

УДК 616.16.616.833.1-001

## КОНСТАНТА ВРЕМЕНИ ЦЕРЕБРАЛЬНОГО МИКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА У ПАЦИЕНТОВ С ТЯЖЕЛОЙ СОЧЕТАННОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМОЙ

А.О. Трофимов<sup>1,2</sup>, Г.В. Калентьев<sup>1</sup>, О.В. Военнов<sup>1,2</sup>, Д.С. Мартынов<sup>3</sup>, В.Н. Григорьева<sup>2</sup>,

<sup>1</sup>ГБУЗ НО «Нижегородская областная больница им. Н.А. Семашко»,

<sup>2</sup>ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия»,

<sup>3</sup>ГБОУ ВПО «Нижегородский государственный технический университет им. Р.Е. Алексеева», г. Н. Новгород

*Трофимов Алексей Олегович – e-mail: Xtro7@mail.ru*

Одним из показателей, который позволяет оценить совокупные емкостные и резистивные характеристики пиального ложа головного мозга, является – постоянная времени церебрального микроциркуляторного русла. Цель работы. Изучение состояния константы времени церебрального микроциркуляторного русла при тяжелой сочетанной черепно-мозговой травме (СЧМТ) с развитием и без развития оболочечных внутричерепных гематом. Материалы и методы. Изучены результаты лечения 116 пациентов с тяжелой СЧМТ. Мужчин было 63, женщин – 53. Возраст больных составил в среднем 34±14 лет. Выделены 2 группы: 1-я группа – 58 пациента с СЧМТ без гематом, 2-я группа – 58 пострадавших с СЧМТ и сдавлением мозга внутричерепными гематомами. Группы были сопоставимы по возрасту, тяжести ЧМТ, сочетанным повреждениям, исходам лечения. Всем пациентам проводилось перфузионное компьютерно-томографическое (ПКТ) исследование. Анализировался показатель артериовенозной амплитуды колебания регионального церебрального объема циркулирующей крови. ПКТ дополнялась транскраниальной доплерографией средних мозговых артерий и оценкой среднего АД. Использовалась формула расчета по М. Kasprowicz и М. Czosnyka. Результаты. Средние значения в группах исследования оказались статистически значимо ниже средней нормативной величины этого показателя, (0,10±0,02 с и 0,22±0,06 с, p<0,05). Средний показатель в группе пациентов с СЧМТ после удаления оболочечных гематом был значимо ниже, чем в группе СЧМТ без сдавления мозга, как на стороне удаленной гематомы (p=0,0152), так и на противоположной стороне (p=0,044). Произведенный анализ величины при различных видах внутричерепных гематом не показал статистически значимых отличий между ними (p=0,815). Не было выявлено существенных различий значений в перифокальной зоне удаленной гематомы по сравнению с симметричной зоной противоположного полушария (p=0,399). Результаты указывают на нарушение регуляции церебрального капиллярного кровотока при тяжелой СЧМТ, усугубляющееся при развитии оболочечных гематом.

**Ключевые слова:** константа времени церебрального микроциркуляторного русла, политравма.

The cerebrovascular time constant ( $\tau$ ), depends on cerebrovascular resistance and compliances of a network of pial arteries. This parameter characterizes the state of cerebral autoregulation.

The aim of the study was to assess the time constant of cerebral arterial bed in severe traumatic brain injury patients (TBI) with and without intracranial hematomas. We examined 116 polytrauma patients with severe TBI (mean 34±14 years, 63 men, 53 women). The first group included 58 patients without intracranial hematomas and the second group included 58 patients with epidural (7), subdural (48) and multiple (3) hematomas.

