parra JM, Pahnke PB, Paranhos J, Piñero GR, Rivadeneira Pilacuán FA, Mendez Rivera MN, Romero Figueroa RL, Rubiano AM, Saraguro Orozco AM, Silesky Jiménez JI, Silva Naranjo L, Soler Morejon C, Urbina Z. Consensus-Based Management Protocol (CREVICE Protocol) for the Treatment of Severe Traumatic Brain Injury Based on Imaging and Clinical Examination for Use When Intracranial Pressure Monitoring Is Not Employed. *J Neurotrauma.* 2020 Jun 1;37(11):1291-1299. doi: 10.1089/neu.2017.5599. Epub 2020 Mar 4. PMID: 32013721; PMCID: PMC7249475.

159) Oshorov AV, Aleksandrova EV, Muradyan KR, Sosnovskaya OYu, Sokolova EYu, Savin IA. Pupillometry as a method for monitoring of pupillary light reflex in ICU patients. *Zhurnal Voprosy Neurokhirurgii Imeni N.N. Burdenko.* 2021;85(3):117-123. (In

Russ., In Engl.) doi: 10.17116/neiro202185031117

160) Jahns FP, Miroz JP, Messerer M, Daniel RT, Taccone FS, Eckert P, Oddo M. Quantitative pupillometry for the monitoring of intracranial hypertension in patients with severe traumatic brain injury. *Crit Care*. 2019 May 2;23(1):155. doi: 10.1186/s13054-019-2436-3. PMID: 31046817; PMCID: PMC6498599.

Используемые шкалы

Шкала Маршалла (адаптированная) [67]

- **диффузное повреждение I (отсутствует видимая патология)**

- **диффузное повреждение II**

цистерны основания мозга визуализируются

повреждения невысокой или смешанной плотности >25 см³

- **диффузное повреждение III (отек)**

смещение срединных структур 0 - 5 мм

цистерны основания мозга компримированы или не визуализируются

повреждения невысокой или смешанной плотности >25 см³

- **диффузное повреждение IV (смещение)**

Шкала Rotterdam [80, 81]

- **состояние базальных цистерн:**

0 — норма

1 — компримированные

2 — отсутствуют

- **смещение срединных структур:**

0 — нет или менее 5 мм

1 — более 5 мм

- **объемное воздействие за счет эпидуральной гематомы:**

0 — отсутствует

1 — присутствует

- **внутрижелудочковое или субарахноидальное кровоизлияние:**

0 — отсутствует

1 — присутствует

Шкала комы Глазго [68, 69, 72]**• Открывание глаз:**

- 1 – отсутствует
- 2 – на боль
- 3 – на речь
- 4 – спонтанное

• Ответ на болевой стимул:

- 1 – отсутствует
- 2 – сгибательная реакция
- 3 – разгибательная реакция
- 4 – отдергивание
- 5 – локализация раздражения
- 6 – выполнение команды

• Вербальный ответ:

- 1 – отсутствует
- 2 – нечленораздельные звуки
- 3 – непонятные слова
- 4 – спутанная речь
- 5 – ориентированность полная

- 15 баллов – ясное сознание;
- 14 баллов – легкое оглушение
- 12-13 баллов – глубокое оглушение;
- 9-11 баллов – сопор;
- 6-8 баллов – умеренная кома;
- 4-5 баллов – глубокая кома;
- 3 балла – атоническая кома

Шкала FOUR [68, 73]**• Глазные реакции (E)**

- 4 – Глаза открыты, слежение и мигание по команде
- 3 – Глаза открыты, но нет слежения
- 2 – Глаза закрыты, открываются на громкий звук, но слежения нет
- 1 – Глаза закрыты, открываются на боль, но слежения нет
- 0 – Глаза остаются закрытыми в ответ на боль

• Двигательные реакции (M)

- 4 – Выполняет команды (знак отлично, кулак, знак мира)
- 3 – Локализует боль
- 2 – Сгибательный ответ на боль
- 1 – Разгибательная поза на боль
- 0 – Нет ответа на боль или генерализованный миоклонический эписпастус

• Стволовые рефлексы (B)

- 4 – Зрачковый и роговичный рефлексы сохранены
- 3 – Один зрачок расширен и не реагирует на свет
- 2 – Зрачковый или роговичный рефлексы отсутствуют
- 1 – Зрачковый и роговичный рефлексы отсутствуют
- 0 – Отсутствуют зрачковый, роговичный и кашлевой рефлексы

• Дыхательный паттерн (R)

- 4 – Не интубирован, регулярное дыхание
- 3 – Не интубирован, дыхание Чейн–Стокса
- 2 – Не интубирован, нерегулярное дыхание
- 1 – Сопrotивляется аппарату ИВЛ
- 0 – Полностью синхронен с аппаратом ИВЛ или апноэ

