

Критические нарушения церебрального кровотока у новорожденных и младенцев

Ольхова Е. Б.

Кафедра лучевой диагностики МГМСУ,
Детская городская клиническая больница Св. Владимира г. Москвы

Critical infringements of a cerebral blood-groove at newborns and babies

Olchova E. B.

Реферат

В статье приводится опыт оценки критических нарушений церебрального кровотока у детей раннего возраста. На основании собственного опыта (70 наблюдений) и обширного анализа литературных данных выделены 8 вариантов критических нарушений мозгового кровотока и проверена их прогностическая значимость. Всего в обследованной группе детей летальность составила 36 %, однако при маятникообразном паттерне кровотока она абсолютна, при пикообразном – достигает 80 %. Реверсный диастолический поток при сохранении или умеренном снижении систолической скорости не является фатальным прогностическим признаком, летальность при нем достигает 32 %. При геморрагическом поражении головного мозга с развитием реверсного диастолического кровотока летальность достигает 63 %, при ишемическом – дети выживают. Оболочечные кровоизлияния с критическими нарушениями мозгового кровотока прогностически благоприятнее, чем перитравентрикулярные или смешанные.

Ключевые слова: ультразвуковая диагностика; критические нарушения церебральной гемодинамики; новорожденные.

Abstract

The article presents experience of an ultrasound estimation of critical abnormal cerebral blood flow in newborn and babies. On the basis of a private experience (70 cases) and the extensive analysis of the literary data 8 variants of critical abnormal cerebral blood flow are allocated and their prognostic importance is spent. In total in the surveyed group de lethality has made 36 %, however at oscillating (reverberating) flow pattern it is absolute, at short systolic spikes – reaches 80 %. Diastolic reverse flow with or without diastolic forward flow with normal or moderate decrease systolic speeds isn't a fatal prognostic sign, the lethality at it reaches 32 %. At intracranial hemorrhage with development diastolic reverse flow the lethality reaches 63 %, at ischemic – children survive. Subarachnoidal, sub- and epidural hemorrhages with critical abnormal cerebral blood flow are more favorable prognostic, than periventricular/intraventricular or mixed hemorrhage.

Keywords: ultrasonography; critical abnormal cerebral blood flow; newborn.

Ольхова Елена Борисовна, д.м.н., профессор кафедры лучевой диагностики МГМСУ, зав. отд. УЗД ДГКБ Св. Владимира; адрес для переписки: 107014 г. Москва, ул. Рубцовско-Дворцовая, 1/3, 10-й корпус, отделение ультразвуковой диагностики, тел.: +7 (495) 268-83-87.

Введение

Исследования церебральной гемодинамики у новорожденных и детей раннего возраста многочисленны и разнообразны. Достаточно упомянуть фундаментальные отечественные работы Е. А. Зубаревой и К. В. Ватолина. Вместе с тем, почти во всех случаях исследования проводятся среди относительно благоприятного контингента больных, критические и закритические нарушения мозгового кровотока у которых либо вообще не встречаются, либо настолько редки, что не могут служить базой для статистически достоверного исследования. В то же время, прогресс современной неонатологии, увеличение количества экстремально недоношенных и многопорочных пациентов ставят перед врачами ультразвуковой диагностики новые задачи, среди которых особого внимания заслуживает вопрос о возможности доплеровской оценки церебрального кровотока в аспекте его запредельных нарушений, неизбежно сопровождающихся необратимыми структурными изменениями головного мозга. Учитывая отсутствие отечественных исследований и сложность обсуждаемой темы, данная публикация построена по неклассическому образцу: сначала будут изложены литературные данные, параллельно им будут представлены некоторые отдельные собственные наблюдения и только после их изучения будет детально проанализирован собственный опыт.

Материалы и методы

За последние 9 лет обследовано 70 детей раннего возраста с критическими нарушениями церебрального кровотока, в 62 случаях исследования проводились на фоне искусственной вентиляции лег-

ких. 52 ребенка осмотрены в динамике. Обследования выполнены на аппаратах Acuson/Sequoia-512 и Voluson E-8 с применением векторных и линейных датчиков частотой от 2 до 16 МГц.

Результаты и обсуждение

Подавляющее количество доплеровских исследований критических нарушений мозгового кровотока было выполнено зарубежными авторами и представлено в англоязычной литературе, поэтому большинство терминов будет дополнено их англоязычными оригиналами. С целью более глубокого освещения проблемы изучен опыт не только «детских», но и «взрослых» специалистов.

Для состояния необратимой полной утраты мозговых (включая стволовые) функций существует самостоятельный термин – смерть мозга (brain death). Понятие это, в первую очередь, клиническое, и именно клиническим пробам отдается прерогатива формирования такого диагноза. Только для более ранней и точной оценки состояния мозга используются вспомогательные методики, в первую очередь – электроэнцефалография. Примерно с середины XX века для констатации факта отсутствия перфузии мозга стала применяться ангиография, с конца 80-х годов прошлого века на смену ее пришла доплеровская оценка мозгового кровотока [1,2, 3, 4, 12, 13, 15 и др.]. Также для оценки перфузии мозга у тяжелого контингента коматозных пациентов используется сцинтиграфия с ^{99m}Tc -hexamethyl propylenamino oxime (^{99m}Tc -НМРАО) [2, 25 и др.]. Все эти методы являются дополнительными, но приобретают особое значение, когда клиническая оценка состояния пациента затруднена: при обширных повреж-

дениях области лица, медикаментозной загруженности [7, 11, 35].

Еще раз следует подчеркнуть, что доплеровская оценка мозгового кровотока ни в коем случае не может служить способом диагностики смерти мозга (СМ), а является лишь гемодинамическим ее отражением.

Соответственно, для характеристики такого состояния церебральной гемодинамики используется специальный термин – cerebral circulation arrest, который максимально близко можно перевести, как прекращение мозгового кровотока, являющееся гемодинамическим эквивалентом СМ [1, 6, 29 и др.].

Наиболее полные и ранние исследования в этой области были выполнены в центрах трансплантологии у взрослых пациентов, являющихся потенциальными органами донорами [9, 20, 32 и др.]. Также вопрос о прекращении мозгового кровотока остро ставился в отделениях нейрореанимации (нейротравма, спонтанные кровоизлияния в мозг), когда своевременная документация прекращения мозгового кровотока в совокупности с клиническими проявлениями СМ могла быть показанием к прекращению реанимационных мероприятий [34 и др.].

Необходимо отметить, что исследование церебрального кровотока у детей, пребывающих в состоянии мозговой комы, началось практически одновременно с исследованием взрослых пациентов, но количество их и объемы исследований меньше [1, 4, 5, 13, 16, 17, 19, 21, 22, 27, 28, 33, 34].

В подавляющем большинстве случаев у взрослых пациентов выполняется «слепое» доплеровское исследование и используется, в первую очередь, транс-темпоральный доступ с оценкой кровотока

в средней мозговой артерии (СМА). Исследование в обязательном порядке выполняется с обеих сторон. Также проводится оценка кровотока в основной артерии (ОА), вертебральных артериях (ВА), внутричерепной части внутренней сонной артерии (ВСА). Иногда исследование дополняется оценкой кровотока в сосудах шеи: экстракраниальной части ВСА и в общей сонной артерии (ОСА) [4, 6, 18]. У младенцев с открытым большим родничком оценка мозгового кровотока проводится, в основном, в передней мозговой артерии (ПМА) или в перикаллезной артерии [1, 21, 34].