Perfusion CT (PCT) was performed in 1–12 days after TBI in the first group and in 2–8 days after surgical evacuation of the hematoma in the second group. Arteriovenous amplitude of regional cerebral blood volume oscillation was calculated as the difference of arterial and venous blood volume in the «region of interest» of 1 cm<sup>2</sup>. Mean arterial pressure was measured and the flow rate of middle cerebral artery was recorded with transcranial dopplerography after PCT. Time constant was calculated by the formula of C. Avezaat (1984) modified by M. Kasprowicz (2011) and M. Czosnyka (2012). Results. The  $\tau$  was shorter (p = 0,05) in both 1 and 2 group in comparison with normal date by M. Kasprowicz (2012). The time constant in the 2 group was shorter than in the 1 group, both on the side of the former hematoma (p=0,012), and on the contralateral side (p=0,044). The results indicate severe dysregulation of cerebral capillary blood flow in severe TBI which increases in the patients with traumatic intracranial hematomas.

**Key words:** cerebrovascular time constant, polytrauma.

### Введение

Основой терапии повреждений головного мозга является поддержание его адекватной перфузии и оксигенации, что невозможно без оценки этих параметров и своевременной коррекции выявленных нарушений [1, 2].

Считается, что нейромониторинг не должен ограничиваться мониторингом отдельных параметров гомеостаза, а должен стремиться к определению и мониторингу

состояния различных органов и систем на основе интегрального анализа с вычислением производных (суррогатных) индексов и величин, отражающих состояние различных звеньев церебрального гомеостаза для последующей коррекции выявленных нарушений [3].

Такой подход позволяет определять функциональное состояние тех структур, прямое исследование которых либо невозможно, либо доступно лишь в эксперименте,

например церебрального микроциркуляторного русла [4]. Традиционно оценку состояния церебральной микроциркуляции было принято проводить по величине податливости его артериального звена (артериальный комплаенс) [5] и резистивности венозного звена [6].

Вместе с тем, в клинической практике до последнего времени определение этих значений имело существенные технические ограничения, связанные с необходимостью прижизненной оценки пульсового изменения площади исследуемого магистрального сосуда на протяжении одного сердечного цикла [7, 8].

Эти ограничения отсутствуют при определении  $\tau$  – константы времени церебрального микроциркуляторного русла (time constant, англ.), характеризующей время полного заполнения кровью пиального русла мозга на протяжении одного сердечного цикла [9].

Данный показатель является произведением величин цереброваскулярного комплаенса и резистивности и не зависит от пульсовой разницы площади несущего сосуда [10].

Несмотря на название, значения константы времени различаются при разной церебральной патологии: субарахноидальном кровоизлиянии, стенозах сонных артерий, гипоксическом повреждении головного мозга и др. [11, 12, 13].

В широком смысле, изменения  $\tau$  отражают способность мозга к поддержанию постоянства перфузии церебрального микроциркуляторного русла в условиях спонтанных изменений артериального и внутричерепного давлений [14]. Однако до настоящего времени особенности  $\tau$  при тяжелой сочетанной черепно-мозговой травме (СЧМТ) остаются недостаточно изученными.

**Целью настоящей работы** явилось определение состояния константы времени церебрального микроциркуляторного русла при тяжелой сочетанной ЧМТ с развитием и без развития оболочечных внутричерепных гематом.

#### Материал и методы

Были изучены результаты лечения 116 пациентов с тяжелой СЧМТ, находившихся на лечении в Нижегородской ОКБ им. Н.А. Семашко в 2011–2014 гг.

Мужчин было 63, женщин – 53. Возраст больных составлял от 15 до 73 лет, в среднем  $34 \pm 14$  лет. Все пациенты получали лечение по протоколу Advanced Trauma Life Support.

В зависимости от наличия внутричерепных кровоизлияний все пациенты были разделены на 2 группы, первую из которых составили 58 пациентов с СЧМТ без гематом, а вторую – 58 пострадавших с СЧМТ и сдавлением мозга внутричерепными гематомами (ВЧГ).

Группы были сопоставимы по возрасту, тяжести черепно-мозговой травмы и сочетанных повреждений. Характеристика пациентов приведена в таблице 1.

Уровень бодрствования по шкале ком Глазго в первой группе составил  $11,2 \pm 1,4$ , во второй –  $10,1 \pm 3,4$  балла.

