

## **ПАТОФИЗИОЛОГИЯ, МОНИТОРИНГ И МЕТОДЫ КОРРЕКЦИИ ВНУТРИЧЕРЕПНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ПОСТРАДАВШИХ С ТЯЖЕЛОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМОЙ**

**Кошман И.П.<sup>1,2</sup>, Калинин А.Г.<sup>1,2</sup>, Рузаева А.А.<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Омск;

<sup>2</sup>Бюджетное учреждение здравоохранения Омской области Городская клиническая больница № 1 им. Кабанова А.Н., Омск, e-mail: [koshman.igor1993@yandex.ru](mailto:koshman.igor1993@yandex.ru)

---

Тяжелая черепно-мозговая травма (ТЧМТ) является наиболее серьезным видом повреждения головного мозга. Летальность при ТЧМТ колеблется от 41% до 85%. Основная причина неблагоприятных исходов при ТЧМТ – прогрессирующая внутричерепная гипертензия (ВЧГ) с развитием в последующем вторичных осложнений. В результате травмы нарушаются функции гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), что способствует развитию вазогенного отека головного мозга (ОГМ). Как известно, череп имеет четкие границы, поэтому увеличение объема мозга из-за накопления жидкости интерстицием приводит к возникновению синдрома ВЧГ. При этом развившаяся ВЧГ грозит ишемией мозга путем снижения внутрисосудистой жидкостной составляющей. В последующем от характера и степени поражения головного мозга, а также от выраженности отека и влияния его на стволовые структуры в значительной степени зависит тяжесть состояния пациентов с ТЧМТ. Клиника локального отека совпадает с клиническими проявлениями ТЧМТ, поэтому при оценке неврологического статуса различия между ними не выявляются. При диффузном отеке мозга на первое место выходит клиника дислокационного синдрома наряду с симптомами ТЧМТ, что сопровождается нарушением витальных функций. Корректная интенсивная терапия в реанимации основывается на нейромониторинге, включающем оценку соматического и неврологического статусов пациента, и комплексе показателей инструментальных методов обследования (транскраниальной доплерографии, мультиспиральной компьютерной томографии, инвазивном интравентрикулярном мониторинге внутричерепного давления). К сожалению, большинство вариантов коррекции посттравматического синдрома ВЧГ являются лишь рекомендациями или опциями по лечению пациентов, не имея под собой обширной доказательной базы. Непосредственное воздействие на вазогенный компонент ОГМ системным ангиопротектором может быть многообещающим звеном для коррекции синдрома ВЧГ.

---

Ключевые слова: тяжелая черепно-мозговая травма, отек головного мозга, внутричерепное давление, внутричерепная гипертензия, нейромониторинг.

## **PATHOPHYSIOLOGY, MONITORING AND METHODS OF CORRECTION OF INTRACRANIAL HYPERTENSION IN PATIENTS WITH SEVERE TRAUMATIC BRAIN INJURY**

**Koshman I.P.<sup>1,2</sup>, Kalinichev A.G.<sup>1,2</sup>, Ruzaeva A.A.<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Omsk State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Omsk;

<sup>2</sup>Budgetary Healthcare Institution of the Omsk Region Kabanov A.N. Municipal clinic, Omsk, e-mail: [koshman.igor1993@yandex.ru](mailto:koshman.igor1993@yandex.ru)

---

Severe traumatic brain injury (TBI) is the most serious type of brain damage. The mortality rate of the severe TBI ranges from 41% to 85%. The main cause of poor outcomes in TBI is progressive intracranial hypertension (ICP) with subsequent development of secondary complications. As a result of the injury, the functions of the blood-brain barrier (BBB) are disrupted, which contributes to the development of vasogenic cerebral edema (CE). As it is known the skull is rigid, that's why increase of the brain volume as a result of accumulation of free fluid in the interstitial leads to the development of ICP syndrome. Intracranial hypertension, in its turn, contributes to the progression of brain ischemia due to the decrease of the intravascular fluid component. Further the severity of the condition of patients with TBI largely depends of the nature and the degree of brain damage, as well as on the severity of edema and its effect on stem structures. The clinic of local edema coincides with the clinical manifestations of severe TBI, so there are no differences between them when assessing the neurological status. With diffuse edema of the brain, the clinic of dislocation syndrome comes out at the first place along with the symptoms of TBI, which is accompanied by violation of vital functions. Correct intensive care in the intensive care unit is based on neuromonitoring, including estimation of the somatic and neurological status of the patient and set of instrumental examination methods (transcranial Dopplerography, multispiral computed tomography,

**invasive intraventricular monitoring of intracranial pressure). Unfortunately, all known methods of correction of post-traumatic CE are only recommendations or options for the treatment of patients and do not have serious evidence base. Direct effect on the vasogenic component of the pathogenesis of CE with a systemic angioprotector may be one of promising areas of treatment of ICP.**

Keywords: severe traumatic brain injury, cerebral edema, intracranial pressure, intracranial hypertension, neuromonitoring.

