

## II. ЧЕРЕПНО-МОЗГОВАЯ ТРАВМА

УДК: 616.833.1-001-002.1+616.133/145-009.12

Код специальности ВАК: 14.01.11

### СОСТОЯНИЕ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНОЙ РЕЗИСТИВНОСТИ МОЗГОВЫХ СОСУДОВ ПРИ РАЗВИТИИ ВАЗОСПАЗМА В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ СОЧЕТАННОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ

А.О. Трофимов<sup>1,2</sup>, Г.В. Калентьев<sup>2</sup>, М.Ю. Юрьев<sup>2</sup>, М.Г. Карельский<sup>2</sup>, М. Dobrzeniecki<sup>3</sup>,<sup>1</sup>ГБУЗ НО «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко»,<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Нижегородская государственная медицинская академия»,<sup>3</sup>Department of Neurosurgery, Spine Surgery and Interventional Neuroradiology DONAUISAR Klinikum, Deggendorf, Germany

Трофимов Алексей Олегович – e-mail: xtro7@mail.ru

Дата поступления  
05.05.2017

Цель работы: изучить состояние цереброваскулярной резистивности (ЦВР) при развитии церебрального вазоспазма (ВС) на фоне тяжелой сочетанной черепно-мозговой травмы (СЧМТ). Изучены результаты лечения 80 пациентов с ВС, развившимся в остром периоде СЧМТ, которые были разделены на две группы: без развития внутричерепных гематом (41 пациент) и со сдавлением мозга внутричерепными гематомами (ВЧГ). Всем пациентам проводилось однократное перфузионное компьютерно-томографическое исследование головного мозга, оценка среднего АД и транскраниальная доплерография обеих средних мозговых артерий и рассчитывалась цереброваскулярная резистивность. Средние показатели ЦВР в перифокальной зоне удаленной оболочечной гематомы оставались значительно выше по сравнению с симметричной зоной противоположного полушария ( $p=0,0013$ ), а развитие вазоспазма на стороне удаленной гематомы еще более усиливало сосудистое сопротивление ( $p=0,0011$ ). Цереброваскулярная резистивность мозговых сосудов при развитии церебрального спазма в остром периоде сочетанной ЧМТ значительно увеличивается по сравнению с нормой.

**Ключевые слова:** сочетанная ЧМТ, церебральный вазоспазм, периферическое сосудистое сопротивление.

The aim is to determine the status of the cerebral vascular resistance (CVR) in a concomitant head injury (CHI) and cerebral vasospasm (CVS) with and without the development of intracranial hematomas (IH). The results of the treatment of 80 patients with CHI and CVS was studied, based on the data obtained the cerebral perfusion pressure and the cerebral vascular resistance (CVR) were calculated. The average CVR values in each of the groups (with or without IH) appeared to be statistically significantly higher than a mean specified value of this index. The CVR in the 2nd group was statistically significant higher than in the 1st group especially on the side of the former IH. The CVS development on the side of the removed IH enhanced even more the CVR.

**Key words:** cerebrovascular resistance, cerebral vasospasm, concomitant head injury.

#### Введение

Церебральный вазоспазм (ВС) является тяжелым осложнением острого периода черепно-мозговой травмы (ЧМТ) [1], увеличивающим летальность и ухудшающим исход. Частота ВС по данным разных авторов колеблется от 12 до 65%, однако истинная распространенность его остается неизвестной [2].

Показано, что развитие посттравматического вазоспазма не всегда приводит к ишемии мозга, но всегда затрагивает церебральное микроциркуляторное русло [3].

Таким образом, в условиях нарастания скорости входящего потока крови (in-flow), микротромбоза, а также отека мозга и повышенного внутричерепного давления особенно важной становится способность пиального ложа поддерживать постоянство мозговой перфузии [4]. Величиной, которая характеризует эту способность, является цереброваскулярная резистивность (ЦВР) [5].

Изменение ЦВР происходит в основном за счет ремоделирования (изменения) тонуса сосудистого русла: прекапиллярных артериол и собственно капилляров, на которые приходится более 50% всего сосудистого сопротивления [5].