Определяются стандартные параметры кровотока: максимальная (систолическая) скорость – V_{max} , минимальная (диастолическая) скорость – V_{min} , резистивный индекс – RI, пульсационный индекс – PI. В некоторых исследованиях вводится еще одна производная величина – индекс прямого потока (direction of flow index, DFI), рассчитанный как единица, минус отношение реверса к антеградному потоку (ratio of reverse to forward flow).

Прогностически серьезным (неблагоприятным) является величина этого коэффициента менее 0,8 [17]. В принципе, во введении этой величины нет никакой необходимости: ее полностью можно свести к привычному нам резистивному индексу.

Учитывая, что:

$$DFI = 1 - \frac{V_{min}}{V_{max}};$$

а

$$RI = \frac{V_{max}}{V_{max} - V_{min}};$$

получаем:

$$V_{max} - V_{min} = \frac{V_{max}}{RI},$$

или:

$$V_{\min} = V_{\max} - V_{\max}/RI = V_{\max} (1 - 1/RI),$$

тогда

$$DFI = 1 - \frac{V_{\max} (1 - 1/RI)}{V_{\max}} = 1 - (1 - 1/RI) = 1/RI,$$

т. е. – DFI – это величина, обратная RI, и если прогностически неблагоприятным является значение $DFI < 0,8$, это означает, что столь же неблагоприятное значение имеет $RI > 1,25$.

Таким образом, принципиально новой информации предложенный коэффициент DFI не имеет и вполне может быть заменен привычным нам и автоматически вычисляемым ультразвуковыми аппаратами RI.

Пульсационный индекс используется реже, однако, в обширном исследовании Ishigooka S., опыт которого включил в себя 164 пациента (в том числе – 14 пациентов со СМ) показана несомненная диагностическая ценность этого показателя.

Если у здоровых волонтеров PI составлял около 0,82, то при самых различных острых и хронических патологических состояниях показатель фиксировался в пределах от 1,05 до 1,15, достигая максимальных значений (1,27) при вегетативном статусе.

В то же время у пациентов со СМ значения PI составили в среднем 3,86, принципиально отличаясь от всех остальных групп больных [15].

В первую очередь, представляет интерес исследование, в котором была определена последовательность неблагоприятных изменений мозгового кровотока у детей, впоследствии разивших документально и морфологически

подтвержденную СМ [21]. Как в ПМА, так и в СМА наблюдалась следующая закономерность:

1. снижение и исчезновение диастолического компонента антеградного кровотока;
2. появление ретроградного диастолического потока,
3. снижение систолической скорости в ПМА,
4. отсутствие потока в ПМА, несмотря на наличие в некоторых случаях значительного потока крови в ОСА.

Эта совокупность изменений предполагает последовательное снижение перфузии мозга вследствие повышения цереброваскулярного сопротивления из-за отека и диффузного некроза мозга, подтвержденного на аутопсии.

К прогностически неблагоприятным паттернам кровотока относят варианты 2; 3 и 4.

Имеется и более подробная градация паттернов кровотока в СМА и ОСА, насчитывающая 6 основных вариантов доплеровских кривых [30]:

1. продолженный антеградный кровоток (continuous forward flow (FF)).
2. отсутствие диастолического потока (diastolic no flow (NF)).
3. диастолический реверс с диастолическим продолженным потоком (diastolic reverse flow with diastolic FF (RF)).
4. диастолический реверс без диастолического продолженного потока (diastolic reverse flow without diastolic FF (DRF)).
5. короткий («малый») систолический антеградный поток (brief systolic FF (SFF)).
6. отсутствие потока (undetectable (U), рис. 1).

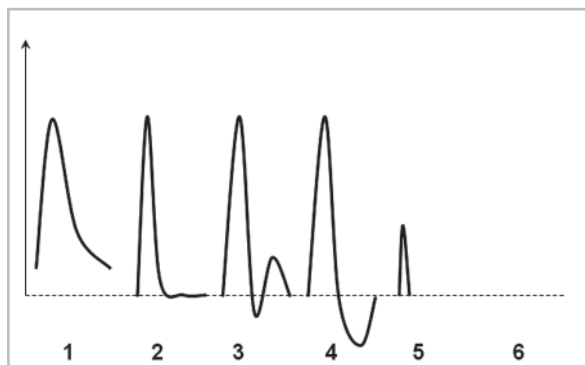


Рис. 1. Варианты паттернов церебрального кровотока (ось ординат — скорость потока):
 1 — нормальная доплеровская кривая;
 2 — отсутствие диастолического потока;
 3 — диастолический реверс с диастолическим продолженным потоком;
 4 — диастолический реверс без диастолического продолженного потока;
 5 — короткий («малый») систолический антеградный поток;
 6 — отсутствие потока.

При этом для СМ были типичны RF, DRF, SFF и U-паттерн на СМА, что позволяет считать перечисленные паттерны свидетельством отсутствия перфузии головного мозга. Это вполне подтверждается тем, что ни один из пациентов с SFF или U-паттернами на СМА не выжил, и только 1 из 47 выживших показал DRF на СМА [30].

Таким образом, были определены 3 основных прогностически неблагоприятных паттерна артериального церебрального кровотока [1, 7, 9, 10, 22, 23, 28, 33, 35 и др.]:

1. реверсный диастолический поток;
2. короткий («малый») систолический поток;

3. отсутствие регистрации доплеровского сигнала.

Остановимся подробнее на этих основных вариантах, зафиксированных, в основном, в СМА — наиболее часто исследуемом сосуде.

Реверсный диастолический поток. Это — всегда очень серьезно, но его непродолжительное существование (часы) при сохраненной или повышенной V_{max} и быстром оказании адекватной помощи, направленной на снижение внутричерепного давления (медикаментозная терапия или операция), не является свидетельством прекращения перфузии головного мозга и облигатным предиктором СМ [3]. Особенно важно понимание этого факта при работе с детским (младенческим) контингентом пациентов, мозговая деятельность у которых зачастую восстанавливается при быстрым и эффективным оказании помощи [3, 5]. Очень интересным в этом аспекте представляется работа Qian SY et al, в которой обобщен опыт обследования 58 детей в коматозном состоянии (погибли 38 пациентов), при этом реверсный диастолический поток наблюдался у 14 из 38 погибших и только у 3 из 20 выживших пациентов. Сохранение реверсного диастолического потока в течение более 2 часов у тяжелых коматозных пациентов считается облигатным предиктором прекращения мозгового кровообращения и СМ — по этому критерию ложноположительных и ложноотрицательных результатов не было [28].

В собственной практике реверсный диастолический поток в ПМА у младенцев и детей раннего возраста встречался много раз: при перинатальных и оболочечных (как спонтанных, так и травматических) кровоизлияниях,

тяжелых постгипоксических состояниях; V_{max} при этом была сохранена или умеренно снижена, RI не превышал 1,2. Собственно реверсный поток при этом мог иметь характер и пандиастического, и начальнодиастолического. В случаях эффективного оказания помощи в течение нескольких часов наблюдалось восстановление нормального или близкого к нормальному паттерна кровотока со значительным улучшением клинического состояния.

Таким образом, кратковременное существование реверсного диастолического потока при сохраненной V_{max} и RI не более 1,2 не может считаться у детей признаком необратимого прекращения мозгового кровообращения (рис. 2). Кстати, полученные в собственных исследованиях значения RI, не превышающие 1,2, вполне переключаются с литературными данными и выявленной прогностической ценностью показателя индекса прямого потока [17].