В 2020 г. наблюдалось снижение общего числа травматизма. Вероятно, это связано с эпидемиологической обстановкой, причиной которой является новая коронавирусная инфекция, повлекшая за собой череду карантинных, изоляционных, ограничительных мер. Вышесказанное способствовало уменьшению дорожно-транспортного, уличного, бытового и производственного травматизма. Однако тяжелая черепно-мозговая травма (ТЧМТ) по-прежнему встречается достаточно часто. Ежегодно в России черепно-мозговую травму (ЧМТ) получают около 420 тыс. человек взрослого населения [1]. По данным В.В. Крылова с соавт. (2016, 2021), при анализе хирургической активности за 2014–2020 гг. выполнено около 15,2 операции на 100 тыс. населения относительно тяжелой ЧМТ (острые эпи- или субдуральные гематомы, внутримозговые гематомы, ушибы головного мозга, вдавленные переломы). В 2014 г. оперированы 22 681 пациент, в 2019 г. – 21 117, а в 2020 г. – почти на 5 тыс. меньше (16348) [2–4]. Черепно-мозговая травма встречается чаще у лиц работоспособного возраста от 20 до 50 лет. Одной из основных причин инвалидизации, а также смерти пострадавших является тяжелая ЧМТ. Стойкую нетрудоспособность приобретают в результате ЧМТ 25–30% лиц [5, 6]. В структуре летальных исходов из всех видов травм на ЧМТ приходится до 50%. При наличии внутримозговых гематом и очагов ушиба головного мозга летальность определяется в пределах от 41% до 85% [5, 7].

Доминирующим фактором неблагоприятного исхода у пострадавших в остром периоде ТЧМТ является прогрессирующее развитие отека головного мозга. Увеличение объема мозга сопровождается развитием вторичных патологических изменений и нарушением жизненных функций [7, 8]. В связи с этим обоснован поиск адекватных терапевтических методов лечения для повышения эффективности коррекции синдрома внутричерепной гипертензии (ВЧГ) в раннем послеоперационном периоде после удаления внутричерепных гематом.

Цель исследования – рассмотреть патофизиологию посттравматического отека головного мозга и оценить эффективность существующих методов мониторинга внутричерепного давления и способов коррекции внутричерепной гипертензии у пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой.

#### *Основные понятия и классификации*

Черепно-мозговая травма – это различные формы механического повреждения черепа и внутричерепных образований (мозговых оболочек, тканей мозга, церебральных сосудов, черепных нервов), имеющих единый механизм и давность.

В классификации ЧМТ выделяют степени тяжести: легкую, среднюю и тяжелую. К тяжелой черепно-мозговой травме относят острое сдавление мозга, причинами которого в первую очередь служат гематома, очаговый ушиб мозга тяжелой степени, диффузное аксональное повреждение [9]. На практике степень тяжести ЧМТ оценивается индивидуально с учетом соматического и неврологического статусов, возраста пострадавшего, его преморбидного состояния, механизма травмы и результатов обследования [10].

Отек мозга – патологический процесс, проявляющийся избыточным накоплением жидкости в клетках и межклеточном пространстве, в результате которого увеличивается объем мозга и развивается внутричерепная гипертензия. По преобладающему компоненту патогенеза выделяют несколько видов отека головного мозга:

- вазогенный (сосудистый) – зависит от повышенной проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ);
- цитотоксический (дисметаболический) – подразумевает под собой «набухание мозга» за счет увеличения внутриклеточной воды;
- гидроцефалический (фильтрационный) – возникает при блокировании путей оттока ликвора, в том числе вызванном кровоизлиянием в желудочковую систему;
- осмотический – возникает вследствие нарушения внутрисосудистого и внутриклеточного градиентов, при этом ГЭБ остается неповрежденным [11].