Тяжесть повреждений по Injury Severity Score в первой группе составила  $31 \pm 12$ , во второй –  $28 \pm 11$  баллов.

Из 58 пациентов второй группы эпидуральные гематомы были выявлены у 7 человек, субдуральные – у 48, а множественные – у 3 пострадавших. Все гематомы находились преимущественно в височной области.

**ТАБЛИЦА 1.**

*Клиническая характеристика пациентов групп исследования*

Параметры	Группа 1	Группа 2
	число пострадавших	число пострадавших
Ушиб мозга 1-ой степени	5	5
Ушиб мозга 2-ой степени	22	22
Ушиб мозга 3-ей степени	31	31
Переломы длинных трубчатых костей	18	17
Переломы таза	10	7
Повреждения верхнешейного отдела позвоночника	23	22
Краниофациальные повреждения	18	20
Ушибы легких	58	58
<b>Всего</b>	<b>58 (100%)</b>	<b>58(100%)</b>

Все пострадавшие были оперированы в течение первых 3 суток. Из них в течение первых суток по поводу гематом были прооперированы 53 пациента (91,4%).

Исходы лечения оценивались по шкале Глазго при выписке. Характеристика исходов лечения у больных 1-ой и 2-ой групп приведена в таблице 2.

**ТАБЛИЦА 2.**

*Распределение пациентов по шкале исходов Глазго (ШИГ) в обследованных группах больных*

Количество N (%)	ШИГ 1	ШИГ 2	ШИГ 3	ШИГ 4	ШИГ 5	Всего
	Хорошее восстановление	Умеренная инвалидизация	Грубая инвалидизация	Вегетативный статус	Смерть	
Группа 1	27	16	11	3	1	58 (100%)
Группа 2	25	14	8	8	3	58 (100%)

#### Инструментальные исследования

Всем пациентам проводилось перфузионное компьютерно-томографическое (ПКТ) исследование головного мозга на 64-срезовом томографе Toshiba Aquilion TSX-101A (Toshiba Medical systems, Netherland).

ПКТ головного мозга была проведена в 1-ой группе в сроки от 1 до 14 суток с момента получения травмы (в среднем на  $4 \pm 3$  сут.), во 2-ой группе – в сроки от 2 до 8 суток после удаления гематом (в среднем на  $4 \pm 2$  сут.).

Протокол ПКТ включал инициальную неконтрастную КТ головного мозга (Shin B.J., 2014). Далее проводилось 4 продленных сканирования толщиной 32 мм в течение 55 секунд на фоне введения контрастного вещества. Контрастное вещество (Ultravist 370, Shering AG, Germany) вводилось автоматическим шприцем-инъектором (Stellant, One Medrad, Indianola, PA) в периферическую вену через стандартный катетер (20G) со скоростью 5 мл/с в дозе 50 мл на 1 исследование или центральную вену со скоростью 3 мл/с в дозе 35 мл на 1 исследование.

После сканирования объем данных передавался и анализировался в компьютерной программе Vitrea 2 (Vital Imaging, Inc., ver 4.1.8.0).

«Зоны интереса» устанавливались симметрично субкортикально в височных долях на уровне средней височной извилины, что соответствовало зоне кровоснабжения средней мозговой артерии.

У пациентов второй группы «зона интереса», расположенная на стороне удаленной гематомы, соответствовала перифокальной зоне микроциркуляторных изменений.

Для вычисления  $\tau$  нами использовался показатель пульсовой амплитуды колебания регионального церебрального объема циркулирующей крови ( $\Delta$ CBV), который рассчитывался как разница артериального и венозного объемов циркулирующей крови в «зоне интереса» площадью  $1 \text{ см}^2$  [15].

Непосредственно после ПКТ выполнялась транскраниальная доплерография обеих средних мозговых артерий (Спектромед, Сономед 300М, РФ) и оценка артериального давления (АД) с расчетом среднего АД (Кардекс, МАР-03, РФ).