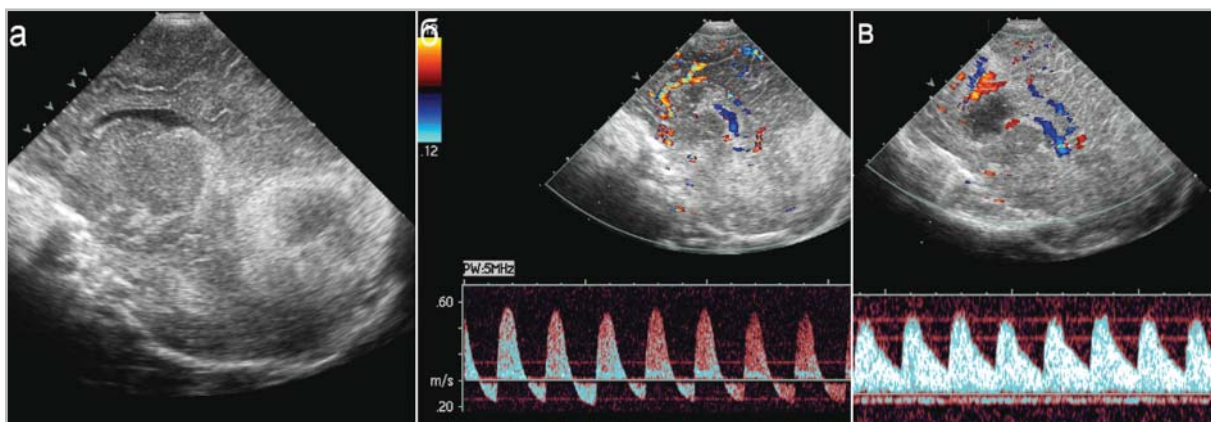


Рис. 2. Обратимые нарушения церебрального кровотока у младенца 1 мес. с разрывом сосудистой мальформации головного мозга, крупным паренхиматозным и внутрижелудочковым кровоизлиянием:

а, б – 8 часов от начала заболевания, левосторонний парасагиттальный скан и доплерография на ПМА: V_{max} достигает 0,6 м/с; RI – 1,16;

в – через 19 час на фоне массивной консервативной терапии определяется восстановление нормального паттерна кровотока в ПМА, V_{max} около 0,6 м/с; RI – 0,68.

Совсем по-другому обстоит дело с разновидностью этого паттерна – т.н. осциллирующим (реверберационным, колеблющемся) потоком (oscillating / reverberating flow pattern). При этом варианте кровотока имеется, во-первых – снижение V_{max} , абсолютно прогностически неблагоприятным значением

которой является величина $<$ или $=$ 0,1 м/с в СМА или ПМА. Во-вторых, реверсный поток приобретает пандиастический характер и величина его (скорость) практически равна обратной величине V_{max} , что приводит к значению RI порядка 1,8 – 2,0. Т.е. для типичного реверберационного потока характерно

наличие уравнивающих друг друга короткого антеградного потока в систолу (short forward flow in systole) и короткого ретроградного потока в раннюю диастолу (short retrograde flow in early diastole) [1, 24, 33 и др.]. Это является свидетельством прекращения мозгового кровотока (arrest of cerebral blood flow). Допплеровская кривая, таким образом, действительно напоминает вид кривой, появляющейся на осциллографе. Русскоязычным терминологическим эквивалентом названия такого типа кровотока можно считать «низкоскоростной маятникообразный». Такой вариант потока крови в СМА признается всеми авторами свидетельством отсутствия перфузии головного мозга (intracranial circulatory arrest) [24 и мн.др.]. Действительно, чтобы убедиться в этом, достаточно подсчитать усредненную по времени скорость кровотока: при пандиастолическом реверсе, скорость и продолжительность которого практически равна скорости антеградного систолического потока, усредненная по времени максимальная (TAMX) или средняя (TAV) скорость кровотока будет практически равны нулю, т.е. перфузия головного мозга отсутствует. Диагностическая ценность осциллирующего потока для документации прекращения перфузии головного мозга велика: чувствительность этого признака для пациентов со СМ составляет от 72 до 90%, специфичность – приближается к 100%, т.е. практически никогда такой вид кривой не встречается у пациентов без СМ (табл. 1).

В собственных наблюдениях низкоскоростной маятникообразный поток в ПМА, ее ветвях и в ВСА встречался в 2 вариантах: классическом, описанном ранее, и неклассическом, когда поток определяется на протяжении всего сер-

дечного цикла и доплеровская кривая приобретает правильную синусоидальную форму (рис. 3). Принципиальной прогностической разницы у этих вариантов нет: абсолютно неблагоприятный прогностический признак, никто из пациентов с этой разновидностью потока в ПМА не выжил.

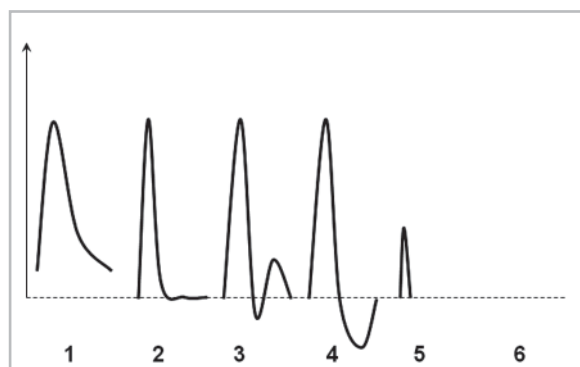


Рис. 3. Маятникообразный паттерн кровотока:
1 – классический вариант;
2 – неклассический вариант.

Второй разновидностью прогностически неблагоприятного паттерна мозгового кровотока является «малый» или «короткий» систолический поток, основными доплеровскими характеристиками которого являются малая продолжительность (не более 1/6 – 1/10 сердечного цикла), низкая скорость, отсутствие диастолического компонента. Реверсного потока в классическом варианте нет. В неклассическом варианте сверхкороткий низкоскоростной реверс может наблюдаться как в конце систолы, так и в конце диастолы. По-русски такой поток было бы корректно назвать низкоскоростным высокорезистивным, что, впрочем не в полной мере отража-

ет его отличительные черты. Учитывая форму доплеровской кривой такой паттерн кровотока было бы правильнее именовать «пикообразным» (рис. 4).

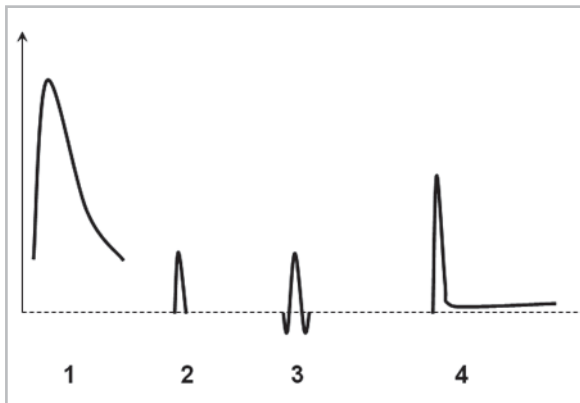


Рис. 4. Схемы пикообразного паттерна кровотока (ось ординат – скорость потока):
 1 – нормальный кровоток (для сравнения);
 2 – классический пикообразный паттерн;
 3 – неклассический пикообразный паттерн;
 4 – псевдопикообразный паттерн.

В англоязычной литературе названий этому потоку дано много, перевести которые в большинстве случаев можно как «систолические шипы» (systolic spike) — весьма образное название, действительно характеризующее внешний вид доплеровской кривой.