Однако распространение спазма на микроциркуляторное русло (так называемый микроваскулярный ВС) резко уменьшает скорость кровотока и увеличивает время тран-

зита крови через микроциркуляторное русло и, как следствие, уменьшает возможности пиального ложа к поддержанию постоянства своей перфузии, что является основой развития олигемии и даже ишемии мозга. Таким образом, нарастание величины ЦВР в остром периоде травмы мозга может предшествовать развитию вазоспазма и вторичного ишемического повреждения мозга [6].

Динамика ЦВР при тяжелой политравме и сдавлении мозга была изучена нами ранее [7], однако особенности состояния ЦВР при развитии посттравматического церебрального ВС остаются малоизученными [8]. Все это определяет актуальность нашего исследования.

**Цель работы:** изучить состояние цереброваскулярной резистивности при развитии церебрального вазоспазма на фоне тяжелой сочетанной черепно-мозговой травмы.

#### Материал и методы

Изучены результаты лечения 80 пациентов с ВС, развившимся в остром периоде СЧМТ, находившихся на лечении в ГБУЗ НО «НОКБ им. Н.А. Семашко» в 2013–2015 гг.

Мужчин было 42, женщин – 38. Возраст больных составил от 15 до 73 лет (в среднем  $35,5 \pm 14,8$  года). Все пациенты получали лечение по протоколу Advanced Trauma Life Support. Критерием включения в исследование был

выявленный при проведении контраст-усиленной КТ головного мозга ВС одной или нескольких крупных внутричерепных артерий [9].

Все пациенты были разделены на две группы, первую из которых составил 41 пациент с формированием ВС в остром периоде СЧМТ, без развития внутричерепных гематом, а вторую – 39 пострадавших с развившимся ВС и сдавлением мозга внутричерепными гематомами (ВЧГ).

Группы были сопоставимы по возрасту, тяжести черепно-мозговой травмы и сочетанных повреждений, а также по шкале исходов Глазго.

Тяжесть состояния по шкале Глазго в первой группе составила  $9,7 \pm 2,5$ , во второй –  $10,1 \pm 2,5$  балла.

Тяжесть повреждений по Injury Severity Score в первой группе составила  $34,3 \pm 8,2$ , во второй –  $35,2 \pm 9,3$  балла.

Из 39 пациентов второй группы эпидуральные гематомы были выявлены у 6 человек, субдуральные – у 29, множественные оболочечные – у 4 пострадавших. Все гематомы находились преимущественно в лобно-височной области.

Все пострадавшие этой группы были оперированы в течение первых трех суток. Из них в течение первых суток по поводу гематом были оперированы 32 пациента (82%).

#### Инструментальные исследования

Всем пациентам проводилось однократное перфузионное компьютерно-томографическое (ПКТ) исследование головного мозга на 64-срезовом томографе Philips Ingenuity CT (Philips Medical systems, Cleveland, USA) в режиме «Perfusion JOG».

ПКТ-исследование головного мозга было проведено в 1-й группе в сроки от 1 до 12 суток с момента получения травмы (в среднем на  $4 \pm 3$  сут), во 2-й группе – в сроки от 2 до 8 суток после удаления гематом (в среднем на  $4 \pm 2$  сут). Все пациенты находились на спонтанном дыхании, не требовали седации и катехоламиновой поддержки артериального давления.

Протокол ПКТ-исследования включал планировочную неконтрастную КТ головного мозга. Далее проводилось 16 сканирований головного мозга на фоне введения контрастного вещества (режим «Perfusion JOG»). 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/сек в дозе 50 мл на одно исследование или центральную вену со скоростью 3 мл/сек в дозе 35 мл на одно исследование.

Параметры сканирования: разрешение – стандартное, коллимация –  $32 \times 1,25$ , время ротации – 0,5 сек; время сканирования – 60 сек; режим сканирования – непрерывный (continuous scan); напряжение на рентгеновской трубке (пиковое) – 80 кВ; ток трубки – 160 мА, общее количество срезов – 240, матрица –  $512 \times 512$ .

После сканирования объем полученных данных передавался на сервер PACS (ООО «КИР», РФ), а затем удаленно анализировался в компьютерных программах Philips Extended Brilliance Workspace (Philips HealthCare Netherland B.V., Best, the Netherlands) и MATLAB (MATLAB 2013b, The MathWorks Inc., Natick, MA, 2013).