Изменение объемов внутричерепных компонентов влияет на показатель внутричерепного давления. Нормальное ВЧД у здорового человека в положении на спине – 7–15 мм рт. ст. [12]. Внутричерепную гипертензию делят по степеням:

- слабая (16–20 мм рт. ст.);
- средняя (21–30 мм рт. ст.);
- выраженная (31–40 мм рт. ст.);
- очень выраженная (41 мм рт. ст. и более) [11, 13, 14].

### **Патофизиология**

Согласно доктрине Монро-Kellie, существует баланс внутричерепного содержимого между паренхимой мозга (1200 мл), кровью в интракраниальных сосудах (150 мл) и ликвором (150 мл) [15]. Также известно, что головной мозг обладает высокой метаболической активностью. От массы тела он занимает всего 2%, в то же время потребляет 20% всего поступающего кислорода и глюкозы в организм. Нарушение поступления кислорода и питательных веществ из-за его повреждения приводит к формированию отека мозга [16]. Развитие отека мозга увеличивает объем его вещества, что, в свою очередь, приводит к уменьшению других внутричерепных элементов [17].

Внутрисосудистое пространство выполняет много полезных и важных функций, одна из которых – снабжение мозговой ткани кислородом и питательными веществами, другая – элиминация продуктов метаболизма из интерстициального пространства мозга. Сохранность водно-электролитного состава клеток обеспечивается мембранными транспортными барьерами: гематоэнцефалическим, клеточным, ликвороэнцефалическим [18]. Наиболее важную роль играет ГЭБ, регулирующий объем проницаемости в центральной нервной системе жидкости и различных веществ через эндотелиальный слой [17, 19, 20, 21]. До 70–80% воды, содержащейся в пропускаемой мозгом крови, проникает в головной мозг [22]. При этом высокая скорость выведения поступающей жидкости из ткани мозга сохраняет нулевой жидкостный баланс интерстициального пространства [18].

S. Nag et al (2011), A. Thrane et al (2014), J.A. Stokum et al (2016) представили картину травмы головного мозга в первые минуты: изначально наступает цитотоксический отек, к нему присоединяется дисфункция эпителия капилляров, а дальше происходит накопление жидкости в интерстициальном пространстве [23, 24, 25]. Вследствие этого увеличивается объем ткани мозга, что в условиях ригидного черепа ведет к снижению внутрисосудистого жидкостного компонента и развитию прогрессирующей ишемии мозга [17]. В случае прогрессирования синдрома ВЧГ развивается острый дислокационный синдром – смещение и сдавление ствола мозга с нарушением жизненных функций [26, 27, 28]. Больше чем у половины людей, погибших от ТЧМТ, диагностируется повышенное ВЧД вследствие отека головного мозга [29].

### **Клиника отека головного мозга**

Характер и степень поражения структур мозга обосновывают тяжесть состояния пострадавших. Наличие посттравматического отека, скорость его развития и влияние на стволовые структуры способствуют утяжелению состояния пациента, изменению соматического и неврологического статусов. При локальном отеке его клиника наслаивается на проявления ЧМТ и проявляется в виде общемозгового синдрома, очаговой и менингеальной симптоматики в сочетании с триадой Кушинга (артериальная гипертензия, брадикардия, нарушение дыхания). При диффузном отеке мозга клиника дислокации и вклинения преобладает над очаговыми и общемозговыми симптомами [12, 30].

Синдромы, наиболее характерные для отека головного мозга: общемозговой, синдром диффузного ростокаудального нарастания неврологической симптоматики, дислокационный синдром и симптомы вклинения стволовых структур [11]. Общемозговой синдром наиболее характерен для отека мозга и прогрессивно усугубляется на его фоне. При синдроме диффузного ростокаудального нарастания неврологической симптоматики происходит постепенное вовлечение в патологический процесс корковых, далее подкорковых и самыми

последними – стволовых структур мозга. Отек полушарий мозга характеризуется угнетением уровня сознания, а также появлением генерализованных клонико-тонических судорог. При возникновении психомоторного возбуждения, гиперкинезов, симптомов орального автоматизма, защитных рефлексов, нарастании тонической фазы эпилептических пароксизмов можно сделать вывод о включении в процесс подкорковых и глубинных структур мозга. Симптомы вклинения мозговых структур появляются в результате нарастания отека и смещения вещества мозга, что проявляется характерными стволовыми симптомами, по клинической картине которых можно определить уровень поражения и вид вклинения. Наиболее частыми из них являются: под серповидный отросток, височно-тенториальное, нисходящее транстенториальное [29, 30].