Ниже приведены некоторые варианты англоязычных названий этого паттерна кровотока:

- systolic spike;
- systolic points of slight amplitude without diastolic flow;

- brief systolic forward flow;
- systolic spikes and no diastolic flow;
- systolic peak without any diastolic component;
- brief systolic forward flow;
- small systolic forward flow;
- short systolic spikes.

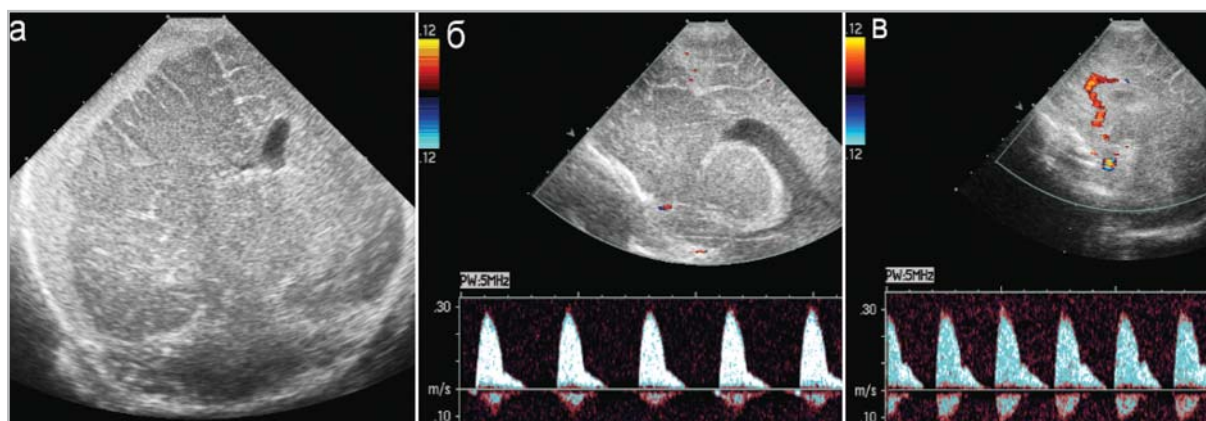
Необходимо отметить, что для пикообразного паттерна типично именно полное отсутствие диастолического антеградного компонента, а не просто $V_{\min} = 0$ с естественным повышением RI до 1,0.

Само по себе отсутствие конечно-диастолического антеградного потока, конечно, весьма серьезный прогностический признак, и автор данной публикации считает такой вариант нарушения церебрального кровотока критическим.

Однако он не является фатальным, особенно для детей раннего возраста, и исход заболевания может быть самый разный (в том числе – и благоприятный) в зависимости от длительности существования патологического паттерна кровотока и первопричины нарушений мозгового кровообращения (рис. 5).

Кроме того, как уже отмечалось, для пикообразного потока характерна низкая скорость и очень малая продолжительность, при этом становится практически невозможно определить время акселерации потока: пик имеет вид вертикальной линии.

Сохранение V_{\max} хотя бы около 0,25-0,3 м/с при наличии некоторого времени ускорения потока и продолжительности систолического потока в пределах 0,3 от всей продолжительности сердечного цикла свидетельствуют об отсутствии однозначно неблагоприятного прогноза.



*Рис. 5. Прогностически серьезный, но не фатальный вариант доплеровской кривой:
а, б – ребенок 22 сут со спонтанным массивным субарахноидальным кровоизлиянием справа, смещением срединных структур головного мозга, компрессией правого бокового желудочка;
фронтальный скан и доплерограмма на ПМА;
в – другой ребенок – 6 сут после тяжелой интранатальной гипоксии.*

В собственных наблюдениях встречались как классический, так и неклассический варианты пикообразного паттерна, V_{max} была не более 0,25 м/с. Во всех случаях такой тип кровотока наблюдался только у крайне тяжелого контингента пациентов, пребывающих в состоянии атонической комы или комы III степени. Никто из этих пациентов не выжил.

Во всех исследованиях пикообразный поток считается признаком прекращения мозгового кровообращения, так же как и маятникообразный паттерн; такие варианты доплеровских кривых, по данным литературы, никогда не встречаются у выживших пациентов, даже перешедших в вегетативный статус [17 и др.].

Авторский опыт включает в себя случаи, когда у крайне тяжелого контингента детей отмечался псевдопикообразный паттерн кровотока, отличия

ми которого от классического варианта являлись наличие сохраненного минимального антеградного диастолического потока и сохранение V_{max} на ПМА в пределах 0,25 – 0,4 м/с (рис. 6). При этом антеградный систолический поток был кратковременным, нормальной диастолической составляющей антеградного потока не было. Такой паттерн кровотока не являлся признаком фатальных нарушений мозгового кровотока, однако во всех случаях выжившие дети имели тяжелый неврологический дефицит. Надо отметить, что крайне низкая диастолическая скорость такого псевдопикообразного паттерна может быть не зарегистрирована при доплерографии при недостаточно чувствительных режимах сканирования, что может привести к гипердиагностике пикообразного паттерна кровотока и прогностически неверным выводам.

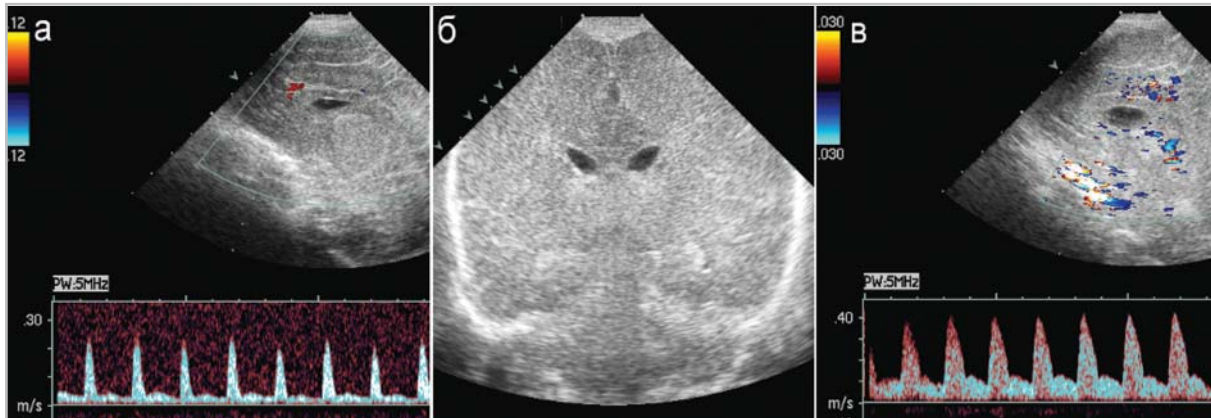


Рис. 6. Псевдотикообразный паттерн кровотока у младенца с тяжелыми проявлениями перинатальной гипоксии:

а, – при поступлении в стационар (3 сут жизни);

б, в – через 13 сут. Резко выраженные диффузные изменения вещества больших полушарий (еще неделю спустя отчетливо визуализирована тотальная мелкокистозная дегенерация вещества больших полушарий), восстановление нормального паттерна кровотока на ПМА с RI около 0,73.