#### Статистический анализ

При анализе результатов использовалась формула расчета константы времени церебрального микроциркуляторного русла, предложенная С. Avezaat [16] с поправками М. Kasprowicz [14] и М. Czosnyka [9]:

$\tau = \text{амплитуда CaBV} \times \text{срАД} / \text{Vmean} \times \text{амплитуда АД}$ , где амплитуда CaBV – амплитуда колебания артериального церебрального объема циркулирующей крови в производном сосуде без учета площади его сечения,

срАД – среднее артериальное давление,

Vmean – средняя скорость кровотока в средней мозговой артерии,

амплитуда АД – пульсовое артериальное давление.

За амплитуду CaBV принимались значения  $\Delta$ CBV в «зоне интереса» площадью  $1 \text{ см}^2$ , что не противоречит исходной формуле [14, 17].

Референсный интервал  $\tau$  (условная норма) был выбран согласно данным М. Kasprowicz  $0,22 \pm 0,06 \text{ с}$  [14].

Сравнения между группами проводились по t-критерию Стьюдента и LSD критерию Фишера. Уровень значимости принимался  $p < 0,05$ . Использовался пакет прикладных программ статистического анализа данных Statistica 7.0.

#### Результаты исследования

Анализируемые параметры в исследуемых группах приведены в таблице 3.

**ТАБЛИЦА 3.**

*Распределение исследуемых показателей в группах*

	Среднее АД (мм рт. ст)	Амплитуда АД (мм рт. ст)	Vmean (см/с)	$\Delta$ CBV (см <sup>3</sup> )	$\tau$ (с)
Группа 1	99,1 $\pm$ 13,6	63,9 $\pm$ 11,7	41,1 $\pm$ 13,3	2,6 $\pm$ 0,8	0,10 $\pm$ 0,02
Группа 2 (на стороне удаленной гематомы)	97,9 $\pm$ 14,6	65,3 $\pm$ 12,2	46,5 $\pm$ 16,4	2,6 $\pm$ 1,8	0,08 $\pm$ 0,08
Группа 2 (на стороне, противоположной удаленной гематоме)	97,9 $\pm$ 14,6	65,3 $\pm$ 12,2	41,7 $\pm$ 13,8	2,9 $\pm$ 1,4	0,09 $\pm$ 0,07
P (1-2)	0,701	0,541	0,086	0,772	0,012*
P (1-3)	0,225	0,428	0,821	0,355	0,044*
P (2-3)	0,231	0,166	0,284	0,62	0,399

**Примечание:** \* – различия статистически значимы.

Средние значения  $\tau$  в каждой из групп обследованных нами больных с тяжелой сочетанной ЧМТ (как с гематомами, так и без них) оказались статистически значимо ниже средненормативной величины этого показателя, приводимой в публикациях М. Kasprowicz [14],  $p < 0,05$ .

Средний показатель константы времени церебрального микроциркуляторного русла в группе пациентов с СЧМТ после удаления оболочечных гематом был значимо ниже, чем в группе СЧМТ без сдавления мозга, как на стороне удаленной гематомы ( $p = 0,012$ ), так на противоположной стороне ( $p = 0,044$ ) (таблица 3).

Не было выявлено существенных различий значений  $\tau$  при различных видах внутримозговых гематом, а также в перифокальной зоне удаленной гематомы по сравнению с симметричной зоной противоположного полушария.

Значимого влияния возраста пострадавших на величину константы времени церебрального микроциркуляторного русла обнаружено не было ( $p > 0,05$ ).

#### Обсуждение

Ключевую роль в развитии мозговой гипоперфузии и вторичной церебральной ишемии играют нарушения церебральной микроциркуляции [18].

Одним из показателей, который позволяет оценить одновременно и емкостные, и резистивные характеристики пиального ложа головного мозга, является  $\tau$  – постоянная времени церебрального микроциркуляторного русла, которая рассчитывается как произведение величин церебрального артериального комплаенса и сопротивления церебрального сосудистого русла [13].