Анализ контраст-усиленных компьютерно-томографических изображений сосудов (CTASI – computed tomography angiography source image) позволил визуализировать магистральные сосуды головного мозга и оценивать состояние

их просвета [10]. У всех пациентов, вошедших в настоящее исследование, при анализе проекций максимальной интенсивности (MIP) были выявлены локальные сужения просвета магистральных сосудов головного мозга более чем на 30% диаметра в сравнении с примыкающими участками того же сосудистого сегмента, на основании чего и был диагностирован «ангиографический» мозговой ВС [11]. В исследование были включены пациенты с ВС M1 или M2 сегментов средних мозговых артерий.

В дальнейшем производилось построение значения регионарной объемной скорости мозгового кровотока (rCBF – regional cerebral blood flow). «Зоны интереса» у пациентов обеих групп устанавливались симметрично субкортикально в височных долях на уровне средней височной извилины, что соответствовало зоне кровоснабжения средней мозговой артерии, а у пациентов второй группы – на стороне удаленной гематомы – в перифокальной зоне.

Одновременно с ПКТ выполнялась оценка среднего АД (Кардекс, MAP-03, РФ), а сразу после окончания ПКТ – транскраниальная доплерография обеих средних мозговых артерий (Сономед 300М, Спектротомед, РФ), что обеспечивало однотипные условия исследования системного и мозгового кровотока.

На основании полученных данных рассчитывалось церебральное перфузионное давление по формуле М. Czosnyka [12]:

$$\text{ЦПД} = \text{сАД} \times \text{Vd} / \text{Vm} + 14$$

где:

ЦПД – церебральное перфузионное давление (мм рт. ст.);  
сАД – среднее артериальное давление (мм рт. ст.);  
Vd – диастолическая линейная скорость кровотока в СМА (см/с);

Vm – систолическая линейная скорость кровотока в СМА (см/с).

Для вычисления ЦВР нами использовалась формула [13]:

$$\text{ЦВР} = \text{ЦПД} / \text{ОСК}$$

где:

ЦВР – церебральное сосудистое сопротивление (мм рт. ст.  $\times 100 \text{ г} \times \text{мин} / \text{мл}$ );

ЦПД – церебральное перфузионное давление (мм рт. ст.);  
ОСК – объемная скорость мозгового кровотока (мл/100 г  $\times \text{мин}$ ).

Референсный интервал ЦВР (условная норма) оценивался согласно [13] –  $1,54 \pm 0,24$  мм рт. ст.  $\times 100 \text{ г} \times \text{мин} / \text{мл}$ .

#### Статистический анализ

Данные имели нормальное распределение, поэтому были представлены в виде средней  $\pm$  среднее квадратичное отклонение. Сравнения между группами проводились по t-критерию Стьюдента и критерию  $\chi^2$ . Уровень значимости принимался равным  $p < 0,05$ . Для выполнения анализа использовался пакет программ Statistica 7.0.

#### Результаты исследования

В первой группе «ангиографический» ВС был односторонним в 30 случаях (73%) и двухсторонним – в 11 случаях (27%), а в трех случаях распространялся на сегменты передней мозговой артерии.

В 15 случаях (36,5%) ВС был мягким (сужение не более чем на 30% диаметра), в 21 (51,3%) – выраженным (сужение не более чем на 30% 30–50% диаметра), в 5 (12,2%) – тяжелым (сужение более чем на 50%). Ангиографический ВС совпал с доплерографическим ( $V_{mean}$  более 100 см/сек, индекс Линдегаарда более 3) у всех пациентов с тяжелым и у 5 пациентов с выраженным ВС.

Во второй группе в 28 случаях (72%) ангиографический ВС выявлялся на стороне удаленной гематомы. В 10 случаях (26%) он развивался на стороне, противоположной уже удаленной гематоме, а в 1 случае (2%) был двухсторонним и включал помимо M1-2, сегменты A1-2.

В 13 случаях (33,5%) ВС был мягким, в 16 (41%) – выраженным, в 10 случаях он был тяжелым (24,3%). Ангиографический ВС совпал с доплерографическим у 9 пациентов с тяжелым и выраженным ВС.

Анализируемые параметры в исследуемых группах приведены в таблице.

Средние значения ЦВР при церебральном ВС в обеих группах исследования (как с гематомами, так и без них) оказались статистически значимо выше средненормативной величины этого показателя ( $p < 0,05$ ).