### **Методы диагностики и мониторинг внутричерепной гипертензии**

Правильная интенсивная терапия в нейрореанимации основывается на динамическом мониторинге витальных функций, клинической неврологической картине ТЧМТ и комплексе инструментальных показателей нейромониторинга [31]. При оценке неврологического статуса основными симптомами нарастающей внутричерепной гипертензии являются угнетение уровня сознания ниже 9 баллов по шкале ком Глазго (ШКГ) и появление дислокационной симптоматики [12]. Но, по данным систематического обзора S.M. Fernando et al. (2019), неврологический осмотр не является достаточно чувствительным для диагностики повышенного ВЧД [32].

Наиболее показательными, доступными и перспективными методами диагностики синдрома ВЧГ можно считать следующие: мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ), инвазивный интравентрикулярный мониторинг ВЧД, транскраниальная доплерография (ТКДГ). Мультиспиральная компьютерная томография является основным методом экстренной диагностики пострадавших с тяжелой ЧМТ. Она позволяет оценить не только наличие, объем, размеры, локализацию повреждения вещества мозга, но и косвенные признаки синдрома ВЧГ (поперечное и аксиальное смещение, сглаженность конвекситальных борозд, снижение плотности церебральных структур, ступенчатость границ между серым и белым веществом мозга, сдавление базальных цистерн и др.) [12]. Метод МСКТ является в значительной степени эффективным для диагностики ВЧД [32].

Ю.В. Пурас с соавт. (2014) обозначили КТ-признаки, по которым возможно предположить наличие внутричерепной гипертензии:

- очаг повреждения мозга с объемом 100 см<sup>3</sup> и более;
- латеральная дислокация более 15 мм;
- грубая деформация базальных цистерн (значительное сужение или их отсутствие);
- второй вентрикулокраниальный коэффициент менее 9% [33].

Инвазивный интравентрикулярный мониторинг с наружным дренированием является золотым стандартом измерения ВЧД с возможностью сбрасывать цереброспинальную жидкость, в том числе в лечебных целях [31, 34, 35]. Показания для интравентрикулярного мониторинга ВЧД указаны в клинических рекомендациях лечения пострадавших с ТЧМТ: нарушение сознания (от 8 до 3 баллов по ШКГ); визуализация интракраниального патологического процесса при выполнении МСКТ (гематомы, очаги ушиба, отек, компрессия базальных цистерн). Если патологические изменения по результату МСКТ не определяются, интравентрикулярный мониторинг ВЧД предполагается при наличии хотя бы двух из следующих признаков: возраст старше 40 лет, наличие одно- или двусторонней децеребрации, систолическое АД <90 мм рт. ст. [12, 36, 37]. К сожалению, инвазивный мониторинг ВЧД доступен не во всех лечебных учреждениях ввиду высокой стоимости как самого аппарата, так и расходного материала. А также ограничение применения часто связано с рядом осложнений. Так, по данным В.И. Горбачева с соавт. (2012), частота геморрагических осложнений при установке интравентрикулярного датчика достигает 17,6%, а инфекционные осложнения в среднем составляют 9,5% [32, 35, 38].

Метод ТКДГ позволяет неинвазивным способом оценить линейную скорость кровотока (ЛСК) в краниоцервикальных сосудах, что дает возможность расчета ВЧД. По протоколу ТКДГ выполняется определение систолической, диастолической и средней ЛСК в передних, средних, задних мозговых, базилярной и внутренних сонных артериях. А также с помощью компрессионного теста по коэффициенту овершута производится расчет полушарного индекса кровотока и определяется состояние ауторегуляции мозгового кровотока. Объективным, однако, исследование не является, так как не позволяет определить объемные показатели кровотока, и не всегда его выполняет один специалист [32, 33].

### **Возможности коррекции внутричерепной гипертензии**

На сегодняшний момент существуют терапевтические и хирургические методы коррекции синдрома ВЧГ. К консервативной терапии относятся: осмоларная терапия, применение гипертонических солевых растворов, гипервентиляция, гипотермия, адекватное обезболивание, «барбитуровая кома» и др. [39]. Хирургические методы борьбы с синдромом ВЧГ следующие: декомпрессивная трепанация черепа (ДТЧ), удаление дополнительного внутричерепного объема, наружное вентрикулярное дренирование, вскрытие базальных цистерн, тенториотомия, фальксотомия и дополнительная резекция вещества мозга в пределах функционально менее значимых его отделов. Но из-за отсутствия утвердительной доказательной базы ни те ни другие не обладают достаточной эффективностью [18, 39, 40].