В собственной практике приходилось сталкиваться с ситуациями, когда паттерн кровотока с маятникообразного менялся на пикообразный непосред-

венно во время исследования, при этом каких-либо изменений в состоянии пациента зафиксировано не было (рис. 7). В литературе описаний такой смены

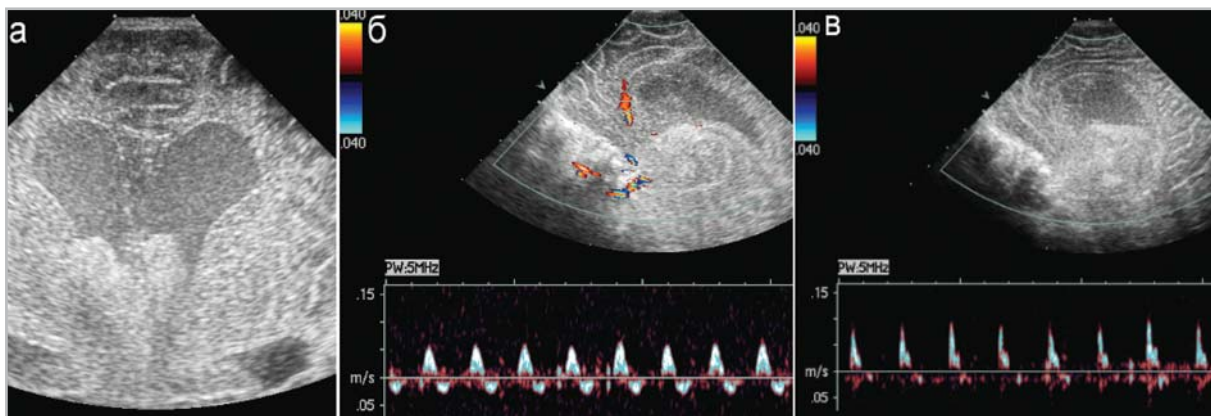


Рис. 7. Изменение паттерна кровотока на ПМА непосредственно во время проведения исследования у новорожденного с внутрижелудочковым кровоизлиянием, вентрикулитом, менингитом. На момент осмотра состояние агональное:

а, – фронтальный скан в В-режиме;

б, – маятникообразный низкоскоростной кровотоков в ПМА: $V_{max} = 0,06$ м/с; RI = 1,41;

в – пикообразный (неклассический) кровотоков в ПМА: $V_{max} = 0,08$ м/с; RI = 1,11.

паттерна кровотока не встретилось, хотя мозаичный кровотоков на разных сосудах во время исследования пациента зафиксирован многими авторами [8, 10, 11, 18]. Возможно, это было связано с очаговостью первичного поражения мозга, хотя точных данных об этом исследователями приведено не было. Впрочем, в большинстве случаев на симметричных артериях головного мозга регистрируется одинаковый паттерн кровотока.

Отсутствие доплеровского сигнала в англоязычной литературе обозначается как *absence of signal / undetectable / zero-flow* [23]. Физический смысл этого явления, казалось бы, совершенно ясен, однако именно при отсутствии достоверного сигнала от внутримозговых артерий должна быть проявлена максимальная осторожность. Ведь речь идет о взрослых пациентах, локация внутричерепных сосудов у которых в подавляющем большинстве случаев проводится «вслепую» и возможны просто технические погрешности, не позволяющие корректно провести исследование. Надо отметить, что многие авторы подчеркивают значимость личного опыта врача, проводящего исследование, и необходимость повторных исследований при наличии минимальных сомнений [2, 18]. Интересно мнение Ducrocq X et al, которые считают, что отсутствие доплеровского сигнала от внутричерепных сосудов может достоверно считаться критерием прекращения мозгового кровотока только в случаях, когда такой паттерн (отсутствие сигнала) был получен при повторном исследовании [11]. Естественно, корректно выполненное исследование, в результате которого было зафиксировано отсутствие доплеровских сигналов от внутричерепных артерий можно считать доказательством отсутствия мозгового

кровотока. Среди собственных наблюдений такая ситуация была зафиксирована 2 раза у детей в атонической коме: у 11-месячного ребенка с нейротравмой и новорожденного с периинтравентрикулярным кровоизлиянием, вентрикулитом и менингитом. При этом ни в цветовом доплеровском режиме, ни при импульсно-волновой доплерографии не удалось зафиксировать признаков кровотока в ПМА, СМА, ОА и ВСА.

Примечательно, что у ребенка с нейротравмой после выполнения 2-сторонней декомпрессионной трепанации черепа появился сосудистый рисунок в ветвях ПМА (рис. 8).

Суммируя данные по диагностической информативности перечисленных паттернов кровотока (маятникообразный, низкоскоростной высокорезистивный и отсутствие потока) в диагностике прекращения мозгового кровообращения и СМ, можно представить следующую таблицу (табл. 1).

Как следует из представленной таблицы, всеми авторами отмечается близкая к абсолютной специфичность перечисленных паттернов кровотока в диагностике прекращения мозгового кровообращения. Это очень интересный факт, который подчеркивается многими исследователями: у выживших пациентов, несмотря на степень утраты мозговой функции, даже – у перешедших в хронический вегетативный статус, таких паттернов кровотока на внутричерепных сосудах никогда не наблюдается. Собственный опыт полностью подтверждает правоту данного заключения.

Относительно невысокая чувствительность доплеровской оценки церебрального кровотока в диагностике прекращения перфузии мозга во многих случаях связана с небольшим количест-