Наибольшие различия выявлены у пациентов 2-й группы: средние показатели ЦВР в перифокальной зоне удаленной оболочечной гематомы оставались значимо выше по сравнению с симметричной зоной противоположного полушария ( $p = 0,0013$ ).

В то же время развитие вазоспазма на стороне удаленной гематомы еще более усиливало сосудистое сопротивление. В среднем в этой зоне ЦВР составила  $4,45 \pm 2,5$  мм рт. ст.  $\times 100$  г  $\times$  мин/мл, в то время как на противоположной стороне (где не было гематом и вазоспазм не развился) лишь  $2,46 \pm 1,4$  мм рт. ст.  $\times 100$  г  $\times$  мин/мл. Различия между ними были статистически значимы ( $p = 0,0011$ ).

Появление ВС на стороне, противоположной удаленной гематоме, приводило к разнонаправленным изменениям ЦВР, которые не имели статистически достоверных различий между собой и величиной условной нормы. Вместе с тем малое количество наблюдений (10 пациентов) не позволило сделать какие-либо значимые выводы.

При исследовании значений ЦВР при различных видах внутричерепных гематом не было выявлено статистически значимых различий ( $p > 0,05$ ).

### Обсуждение

К настоящему времени установлено, что сужение церебральных артерий, развивающееся после субарахноидального кровоизлияния (в том числе и травматического), может вызывать снижение мозгового кровотока дистальнее спазмированного сегмента и, в зависимости от состояния ауторегуляции, приводить к ишемии и инфаркту мозга [14, 15].

Существуют противоречивые данные о ВС как причине развития ишемии мозга после САК. Так, по некоторым данным, лишь у 20–30% пациентов, имеющих признаки ангиографического ВС, развиваются симптомы церебральной ишемии [16]. Более того, локализация вторичной ишемии почти в 25% случаев не совпадает с бассейном спазмированного сосуда [17].

Однако другие исследователи сообщают о высокой корреляции между ангиографическим ВС и развитием вторичной ишемии. Так, по данным R. Crowley, лишь в 3% случаев церебральной ишемии на фоне САК или не сопровождаются вазоспазмом, или его можно отнести к «мягкому» [18].

Несмотря на то, что вышеприведенные данные характеризуют в основном динамику аневризматических субарахноидальных кровоизлияний, они вполне отражают все многообразие реакций церебрального микроциркуляторного русла, направленных на поддержание адекватной перфузии на фоне ВС, в том числе и посттравматического [19].

Ранее было показано, что на фоне сочетанной ЧМТ показатели церебральной микроциркуляции претерпевают существенные изменения (особенно при сдавлении мозга внутричерепными гематомами), сохраняющиеся даже после их удаления [20].

В то же время известно, что оболочечные гематомы, как и сочетанный характер повреждений, являются факторами, провоцирующими развитие посттравматического ВС [2].

Таким образом, изучение состояния ЦВР при формировании ВС в остром периоде СЧМТ имеет несомненную важность для его предупреждения и своевременной диагностики [21].

В настоящем исследовании показано, что при развитии ВС в остром периоде (на 2–3-и сутки после катастрофы) сочетанной черепно-мозговой травмы ЦВР достоверно увеличивается по сравнению с нормой.

Одной из общих причин нарастания ЦВР является развитие цитотоксического и вазогенного отека головного мозга [22],

### ТАБЛИЦА.

Распределение исследуемых показателей в группах

Группа	Среднее АД (мм рт. ст.)	Vd (см/сек)	Vm (см/сек)	ОСК (мл/100 г $\times$ мин)	ЦПД (мм рт. ст.)	ЦВР (мм рт. ст. $\times 100$ г $\times$ мин/мл)
Группа 1	98.3 $\pm$ 11.1	30 $\pm$ 9.3	44.4 $\pm$ 10.5	35.6 $\pm$ 18.1	87 $\pm$ 30.5	2.99 $\pm$ 1.4
Группа 2 (на стороне удаленной гематомы)	91.5 $\pm$ 15.2	27.5 $\pm$ 9.4	48.6 $\pm$ 19.3	27.5 $\pm$ 17.7	100.4 $\pm$ 43.6	4.1 $\pm$ 2.7
Группа 2 (на стороне, противоположной удаленной гематоме)	91.5 $\pm$ 15.2	34 $\pm$ 14.4	41.7 $\pm$ 12.6	32.2 $\pm$ 16.4	71.4 $\pm$ 21.1	2.6 $\pm$ 2.2
P (1-2)	0.855	0.411	0.817	0.046*	0.273	0.035*
P (1-3)	0.855	0.312	0.472	0.521	0.041*	0.366
P (2-3)	1	0.034*	0.087	0.163	0.0008*	0.013*

Примечание: \* различия статистически значимы при  $p < 0,05$ .