По нашему мнению, причин уменьшения  $\tau$  при СЧМТ может быть несколько, но все они, по-видимому, связаны с развитием посттравматического отека головного мозга.

С одной стороны, развитие смешанного экстра-интрацеллюлярного отека непосредственно ведет к снижению артериального комплаенса [19].

С другой стороны, развившийся отек может вызывать диастолическую компрессию пиального русла и уменьшать суммарный объем емкостных сосудов, что уменьшает величину цереброваскулярной резистивности [20].

Таким образом, падение значений константы времени связано с одновременным снижением обеих ее составляющих: и податливости артериального русла, и цереброваскулярной резистивности.

Укорочение  $\tau$  при СЧМТ на стороне устраненной компрессии оболочечной гематомой может быть объяснено регионарной вазодилатацией пиальных сосудов вследствие нарушения процессов ауторегуляции тонуса сосудистой стенки [20].

Косвенно это подтверждается фактом сохранения изменений  $\tau$  даже после устранения факторов компрессии. Утрата ауторегуляции церебральной микроциркуляции может приводить к нарушению оттока крови из микроциркуляторного русла и длительному депонированию части ее в резистивных сосудах, в результате чего пиальное русло может заполняться значительно быстрее [21].

Необходимо отметить, что наша работа не лишена некоторых методологических ограничений, влияние которых мы постарались свести к минимуму.

Так, мы считаем, что провести динамическую оценку  $\tau$  без повторного перфузионного КТ-сканирования невозможно.

Мы должны констатировать, что не удалось полностью устранить математическую ошибку, связанную с измерением площади «зоны интереса».

Нами было отмечено, что вычисление артериовенозного изменения регионарного объема циркулирующей крови невозможно на компьютерных томографах, использующих для расчета показателей перфузии алгоритмы с «исключением» потока в крупных сосудах.

По нашему мнению, для разработки методов коррекции выявленных изменений константы времени церебрально-микроциркуляторного русла необходимо исследование ее составляющих: цереброваскулярной резистивности и комплаенса.

Однако уже в настоящее время результаты нашего исследования создают условия для дифференцированного подхода к решению вопроса о сроках ортопедической коррекции внечерепных повреждений у пострадавших с сочетанной черепно-мозговой травмой – в период нормализации состояния церебральной микроциркуляции и минимального риска развития вторичного повреждения головного мозга.

#### Выводы

Константа времени ( $\tau$ ) церебрального микроциркуляторного русла при сочетанной тяжелой черепно-мозговой травме значимо уменьшается по сравнению с нормой.

У пострадавших с сочетанной тяжелой черепно-мозговой травмой после удаления оболочечных гематом константа времени микроциркуляторного русла имеет статистически значимо более низкие значения, чем у пациентов с тяжелой сочетанной черепно-мозговой травмой, не имевших сдавления головного мозга.

Полученные результаты указывают на нарушение ауторегуляции церебральной микроциркуляции при тяжелой сочетанной черепно-мозговой травме, усугубляющееся при развитии оболочечных гематом.