Угрозу жизни пострадавших представляет увеличение объема мозгового вещества вследствие отека, которое ведет к дислокации, вклинению и нарушению кровоснабжения

мозга, несовместимому с жизнью. Главной задачей является предупреждение этих тяжелых осложнений. Существуют два пути решения данной проблемы по доктрине Monro-Kellie. Первая – уменьшение объемов внутричерепных составляющих консервативными методами (возвышение головного конца, снижение активности метаболизма мозга и т.д.). Вторая – увеличение пространства черепной коробки для отекающего мозга путем ДТЧ. Коррекцию ВЧД следует начинать при его устойчивом превышении порога 20 мм рт. ст. Для лечения ВЧГ выделяют базовую и экстренную терапии.

Базовая терапия направлена на улучшение венозного оттока из полости черепа путем подъема головного конца кровати на 15–30°. А также она включает в себя предотвращение гипоксии (обеспечение вентиляции, достаточная оксигенация, нормализация гемодинамики), снижение метаболической потребности мозга (устранение двигательного возбуждения и судорог, предупреждение и устранение болевых и ноцицептивных реакций, поддержание нормальной температуры тела), измерение и коррекцию несовершенств водно-электролитного баланса. При возможности проводят выполнение контролируемого сброса ликвора посредством вентрикулярного катетера [41-43].

К экстренным реанимационным мероприятиям относят применение гипертонических растворов (маннитола и хлорида натрия), при этом необходим обязательный контроль электролитов. Для угнетения церебрального метаболизма и снижения мозгового кровотока под контролем гемодинамики используют барбитураты, гипервентиляцию в качестве кратковременного воздействия и физическую искусственную гипотермию в диапазоне от 33°C до 34°C [39, 43].

Консервативная терапия ВЧГ часто неэффективна, и, исходя из доктрины Monro-Kellie, установка для измерения ВЧД и дренирование ликворной системы двухпросветного вентрикулярного катетера совместно с полноценной ДТЧ, удалением внутричерепной гематомы и обязательной пластикой твердой мозговой оболочки остаются наиболее логичными. Отношение к ДТЧ со временем изменилось: раньше ее использовали исключительно в случаях неэффективности консервативной терапии, в настоящее время ДТЧ выступает предупреждающей мерой и является частью протокола. Показания для ДТЧ: объем гематомы более 120 см<sup>3</sup>, снижение уровня сознания 6 и менее баллов по ШКГ [16, 26, 29].

До настоящего времени лекарственный препарат с убедительным эффектом на посттравматический отек головного мозга и достаточной доказательной базой отсутствует. Широкое оперативное вмешательство имеет ограниченные показания. Поэтому необходим поиск препаратов для непосредственного влияния на патогенетические звенья посттравматического отека мозга в целях снижения выраженности синдрома ВЧГ. Учитывая наличие вазогенного компонента ОГМ при тяжелой ЧМТ вследствие нарушения функции

ГЭБ, многообещающим является применение системного ангиопротектора L-лизина эсцината, что обусловлено его непосредственным воздействием на стабилизацию проницаемости сосудистой стенки.

Лечением посттравматического отека головного мозга у пострадавших с тяжелой ЧМТ с помощью L-лизина эсцината занимались В.И. Черный с соавт. (2008), Л.А. Дзяк с соавт. (2009, 2011). В последующем они опубликовали результаты исследований с определением тенденции положительного влияния данного препарата [44, 45]. Ангиопротектор состоит из водорастворимой соли сапонина каштана конского (эсцина) и аминокислоты L-лизина. Эсцин понижает активность лизосомальных гидролаз в эндотелиальных клетках, тем самым предотвращает расщепление мукополисахаридов в стенках капилляров. Известно, что L-лизина эсцинат также влияет на содержание аденозинтрифосфата в эндотелиоцитах – нормализуя его, предупреждает активацию фосфолипазы А<sub>2</sub>, высвобождение арахидоновой кислоты и угнетает перекисное окисление липидов. Действие препарата способствует снижению сосудистой проницаемости, что оказывает антиэкссудативное, противовоспалительное и обезболивающее действия [46]. При внутривенном введении L-лизина эсцината пациентам с ЧМТ в дозировке 10 мл 2 раза в сутки отмечались улучшение исходов и уменьшение клинических проявлений посттравматического отека мозга [27].