ведущего к компрессии пиальных сосудов и нарастанию сосудистого сопротивления. Косвенным подтверждением этой гипотезы является выявление компьютерно-томографических признаков отека головного мозга у всех 80 пациентов.

Однако, при ПКТ нами не проводилось исследование проницаемости гематоэнцефалического барьера, соответственно, мы не могли различить зоны ишемического повреждения и вазогенного отека [23].

В связи с этим ограничением нашей работы мы не смогли исследовать корреляцию между изменением ЦВР, развитием ВС и вторичной ишемии мозга.

Другой причиной увеличения ЦВР может быть регионарный микроваскулярный ВС вследствие образования большого количества продуктов деградации крови, попавшей в конвексительные субарахноидальные периваскулярные пространства. Этот эффект реализуется за счет окисления оксигемоглобина в метгемоглобин с освобождением ионов железа, которые, в свою очередь, вызывают образование супероксидных радикалов. Супероксиды, как предполагается, вызывают изменения концентрации оксида азота [24] и перекисного повреждения эндотелия пиальных сосудов [25], что приводит к развитию микроваскулярного ВС [26].

В исследовании нами не использовалась лазерная доплеровская флоуметрия (это явилось другим ограничением нашей работы), а следственно, мы не могли непосредственно исследовать состояние сосудов, составляющих микроциркуляторное русло. Однако, учитывая, что доплерографический ВС совпал с ангиографическим у самых тяжелых пациентов обеих групп (в 24% и 23% случаев, соответственно), можно предположить, что симптомный характер свидетельствует о нарушении микроциркуляции именно вследствие микроваскулярного ВС [27].

Еще одной причиной сдавления микроваскулярного русла может быть отек концевых отростков астроцитов, непосредственно примыкающих к капиллярной стенке, так называемый *astrocytic endfeet swelling*. Развивающийся в первые часы после травмы, он может сохраняться в течение недели после травмы [28].

Наконец, компрессия пиальных сосудов, как при травме мозга, так и при вазоспазме, связывается с дисфункцией перицитов – клеток, расположенных в базальной перикапиллярной мембране. Показано, что массовое сужение артериол и капилляров происходит вследствие нарушения экспрессии эндотелина-1 и перичитарных рецепторов к нему типов А и В, а также миграции из базальной мембраны более чем 40% перицитов [29].

Все эти причины, как было показано выше, могут приводить к уменьшению суммарного просвета капиллярного русла и, соответственно, к увеличению ЦВР [30].

Необходимо отметить, что формирование ВС после устранения сдавления мозга оболочечными гематомами еще больше меняет величину ЦВР [31].

Нами выявлено, что при развитии ВС на стороне зоны удаленной оболочечной гематомы ЦВР оставалась значимо выше, чем с противоположной стороны.

Некоторыми исследователями отмечается, что сдавление капиллярной сети в перифокальной к гематоме зоне может

достигать величины, при которой в артериолах прекращается кровоток. Такая величина является индивидуальной и называется критическим давлением закрытия [32].

Это приводит к резкому сокращению количества функционирующих капилляров и к нарастанию ЦВР на стороне сосудистого спазма и сдавления [28].

В подобных условиях для поддержания перфузии в перифокальной зоне на фоне ВС может происходить открытие временных микроваскулярных шунтов и развитие феноменов надкапиллярного и внутрикапиллярного шунтирования [32].

Возможно, именно развитием синдрома капиллярного шунтирования можно объяснить полученный нами парадоксальный результат, когда расчетная величина ЦПД на стороне удаленной гематомы и церебрального вазоспазма оказалась выше, чем САД.