#### ЛИТЕРАТУРА

- Lewis P., Rosenfeld J. Monitoring of the Association Between Cerebral Blood Flow Velocity and Intracranial Pressure. *Acta Neurochir. Suppl.* 2012. № 114. P. 147-152.
- Budohoski K., Schmidt B., Smielewski P. Non-Invasively Estimated ICP Pulse Amplitude Strongly Correlates with Outcome After TBI. *Acta Neurochir. Suppl.* 2012. № 114. P. 121-125.
- Семенютин В.Б. Оценка состояния мозгового кровообращения с помощью кросс-спектрального анализа спонтанных колебаний системной и церебральной гемодинамики. *Нейрохирургия.* 2008. № 1. С. 48-57.
- Семенютин В.Б. *Оценка состояния мозгового кровообращения с помощью кросс-спектрального анализа спонтанных колебаний системной и церебральной гемодинамики. Нейрохирургия.* 2008. № 1. С. 48-57.
- Varsos G., Richards H., Kasprowicz M. Critical closing pressure determined with a model of cerebrovascular impedance. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism.* 2013. № 33. P. 235-243.
- Avezaat C.J., Eijndhoven J.H. Cerebrospinal fluid pulse pressure and craniospatial dynamics. A theoretical, clinical and experimental study. Erasmus University, Rotterdam. 1984.
- Dewey R., Pierer H., Hunt W.E. Experimental cerebral hemodynamics-vasomotor tone, critical closing pressure, and vascular bed resistance. *J. Neurosurg.* 1974. 41 p.
- Carrera E., Kim D., Castellani G. Cerebral arterial compliance in patients with internal carotid artery disease. *Eur. J. Neurology.* 2010. № 18. P. 711-718.
- Riva N., Budohoski K., Smielewski P. et al. Transcranial Doppler Pulsatility Index: what it is and what it isn't. *Neurocrit. Care.* 2012. № 17. P. 58-66.
- Czosnyka M., Richards H., Reinhard M. Cerebrovascular time constant: dependence on cerebral perfusion pressure and end-tidal carbon dioxide concentration. *Neurol. Res.* 2012. № 34. P. 17-24.
- Kasprowicz M., Diedler J., Reinhard M. Time constant of the cerebral arterial bed. *Acta Neurochir. Suppl. (Wien).* 2012. № 114. P. 17-21.
- Kasprowicz M. Badania hemodynamiki mazzgowej na podstawie analizy pulsacji cisnienia wewnatrzczaszkowego, cisnienia tetniczego i przepływu krwi m zgowej. *Oficina Wydawnicza Politechniki Wroclawskiej.* Wroclaw. 2012. P. 78.
- Howlett J., Northington F. Cerebrovascular autoregulation and neurologic injury in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatr. Res.* 2013. № 74 (5). P. 525-35.
- Varsos G., Richards H., Kasprowicz M. Cessation of Diastolic Cerebral Blood Flow Velocity: The Role of Critical Closing Pressure. *Neurocrit. Care.* 2013. P. 19.
- Kasprowicz M., Diedler J., Reinhard M. Time constant of the cerebral arterial bed in normal subjects. *Ultrasound Med. Biol.* 2012. № 38. P. 1129-1137.
- Baludent O., Gondry-Jouet C., Stoquart-Elsankari S. Value of phase contrast magnetic resonance imaging for investigation of cerebral hydrodynamics. *J. Neuroradiol.* 2006. Dec. № 33 (5). P. 292-303.
- Avezaat C.J., van Eijndhoven J.H. (1986) Clinical observations on the relationship between cerebrospinal fluid pulse pressure and intracranial pressure. *Acta Neurochir. (Wien).* 1986. № 79. P. 13-29.
- Shin B.J., Anumula N. Does the Location of the Arterial Input Function Affect Quantitative CTP in Patients with Vasospasm? *Am. J. Neuroradiol.* 2014. № 35. P. 49-54.
- Семенютин В.Б., Печиборщ Д.А. Оценка динамической ауторегуляции мозгового кровотока с помощью передаточной функции. *Вестник Военно-медицинской академии.* 2013. № 2 (42). С. 180-188.
- Семенютин В.Б., Печиборщ Д.А. *Оценка динамической ауторегуляции мозгового кровотока с помощью передаточной функции. Вестник Военно-медицинской академии.* 2013. № 2 (42). P. 180-188.
- Ursino M., Lodi C. A simple mathematical model of the interaction between intracranial pressure and cerebral hemodynamics. *J. Appl. Physiol.* 1997. № 82. P. 1256-1269.
- Marmarou A. A review of progress in understanding the pathophysiology and treatment of brain edema. *Neurosurg Focus.* 2007. May, 15. № 22 (5). P. 1.
- Lassen N.A. Autoregulation of cerebral blood flow. *Circ. Res.* 1964.15. Suppl. P. 201-204.
- Mark ter Laan. *Neuromodulation of cerebral blood flow.* Groningen. The Netherlands: Proefschrift ter verkrijging van de graad van doctor. 2014.