### **Заключение**

При ТЧМТ первое место среди причин летального исхода занимает вазогенный отек головного мозга. Измерение ВЧД должно быть обязательным, потому что клинические и неврологические признаки (общемозговой синдром, менингеальные знаки, очаговые неврологические симптомы и др.) не обладают высокой чувствительностью. Объективными методами являются инвазивный интравентрикулярный мониторинг ВЧД и МСКТ. На основании их определяется и тактика хирургического, терапевтического или комбинированного лечения синдрома ВЧГ. К хирургическому методу относятся интравентрикулярное дренирование, ДТЧ и удаление травматического субстрата. В свою очередь, к терапевтическим воздействиям относят подъем головного конца кровати, предотвращение гипоксии (снижающей метаболическую потребность мозга), использование гипертонических растворов, барбитуратов, умеренную искусственную гипотермию, гипервентиляцию и др. Среди препаратов есть те, которые могут быть использованы в качестве средства, влияющего на патогенетическое звено вазогенного отека мозга, в частности ангиопротектор L-лизина эсцината, которые воздействуют на эпителиальную стенку капилляров, тем самым стабилизируя проницаемость ГЭБ.

## Список литературы

1. Потапов А.А., Рошаль Л.М., Лихтерман Л.Б., Кравчук А.Д. Черепно-мозговая травма: проблемы и перспективы // Журнал «Вопросы нейрохирургии» имени Н.Н. Бурденко. 2009. №2. С. 3-8.
2. Состояние нейрохирургической службы Российской Федерации / Крылов В.В., Коновалов А.Н., Дашьян В.Г., Кондаков Е.Н., Тяняшин С.В., Горельшев С.К., Древаль О.Н., Гринь А.А., Парфенов В.Е., Кушнирук П.И., Гуляев Д.А., Колотвинов В.С., Рзаев Д.А., Пошатаев К.Е., Кравец Л.Я., Можейко Р.А., Касьянов В.А., Малышев О.Б., Кордонский А.Ю., Трифонов И.С., Каландари А.А., Шатохин Т.А., Айрапетян А.А., Далибалдян В.А., Григорьев И.В., Сытник А.В. // Нейрохирургия. 2016. №3. С. 3-44.
3. Состояние нейрохирургической службы Российской Федерации / Крылов В.В., Коновалов А.Н., Дашьян В.Г., Кондаков Е.Н., Тяняшин С.В., Горельшев С.К., Древаль О.Н., Гринь А.А., Парфенов В.Е., Кушнирук П.И., Гуляев Д.А., Колотвинов В.С., Рзаев Д.А., Пошатаев К.Е., Кравец Л.Я., Можейко Р.А., Касьянов В.А., Кордонский А.Ю., Трифонов И.С., Каландари А.А., Шатохин Т.А., Айрапетян А.А., Далибалдян В.А., Григорьев И.В., Сытник А.В. // Журнал «Вопросы нейрохирургии» имени Н.Н. Бурденко. 2017. № 1(81). С. 5-11.
4. Крылов В.В., Дашьян В.Г., Кордонский А.Ю., Тяняшин С.В., Коновалов А.Н., Усачев Д.Ю., Гринь А.А., Улитин А.Ю., Самочерных К.А., Древаль О.Н., Гуляев Д.А., Кравец Л.Я., Рзаев Д.А., Кушнирук П.И., Колотвинов В.С., Космачев М.В., Можейко Р.А., Трифонов И.С., Айрапетян А.А., Далибалдян В.А., Сытник А.В., Хамуразов В.А., Крячев Р.Ю. Основные показатели работы нейрохирургической службы Российской Федерации в 2020 году (взрослое население). М.: МЗ РФ, ассоциация нейрохирургов России. 2021. 80 с.
5. Bratton S.L., Chestnut R.M., Ghajar J., McConnell Hammond F.F., Harris O.A., Hartl R., Manley G.T., Nemecek A., Newell D.W., Rosenthal G., Schouten J., Shutter L., Timmons S.D., Ullman J.S., Videtta W., Wilberger J.E., Wright D.W. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. III. Prophylactic hypothermia. Journal neurotrauma. 2007. vol. 24. no. 1. P. 21-25.
6. Аханов Г.Ж., Дюсембеков Е.К., Нурбакыт А.Н. Клинико-эпидемиологические аспекты черепно-мозговой травмы // Нейрохирургия и неврология Казахстана. 2017. № 2. С. 65-71.
7. Пурас Ю.В., Талыпов А.Э. Факторы риска развития неблагоприятного исхода в хирургическом лечении острой черепно-мозговой травмы // Нейрохирургия. 2013. № 2. С.8–16.
8. Пурас Ю.В., Кордонский А.Ю., Талыпов А.Э. Механизмы эволюции очагов ушиба головного мозга // Нейрохирургия. 2013. № 4. С.91–96.
9. Hackenberg K., Unterberg A. Schädel-hirn-trauma. Der Nervenarzt. 2016. vol. 87. P. 203–216.