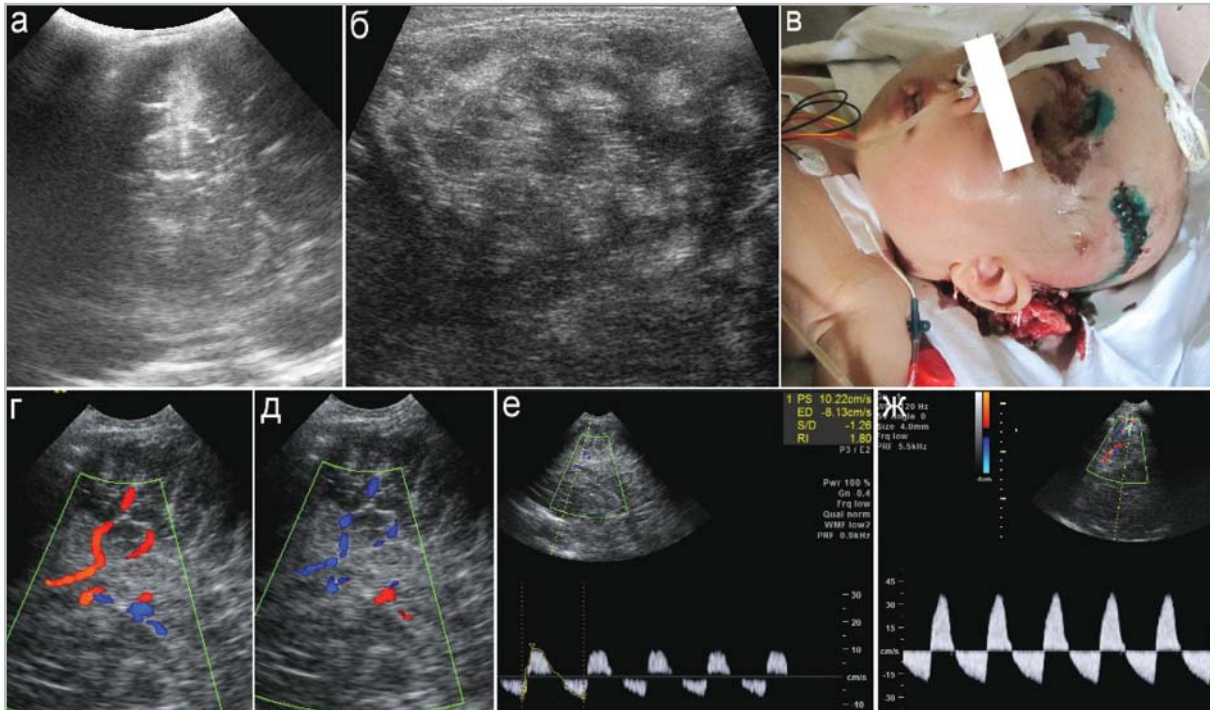


Рис. 8. Изменения мозгового кровотока у ребенка 11мес после кататравмы:
 а – фронтальный скан, 1,5 часа после травмы: малые размеры большого родничка, определяется гематома в проекции межполушарной борозды. Ни из каких доступов (через большой родничок и темпоральные) лоцировать мозговой кровоток не удалось;
 б – 2 суток после декомпрессионной трепанации с обеих сторон, доступ через костный дефект в теменной области слева: деструктуризация паренхимы мозга;
 в – внешний вид пациента. Через задний край послеоперационной раны наблюдается истечение мозгового детрита;
 г, д – при цветовом доплеровском исследовании определяется сосудистый рисунок в ветвях ПМА, при этом изменение окрашивания потока по фазам сердечного цикла свидетельствует об изменении направления потока;
 е – кровоток в перикаллезной артерии низкоскоростной маятникообразный: $V_{max} RI = 0,1$ м/с; $RI = 1,8$;
 ж – кровоток в средней мозговой артерии низкоскоростной маятникообразный: $V_{max} RI = 0,34$ м/с; $RI = 1,63$.

вом наблюдений, когда 1-2 наблюдения принципиально влияют на частоту обнаружения признака.

Принципиальным является доказанное многими авторами положение о том, что медикаментозная терапия, проводи-

мая коматозным пациентам, не оказывает значительного влияния на паттерн мозгового кровотока. Это очень важно, так как многие пациенты, пребывающие в коме, получают барбитурат, опиаты, другие седативные и наркотические

Диагностическая информативность специфических для прекращения мозгового кровотока паттернов мозгового кровообращения

Таблица 1.

№ источника	Se (чувствительность), %	Sp (специфичность), %	Асс (точность), %
1	88	100	
4	71	100	
6	82	100	
7	92	100	
9	70,5	97,4; при повторном исследовании – 100	
10	99	100	
12	96,5	100	
14	71	100	
16		100	
22	93	100	
23	89	100	
24 - обзор		99	
25			100
28		100	
35			100

средства, влияющие на клиническую картину и затрудняющие клиническую оценку состояния пациента [7, 10, 11, 20, 24]. Многочисленные и достаточно обширные по числу наблюдений исследования показали, что неблагоприятные паттерны кровотока встречаются только при прекращении мозгового кровообращения и никогда не регистрируются у выживших пациентов при любом исходе заболевания и степени тяжести неврологического дефицита [17].

Исследования диагностической ценности доплеровского метода были подтверждены другими способами лучевой визуализации церебрального кровотока: сцинтиграфией и ангиографией; при этом доказано, что доплеровское ультразвуковое исследование более точно и быстро документирует прекращение мозгового кровотока по сравнению с

другими методами, а также превосходит их по скорости выполнения и неинвазивности [14, 35 и др.].

В то же время состояние управляемой гипотермии или гипотензия на фоне нестабильной сердечной деятельности могут влиять на паттерн доплеровской кривой церебрального кровотока.

Это заставляет обратить внимание на состояние центральной гемодинамики во время проведения доплеровской оценки мозгового кровообращения у тяжелого контингента коматозных больных [11, 25].

Оценка церебрального кровотока у новорожденных и детей первых месяцев жизни требует особой осторожности. Дело в том, что в этом возрасте у младенцев имеются неосифицированные роднички, позволяющие до некоторой степени компенсировать повышенное

внутричерепное давление. Аналогично обстоит дело при наличии открытых переломов черепа, наружного дренажа ликвора и состоянии после декомпрессионной трепанации черепа, когда возможно временное усиление доплеровских сигналов и появление более выраженного маятникообразного кровотока, что может создавать впечатление об улучшении перфузии мозга и служить причиной диагностической ошибки [2, 10]. Именно такое мнимое улучшение церебрального кровотока и было продемонстрировано на рис. 8, когда после декомпрессионной трепанации черепа был зарегистрирован маятникообразный паттерн кровотока на ПМА и СМА (исходно кровотоков в головном мозге зарегистрировать не удалось). Для корректной оценки состояния перфузии мозга, безусловно, показано повторное обследование пациента, и по данным всех авторов, прекращение церебрального кровотока становится очевидным: появляется сначала пикообразный паттерн, затем сигналы от церебральных артерий исчезают. Вообще, многие авторы сходятся во мнении, что пациентам с клинически обоснованным подозрением на СМ доплерография мозговых сосудов должна выполняться повторно. В крупных центрах, работающих с таким контингентом больных, исследование мозгового кровотока проводится 4 раза в сутки. Считается, что после 3-4 исследований прекращение мозгового кровотока удастся документировать в 100 % случаев [9, 12, 32]. Важность динамического наблюдения за пациентом с критическими нарушениями мозгового кровотока подчеркивается особенно для педиатрического контингента. Так, высказывается мнение, что документировать прекращение мозгового кровото-

ка у новорожденных и детей до 2-х лет можно только после повторного обследования [31].

Учитывая, что у детей раннего возраста неосифицированные роднички осуществляют функцию снижения внутричерепного давления и искажают параметры мозгового кровотока при его критических нарушениях, у младенцев методика транскраниального исследования церебрального кровотока через большой родничок некоторыми авторами дополняется осуществлением дозированной компрессии на область родничка – фонтанеллярной компрессионной пробой [33]. Впрочем, необходимость в выполнении такой пробы возникает очень редко. Авторами описано, как после компрессии широкие пики реверберационного потока (large peak 'reverberant' flow) с высокой пиковой систолической скоростью и значительным ретроградным компонентом трансформируются в типичные «пики» (short systolic spikes) с редукцией систолического потока. После снятия компрессии появлялось небольшое повышение систолического потока, но затем вновь и стабильно формировался реверберационный или пикообразный паттерн доплеровской кривой, т.е. – типичный для взрослых пациентов вариант кровотока, свидетельствующий о прекращении перфузии мозга. В собственной работе автор данной публикации не использовала метод фонтанеллярной компрессии у пациентов с критическими нарушениями церебрального кровотока.

Помимо СМА и ПМА, традиционно используемых для оценки церебрального кровотока, многими авторами проводится исследование на ОА и ВСА, а также – на экстракраниальных отделах ВСА и на ОСА. Было доказано, что изме-

нения кровотока в шейном отделе ОСА весьма специфичны и при прекращении мозгового кровотока сводятся к резкому повышению показателей периферического сопротивления в ней с появлением реверсного кровотока [4]. При этом отмечалось, что среди выживших пациентов реверсный кровоток в ОСА не наблюдался никогда, несмотря на степень остаточных проявлений мозговой патологии. Такие же изменения типичны и для ВСА, как во внутри-, так и внечерепном отделе. ОА также относительно часто является объектом изучения, однако ее локация технически сложнее. В принципе, изменения кровотока в ОА почти полностью коррелируют с таковыми в СМА (у взрослых пациентов), в единичных случаях описано сохранение кровотока в ОА при его отсутствии в СМА, что может быть расценено, как свидетельство остаточной перфузии инфратенториальных отделов мозга. Впрочем, во всех случаях сохранение кровотока в ОА было непродолжительным и через несколько часов фиксировалось полное прекращение мозгового кровообращения [8, 25, 35].