Таким образом, представленные результаты позволяют заключить, что формирование церебрального вазоспазма после тяжелой сочетанной черепно-мозговой травмы приводит к выраженному увеличению цереброваскулярной резистивности. Наиболее «уязвимой» для неблагоприятных эффектов вазоспазма является перифокальная зона оболочечных гематом, где сосудистое сопротивление возрастает еще больше, что свидетельствует о грубых нарушениях церебральной микроциркуляции в этой зоне.

Результаты нашего исследования могут иметь практическое значение в плане оптимизации выбора индивидуальных схем терапии отека головного мозга и сосудистого лечения на фоне ВС, предупреждающих развитие нарушений церебральной перфузии у пострадавших с сочетанной черепно-мозговой травмой.

### Выводы

Периферическое сопротивление мозговых сосудов при развитии церебрального спазма в остром периоде сочетанной ЧМТ значимо увеличивается по сравнению с нормой.

Формирование спазма мозговых сосудов в перифокальной зоне после удаления оболочечной гематомы сопровождается значимым увеличением цереброваскулярной резистивности по сравнению с симметричной зоной противоположного полушария.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Loret J.E., Zemmoura I., Daumas-Duport B., Buffenoir K., Paulus J. et al. Delayed Post Traumatic Vasospasm Leading to Ischemia in a Patient with Mild Traumatic Brain Injury. *J Neurol. Disord. Stroke*. 2013. № 1 (2). P. 10-14.
2. Shahlaie K., Keachie K., Hutchins I.M., Rudisill N., Madden L.K., Smith K.A. et al. Risk factors for posttraumatic vasospasm. *Journal of Neurosurgery*. 2011. № 115. P. 602-611.
3. Smirl J., Tzeng Y., Monteleone B. Influence of cerebrovascular resistance on the dynamic relationship between blood pressure and cerebral blood flow in humans. *Journal of Applied Physiology*. 2014. № 116. P. 1614-1622.
4. Kapinos G., Sadoughi A., Narayan R. Intracranial Pressure Treatment Tailored to Transcranial Doppler-Derived Compliance and Perfusion. Paper presented at. The 15th International Conference on Intracranial Pressure and Brain Monitoring Singapore. 2013. P. 44.
5. Sharples P.M., Matthews D.S.F., Eyre J.A. Cerebral blood flow and metabolism in children with severe head injuries. Part 2. cerebrovascular resistance and its determinants. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. 1995. № 58. P. 153-159.