10. Лихтерман Л.Б. Черепно-мозговая травма. Диагностика и лечение. М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2014. 488 с.
11. Латышева В.Я., Курман В.И., Цуканов А.Н., Усова Н.Н., Галиновская Н.В., Олизарович М.В. Отек головного мозга: этиопатогенез, клиника, диагностика, лечение: практическое пособие для врачей. Гомель: ГУ «РНПЦиЭЧ»; УО «ГомГМУ», 2016. 36 с.
12. Крылов В.В. Внутрочерепная гипертензия. М.: БИНОМ, 2016. 216 с.
13. Крылов В.В., Талыпов А.Э., Левченко О.В. Хирургия тяжелой черепно-мозговой травмы. М.: ИД «АБВ-пресс», 2019. 860 с.
14. Крылов В.В. Нейрохирургия и нейрореаниматология. М.: ИД «АБВ-пресс», 2018. 792 с.
15. Monro A. Observations on the structure and functions of the nervous system: illustrated with tables. Edinburgh: William Creech and Joseph Johnson. 1783.
16. Stokum J.A., Gerzanich V., Simard J.M. Molecular pathophysiology of cerebral edema. Journal of cerebral blood flow and metabolism. 2016. vol. 36 no. 3. P. 513-538.
17. Джинджинхадзе Р.С., Древаль О.Н., Лазарев В.А. Декомпрессивная краниэктомия при внутрочерепной гипертензии. М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2014. 112 с.
18. Задворнов А.А., Голомидов А.В., Григорьев Е.В. Клиническая патофизиология отека головного мозга (часть 1) // Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2017. Т. 14. № 3. С. 44-50.
19. Redzic Z. Molecular biology of the blood-brain and the blood-cerebrospinal fluid barriers: similarities and differences. Fluids and barriers of the CNS. 2011. vol 8. no. 1. P. 25.
20. Hladky S.B., Barrand M.A. Fluid and ion transfer across the blood-brain and blood-cerebrospinal fluid barriers; a comparative account of mechanisms and roles. Fluids and barriers of the CNS. 2016. vol. 13. P. 69.
21. Моргун А.В. Основные функции гематоэнцефалического барьера // Сибирский медицинский журнал. 2012. № 2. С. 5-8.
22. Задворнов А.А., Голомидов А.В., Григорьев Е.В. Клиническая патофизиология отека головного мозга (часть 2) // Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2017. Т. 14. № 4. С. 52-60.
23. Nag S., Kapadia A., Stewart D.J. Review: molecular pathogenesis of blood-brain barrier breakdown in acute brain injury. Neuropathology and applied neurobiology. 2011. vol. 37. no. 1. P. 3-23.
24. Stokum J.A., Kurland D.B., Gerzanich V., Simard J.M. Mechanisms of astrocyte-mediated cerebral edema. Neurochemical research. 2015. vol. 40. no. 2. P. 317-328.
25. Thrane A.S., Rangroo T.V., Nedergaard M. Drowning stars: reassessing the role of astrocytes in brain edema. Trends in neurosciences. 2014. vol. 37. no. 11. P. 620-628.