Еще одной крайне интересной особенностью мозгового кровотока у новорожденных является возможность сохранения параметров кровотока в ОА в пределах, близких к нормальным, при несомненно неблагоприятных паттернах доплеровских кривых на ПМА, клинических и электроэнцефалографических критериях наступившей СМ. Описано сохранение такого различия паттернов кровотока на протяжении 2 сут у новорожденного с клиническими признаками СМ [1]. По всей видимости, это можно связать с шунтированием крови по Виллизиевому кругу. По прошествии определенного времени на всех иссле-

дуемых сосудах фиксируются паттерны кровотока, типичные для полного прекращения перфузии мозга.

Среди собственных наблюдений были случаи, когда паттерны кровотока на ПМА и ОА принципиально отличались друг от друга, и если паттерн кровотока в ПМА был резко нарушенным (пандиастолический реверс с тенденцией к снижению V_{max}), то параметры кровотока в ОА оставались практически в пределах нормы (рис. 9). В литературе такие наблюдения описаны, как казуистически редкие, также имеются единичные случаи сохранения почти нормальных параметров кровотока в ОСА при его резком снижении в ПМА у новорожденного [21]. Возможно, это свидетельствует об остаточной перфузии инфратенториальных отделов мозга.

Кстати, эта же особенность кровотока описана и у взрослых пациентов [35]. Очень большой объем исследования (140 пациентов в коматозном состоянии, из них 11 – со смертью мозга) заставляет внимательно отнестись к представленным данным: в 9 случаях у пациентов со СМ и типичными изменениями кровотока в СМА наблюдалось сохранение близких к нормальным параметров кровотока на ОА. Скорее всего, такие различия в паттернах кровотока могут быть объяснены перераспределением крови через артерии Виллизиева круга со сбросом крови из системы ВСА, ветвями которой является СМА и ПМА, через ОА в систему вертебральных артерий.

Широкое анастомозирование внутри- и внечерепных артериальных систем приводит к некоторым сложностям в интерпретации данных, полученных при транскраниальном доплеровском исследовании церебрального кровотока. Так, есть данные об усилении кровотока

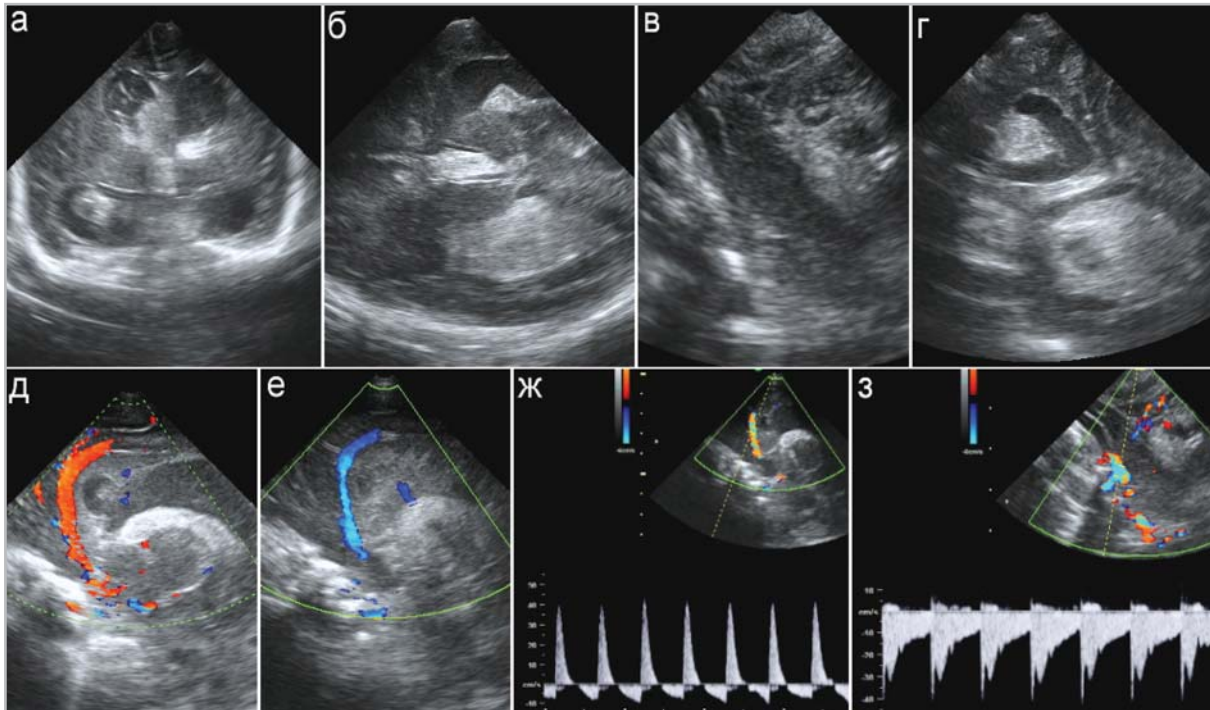


Рис. 9. Различные паттерны кровотока на ПМА и ОА у новорожденного с внутрижелудочковым кровоизлиянием справа, тампонадой III и IV желудочков, тромбом в Большой цистерне, блоком ликворных путей на уровне выхода из полости черепа, острой почечной недостаточностью. На момент осмотра состояние крайней тяжести, арефлексия, ИВЛ, перитонеальный диализ:
 а – фронтальный скан: венрикуломегалия, тромб в правом желудочке;
 б – аксиальный скан: тромб в III желудочке;
 в – продольный скан через большое затылочное отверстие: девиация продолговатого мозга, гетерогенное содержимое в Большой цистерне;
 г, – доступ через заднебоковой родничок: крупный тромб в IV желудочке;
 д, е – поток крови в ПМА меняет цвет соответственно изменению направления потока по фазам сердечного цикла;
 ж – кровотоки в ПМА с пандиастическим реверсом: $V_{max} RI = 0,4 м/с; RI = 1,11$;
 з – кровотоки в ОА имеет паттерн, близкий к нормальному: $V_{max} RI = 0,4 м/с; RI = 0,76$.

в сифоне сонной артерии за счет сброса крови из системы внутренней в систему наружной сонной артерии [8].

Кроме того, многими авторами подчеркивается возможность сохранения у пациентов с документированной СМ остаточного кровотока в ВСА, при этом

частота сохраненного кровотока в ВСА достигает 20 % [8].

У детей раннего возраста с открытыми родничками оценка изменений церебрального кровотока вообще требует особой осторожности. Так, описан феномен, т.н. «реперфузии мозга» у младенца

с синдромом «внезапной смерти», когда после успешной сердечно-легочной реанимации при НСГ и ангиографии выявили нормальную перфузию мозга, несмотря на сохранение клинических данных за смерть мозга [27]. Продолжительность клинической смерти у младенца в данном случае составила около 15 минут.

Также известен факт некоторого усиления мозгового кровотока у детей непосредственно сразу после успешной сердечно-легочной реанимации, однако продолжительность этого периода немного улучшения невелика, и в результате повторных исследований фиксируется последовательное ухудшение и прекращение перфузии мозга [1].