- 6.** Daley M., Narayanan N., Leffler C. Model-derived assessment of cerebrovascular resistance and cerebral blood flow following traumatic brain injury. *Experimental Biology and Medicine* (Maywood). 2010. № 235 (4). P. 539-545.
- 7.** Dewey R., Pierer H., Hunt W. Experimental cerebral hemodynamics-vasomotor tone, critical closing pressure, and vascular bed resistance. *Journal of Neurosurgery*. 1974. P. 41.
- 8.** Trofimov A., Kalentiev G., Gribkov A., Voennov O., Grigoryeva V. Cerebrovascular Time Constant in Patients with Head Injury. *Acta Neurochirurgica Supplement*. 2016. № 121. P. 295-297.
- 9.** Kasprowicz M. Badania hemodynamiki mózgowej na podstawie analizy pulsacji ciśnienia wewnątrzczaszkowego, ciśnienia tętniczego i przepływu krwi mózgowej. *Oficyna Wydawnicza Politechniki Wrocławskiej*. Wrocław. 2012.
- 10.** Shankar J.J.S., Tan I.Y.L., Krings T., Terbrugge K., Agid R. CT angiography for evaluation of cerebral vasospasm following acute subarachnoid haemorrhage. *Neuroradiology*. 2012. № 54. P. 197-203.
- 11.** Kerkeni H., Schatlo B., Dan-Ura H. Proximal Arterial Diameters on CT Angiography and Digital Subtraction Angiography Correlate both at Admission and in the Vasospasm Period after Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Acta Neurochirurgica Supplement*. 2015. № 120. P. 171-176.
- 12.** Danura H., Schatlo B., Marbacher S., Kerkeni H., Diepers M., Remonda L., Ali-Reza Fathi, Fandino J. Acute Angiographic Vasospasm and the Incidence of Delayed Cerebral Vasospasm. Preliminary Results. *Acta Neurochirurgica Supplement*. 2015. № 120. P. 187-190.
- 13.** Czosnyka M., Smielewski P., Kirkpatrick P. Continuous assessment of the cerebral vasomotor reactivity in head injury. *Neurosurgery*. 1997. № 41 (1). P. 11-17.
- 14.** Scheinberg P., Stead E. The cerebral blood flow in male subjects as measured by the nitrous oxide technique. Normal values for blood flow, oxygen utilisation, glucose utilisation, and peripheral resistance, with observations on the effect of tilting and anxiety. *Journal of Clinical Investigation*. 1949. № 28. P. 1163-1171.
- 15.** Laan ter Mark Neuromodulation of cerebral blood flow. *Gröningen*. The Netherlands. 2014.
- 16.** Lassen N.A. Autoregulation of cerebral blood flow. *Circulation Reseach*. 1964. № 15. P. 201-204.
- 17.** Hattingen E., Blasel S., Dettmann E., et al. Perfusion-weighted MRI to evaluate cerebral autoregulation in aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Neuroradiology*. 2008. № 50. P. 929-938.
- 18.** Brown R.J., Kumar A., Ildigwe D. et al. The relationship between delayed infarcts and angiographic vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*. 2013. № 72. P. 702-708.
- 19.** Crowley R.W., Medel R., Dumont A.S., et al. Angiographic vasospasm is strongly correlated with cerebral infarction after subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2011. № 42. P. 919-923.
- 20.** Trofimov A.O., Kalent'ev G.V., Agarkova D.I. Cerebrovascular resistance in patients with severe combined traumatic brain injury. *Zh. Vopr. Neurokir. Im. N.N. Burdenko*. 2015. № 79 (5). P. 28-33.
- 21.** Furuya Y., Hlatky R., Valadka A. Comparison of cerebral blood flow in computed tomographic hypodense areas of the brain in head-injured patients. *Neurosurgery*. 2003. № 52. P. 340-346.
- 22.** Marmarou A. A review of progress in understanding the pathophysiology and treatment of brain edema. *Neurosurgical Focus*. 2007. Vol. 15. № 22 (5). P. 1.
- 23.** Glushakova O.Y., Johnson D., Hayes R.L. Delayed increases in microvascular pathology after experimental traumatic brain injury are associated with prolonged inflammation, blood-brain barrier disruption, and progressive white matter damage. *Journal of Neurotrauma*. 2014. № 31. P. 1180-1193.
- 24.** Siemkowicz E. Cerebrovascular resistance in ischemia. *Pflgers Archiv. European Journal of Physiology*. 1980. № 388 (3). P. 243-247.
- 25.** Østergaard L., Engedal T., Aamand R. Capillary transit time heterogeneity and flow-metabolism coupling after traumatic brain injury. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. 2014. № 34. P. 1585-1598.
- 26.** Rey F., Li X., Carretero O. Perivascular superoxide anion contributes to impairment of endothelium-dependent relaxation. role of gp91(phox). *Circulation*. 2002. № 106 (19). P. 2497-2502.
- 27.** Dhar R., Diringer M.N. Relationship between Angiographic Vasospasm, Cerebral Blood Flow, and Cerebral Infarction after Subarachnoid Hemorrhage. *Acta Neurochirurgica Supplement*. 2015. № 120. P. 161-165.
- 28.** Armin S.S., Colohan A.R., Zhang J.H. Vasospasm in traumatic brain injury. *Acta Neurochirurgica Supplement*. 2008. № 104. P. 421-425.
- 29.** Armulik A., Genove G., Mae M. Pericytes regulate the blood-brain barrier. *Nature*. 2010. № 468. P. 557-561.
- 30.** Ursino M., Lodi C. A simple mathematical model of the interaction between intracranial pressure and cerebral hemodynamics. *Journal of Applied Physiology*. 1997. № 82. P. 1256-1269.
- 31.** Vollmar B., Westermann S., Menger M. Microvascular response to compartment syndrome-like external pressure elevation. an in vivo fluorescence microscopic study in the hamster striated muscle. *Journal of Trauma*. 1999. № 46. P. 91-96.
- 32.** Bragin D., Bush R., Muller W. High intracranial pressure effects on cerebral cortical microvascular flow in rats. *Journal of Neurotrauma*. 2011. № 28. P. 775-785.