26. Ng S.Y., Lee A.Y.W. Traumatic brain injuries: pathophysiology and potential therapeutic targets. *Frontiers in cellular neuroscience*. 2019. vol. 13. P. 528.
27. Петриков С.С., Солодов А.А., Бадыгов С.А., Мехиа Мехиа Э.Д., Крылов В.В. Влияние L-лизина эсцината на внутричерепное давление у пострадавших с тяжелой черепно-мозговой травмой, находящихся в критическом состоянии // Журнал «Неотложная медицинская помощь» имени Н.В. Склифосовского. 2016. № 2. С. 31-36.
28. Schwarzmaier S.M., Gallozzi M., Plesnila N. Identification of the vascular source of vasogenic brain edema following traumatic brain injury using in vivo 2-photon microscopy in mice. *Journal of neurotrauma*. 2015. vol. 32. no. 13. P. 990-1000.
29. Мирзабаев М.Ж., Дюсембеков Е.К., Алиев М.А. Динамика и пути коррекции внутричерепного давления у пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой // Вестник Алматинского государственного института усовершенствования врачей. 2017. № 3. С. 42-27.
30. Шулешова Н.В., Вишневецкий А.А., Кульчитский В.А., Трофимова Т.Н., Кондратьев А.Н., Кондратьева Е.А., Скоромец А.А. Ствол головного мозга: (клинические и патофизиологические соответствия). СПб.: Фолиант, 2016. 356 с.
31. Остапенко Б.В., Войтенков В.Б., Марченко Н.В., Скрипченко Н.В., Васильева Ю.П., Клишкин А.В., Бедова М.А. Современные методики мониторинга внутричерепного давления. // Медицина экстремальных ситуаций. 2019. № 4. С. 472-485.
32. Fernando S.M., Tran A., Cheng W., Rochweg B., Taljaard M., Kyeremanteng K., English S.W., Sekhon M.S., Griesdale D.E.G., Dowlathshahi D., McCredie V.A., Wijdicks E.F.M., Almenawer S.A., Inaba K., Rajajee V., Perry J.J. Diagnosis of elevated intracranial pressure in critically ill adults: systematic review and meta-analysis. *British medical journal*. 2019. P. 366.
33. Пурас Ю.В., Григорьева Е.В. Методы нейровизуализации в диагностике черепно-мозговой травмы. Часть 1. Компьютерная и магнитно-резонансная томография // Нейрохирургия. 2014. № 2. С. 7-16.
34. Петриков С.С., Солодов А.А. Нейромониторинг. М.: Российская академия наук, 2017. 29 с.
35. Горбачев В.И., Лихолетова Н.В., Горбачев С.В. Мониторинг внутричерепного давления: настоящее и перспективы (сообщение 1) // Политравма. 2013. № 4. С.69-78.
36. Ошоров А.В., Данилов Г.В., Захарова Н.Е., Потапов А.А. Внутричерепное давление ауторегуляция и картирование мозгового кровотока при тяжелой травме мозга. М.: «Алина», 2018. 261 с.
37. Потапов А.А., Крылов В.В., Лихтерман Л.Б., Тальпов А.Э., Гаврилов А.Г., Петриков С.С. Клинические рекомендации «лечение пострадавших с тяжелой черепно-мозговой травмой». М: Ассоциация нейрохирургов России, 2014. 21 с.

38. Владимир И.Г., Наталья В.Л. Инвазивный мониторинг внутричерепного давления // Сибирский медицинский журнал. 2012. № 6. С. 20-23.
39. Городник Г.А., Ельский В.Н. Некоторые особенности отека-набухания головного мозга и обоснование оптимальной фармакотерапии при тяжелой черепно-мозговой травме // Анестезиология и реаниматология. 2015. №4S. С. 28.
40. Крылов В.В., Щеголев А.В., Петриков С.С., Парфенов А.Л. Тяжелая черепно-мозговая травма / Интенсивная терапия. Национальное руководство. М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2017. С. 309-323.
41. 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 // Журнал «Вопросы нейрохирургии» имени Н.Н. Бурденко. 2016. № 1. С. 98-106.
42. Савин И.А., Фокин М.С., Лубнин А.Ю. Рекомендации по интенсивной терапии пациентов с нейрохирургической патологией (пособие для врачей). М.: ООО «ИПК “Индиго”», 2016. 224 с.
43. Савин И.А., Горячев А.С. Водно-электролитные нарушения в нейрореанимации. М.: НИИ нейрохирургии им. Н. Н. Бурденко РАМН, 2019. 331 с.
44. Черный В.И., Городник А.М., Кардаш А.М., Дроботько В.Ф., Островой Е.Л. Нейрофизиологический мониторинг интенсивной терапии в остром периоде тяжелой черепно-мозговой травмы // Медицина неотложных состояний. 2008. № 2. С. 87-91.
45. Дзяк Л.А., Сирко А.Г., Сук В.М. Эффективность применения L-лизина эсцината для коррекции внутричерепной гипертензии у пострадавших с тяжелой черепно-мозговой травмой // Украинский нейрохирургический журнал. 2011. № 2. С. 31-36.
46. VIDAL. Справочник лекарственных средств. [Электронный ресурс]. Режим доступа [https://www.vidal.ru/drugs/l-lysine-aescinat\\_\\_30078](https://www.vidal.ru/drugs/l-lysine-aescinat__30078) (дата обращения 18.05.2022).