- 16 баллов — сознание ясное
- 15 баллов — умеренное оглушение
- 13-14 баллов — глубокое оглушение
- 9-12 баллов — сопор
- 7-8 баллов — кома I (умеренная)
- 1-6 баллов — кома II (глубокая)
- 0 баллов — кома III (запредельная), гибель коры мозга

Ричмондская шкала возбуждения - седации (RASS) [70, 71]

- | | |
|-------------------------------------|--|
| + 4 Агрессивен – | представляет опасность для медицинского персонала |
| + 3 Крайне возбужден – | удаляет трубки и катетеры, агрессивен к мед персоналу |
| + 2 Возбужден – | нецеленаправленные движения/ десинхронизация с ИВЛ |
| + 1 Беспокоен – | взволнован, движения не энергичные и не агрессивные |
| 0 – | бодрствует, спокоен, внимателен |
| – 1 Сонлив – | при вербальном контакте не закрывает глаза дольше 10 сек |
| – 2 Легкая седация – | при вербальном контакте закрывает глаза через 10 сек |
| – 3 Умеренная седация – | любое движение в ответ на голос |
| – 4 Глубокая седация – | нет реакции на голос, есть движения на физ. стимуляцию |
| – 5 Отсутствие пробуждения – | нет реакции на голос и физическую стимуляцию |

Шкалы оценки исходов заболевания**Шкала исходов Глазго [74, 108]**

- 1 - Смерть**
- 2 - Стойкое вегетативное состояние**
Пациент не проявляет никаких корковых функций
- 3 - Тяжелые нарушения жизнедеятельности**
В повседневной жизнедеятельности пациент зависит от окружающих в связи с умственными или физическими нарушениями
- 4 - Умеренные нарушения жизнедеятельности**
Пациент независим в повседневной жизни.
- 5 - Хорошее восстановление**
Восстановление нормальной деятельности, несмотря на возможное наличие минимального неврологического дефицита

Шкала Рэнкин [74, 107]

- 0 - Нет патологических симптомов**
- 1 - способен выполнять обычные повседневные обязанности**
- 2 - Незначительное ограничение жизнедеятельности**
неспособен выполнять некоторые обязанности, но справляется с делами без посторонней помощи
- 3 - Умеренное ограничение жизнедеятельности:**
потребность в некоторой помощи
- 4 - Выраженное ограничение жизнедеятельности;**
справляться со своими физическими потребностями без посторонней помощи
- 5 - Грубое ограничение жизнедеятельности;**
прикован к постели, потребность в постоянной помощи медицинского персонала
- 6 - Смерть пациента**

Шкала Карновского [110]

- **Нормальная физическая активность, больной не нуждается в специальном уходе**

100% - Состояние нормальное, нет жалоб и симптомов заболевания

90% - Нормальная активность сохранена, но имеются незначительные симптомы заболевания

80% - Нормальная активность возможна при дополнительных усилиях, при умеренно выраженных симптомах заболевания

- **Ограничение нормальной активности при сохранении полной независимости больного**

70% - Больной обслуживает себя самостоятельно, но не способен к нормальной деятельности или работе

60% - Больной иногда нуждается в помощи, но в основном обслуживает себя сам

50% - Больному часто требуется помощь и медицинское обслуживание

- **Больной не может обслуживать себя самостоятельно, необходим уход или госпитализация**

40% - Большую часть времени больной проводит в постели, необходим специальный уход и посторонняя помощь

30% - Больной прикован к постели, показана госпитализация, хотя терминальное состояние не обязательно

20% - Сильные проявления болезни, необходима госпитализация и поддерживающая терапия

10% - Умиравший больной, быстрое прогрессирование заболевания

0% - Смерть

Дифференцированная шкала исходов ЧМТ Доброхотовой [74, 109]**- Выздоровление.**

Полное восстановление трудоспособности, пациент работает на прежнем месте, жалоб не предъявляет, самочувствие хорошее, в социальном поведении, работе и учебе такой же, каким был до травмы.

- Легкая астения.

Утомляемость повышена, но нет снижения памяти и затруднений концентрации внимания, работает с полной нагрузкой на прежнем месте.

- Умеренная астения.

Снижение памяти. Трудится на прежней работе, но менее продуктивно, чем до ЧМТ.

- Грубая астения.

Пациент быстро устает физически и психически, память снижена, внимание истощаемо, часто возникают головные боли и другие проявления дискомфорта. Трудится на менее квалифицированной работе. III группа инвалидности.

- Выраженные нарушения психики и/или двигательных функций.

Пациент способен обслуживать себя. II группа инвалидности.

- Грубые нарушения психики двигательных функций или зрения.

Пациент нуждается в постороннем уходе. I группа инвалидности.

- Вегетативное состояние.**- Смерть.**