Обсудив, таким образом, различные варианты критических нарушений церебрального кровотока, проанализируем собственный материал. За 9 лет автор наблюдала 70 случаев критических и закритических нарушений мозгового кровотока у детей от 1 сут до 11 мес жизни. Преимущественно дети были в возрасте до 1 мес, т.е. – новорожденные. Для подробного анализа были отобра-

ны только исследования, выполненные лично автором, технические аспекты выполнения и документации которых не вызывали сомнений в их достоверности. Исследование во всех случаях проводилось трансфонтанеллярно через большой родничок с оценкой параметров кровотока в ПМА, ВСА (редко) и на перикаллезной артерии; при необходимости выполнялось сканирование через височный доступ (СМА), через большое затылочное отверстие (ОА). Исследование параметров кровотока в сосудах головы не шее не проводилось. С учетом представленных ранее вариантов прогностически неблагоприятных паттернов кровотока, все наблюдения были распределены на 8 групп (табл. 2). Критерием оценки V_{max} кровотока в ПМА, как сниженной, считалось значение менее 0,4 м/с. Деление по нозологическим формам патологии на этом этапе исследования не проводилось, т.к. это привело бы к уменьшению количества наблюдений в каждой группе (подгруппе) до не подлежащего интерпретации. Если при динамическом наблюдении за пациентом у него определялись различ-

Критические нарушения мозгового кровотока

Таблица 2.

Группа	Паттерн кровотока	Всего наблюдений	Из них погибли, %
I	$RI = 1,0, V_{max} = N$	18	3 (17 %)
II	$RI > 1,0, V_{max} = N$	16	4 (25 %)
III	$RI = 1,0, V_{max} < N$	7	2 (29 %)
IV	$RI > 1,0, V_{max} < N$	6	3 (50 %)
V	маятник	6	6 (100 %)
VI	пики	5	4 (80 %)
VII	отсутствие	2	3 (17 %)
VIII	псевдопики	10	1 (10 %)
ВСЕГО		70	25 (36 %)

ные паттерны кровотока, учет проводился по наименее благоприятному их них, также наименее благоприятный паттерн кровотока выбирался в случае выявления различных паттернов кровотока на разных артериях. Погибшими в данной таблице сочтены только дети, смерть которых наступила от церебральных причин; летальность от заболеваний других органов и систем, а также смерть пациента в сроки более 7 сут от момента исследования, не учитывалась. Катамнестические данные известны у всех пациентов, однако почти всегда – только в пределах 1-2 мес.

Таким образом, среди детей I группы погибли 3 с перинтравентрикулярными кровоизлияниями (ПиВК) III-IV степени (используется 4-степенная классификация), тампонадой и/или блоком ликворных путей. Из младенцев II группы погибли 4 детей с ПиВК III-IV степени. В III группе 2 из 4 выживших – дети с тотальной энцефаломалацией, полной атрофией больших полушарий.

В IV группе выжили 3 детей: 2 глуконедоношенных (вес при рождении 800 и 486 граммов) и 1 – с субарахноидальным кровоизлиянием, которому быстро была оказана помощь, но отдаленный результат серьезный. Среди детей с маятникообразным паттерном кровотока выживших не было. В VI группе детей выжил только 1 ребенок с тотальной кистозной дегенерацией больших полушарий. Оба ребенка с отсутствием церебрального кровотока погибли (VII группа). Паттерн кровотока, условно названный псевдопикообразным (VIII группа), наблюдался 10 раз (2 случая ПиВК III-IV степени, 1 – тотальная энцефаломалация, 5 – гипоксия, 1 – внутриутробная инфекция; 1 – экстремальная недоношенность). Выжили 9 детей,

отдаленные результаты во всех случаях серьезные.

Общее число пациентов с реверсным диастолическим кровотоком – 22 (II и IV группы, маятникообразный кровоток здесь не учитывался). Из этих пациентов погибли 7 (32%), при этом геморрагическое поражение головного мозга имели 11 детей. Выжили 4 из них (летальность – 63%), причем 3 – с оболочечными, и только 1 – с перинтравентрикулярным кровоизлиянием. Гипоксическое поражение головного мозга имели 9 детей (все выжили, $p < 0,001$ по сравнению с геморрагическим поражением), 2 были экстремально недоношенными (выжили). Прогностически более благоприятный вариант гипоксического (по сравнению с геморрагическим) поражением головного мозга среди пациентов с диастолическим реверсным кровотоком гипотетически может быть связан с механизмом повышения периферического сопротивления. Возможно, при геморрагическом характере поражения, причиной повышение RI является повышение внутричерепного давления за счет отека и кровоизлияния, а при гипоксическом поражении большую роль играет спастический компонент, не столь пагубно влияющий на ткань мозга. Впрочем, это только авторское предположение, документального подтверждения которому пока нет.

Роль сохранения систолической скорости артериального церебрального кровотока у детей с RI = или $> 1,0$ достаточно высока. Так, из 34 детей с сохраненной V_{max} (I + II группы) погибли 7 (21%). Среди 13 детей со сниженной V_{max} (III + IV группы) погибли 5 (39%), $p < 0,01$.

Всего геморрагическое поражение головного мозга имело место у 38 детей, из

них: ПиВК III-IV степеней – 26 (из них 2 – в сочетании с менингитом, вентрикулитом), из них погибли 15 (58 %); оболочечные кровоизлияния имели место у 9 детей (погибли 2 - 22 %); сочетанные кровоизлияния – 3 случая, все младенцы погибли. Всего погибли 20 детей (53 %). Таким образом, критические нарушения у младенцев с геморрагическим поражением головного мозга прогностически хуже, чем при других вариантах, изолированные оболочечные кровоизлияния имеют при этом более благоприятный прогноз.

Среди остальных 32 детей причинами критических нарушений церебральной гемодинамики были:

- экстремальная недоношенность: 5 детей – по одному в I, II, III, IV и VIII группах, все выжили;
- внутриутробная инфекция: 2 детей в I и VIII группах, оба выжили;
- тотальная энцефаломалиция: 4 детей, из них 2 в III группе и по одному ребенку в VII и VIII группах, все выжили;
- энцефалит: 1 ребенок, V группа, погиб;
- менингит: 1 ребенок, VI группа, погиб;
- гипоксия: 19 детей, погибли 3 детей (16 %).

Выводы

1. Критические нарушения церебрального кровотока у новорожденных и младенцев – малоизученная тема, и напрямую экстраполировать на этот контингент больных опыт, накопленный во взрослой практике, неприемлемо.
2. Для оценки состояния церебральной гемодинамики у новорожденных и младенцев достаточно их изучения

на ПМА (или – перикаллезной артерии) при трансфронтанеллярном сканировании. Параметры кровотока в ВСА и ОА несут дополнительную, но не принципиальную информацию.

3. Не подлежат общим принципам оценки церебрального кровотока экстремально недоношенные дети и младенцы с тотальной кистозной дегенерацией больших полушарий головного мозга, параметры мозгового кровотока у которых могут однозначно соответствовать прекращению церебральной гемодинамики по стандартной для взрослых пациентов схеме интерпретации.
4. Маятниковобразный паттерн кровотока является однозначно неблагоприятным прогностическим признаком, пикообразный – неблагоприятным в подавляющем большинстве случаев.
5. Реверсный диастолический кровоток при сохранении нормальной или умеренно пониженной скорости систолического потока является серьезным, но не фатальным признаком: быстрое оказание помощи может привести к выздоровлению ребенка, дети с таким паттерном кровотока на фоне гипоксических поражений головного мозга выживают, но в большинстве случаев инвалидизируются.
6. Геморрагические поражения головного мозга, сопровождающиеся критическими нарушениями церебрального кровотока, прогностически серьезнее, чем ишемические, при этом оболочечные кровоизлияния благоприятнее, чем периинтравентрикулярные.
7. Ишемические поражения головно-

го мозга, сопровождающиеся критическими нарушениями церебральной гемодинамики, редко приводят к гибели пациента, но определяют стойкий и тяжелый неврологический дефицит.

8. Необходимо выделение псевдопикообразного паттерна мозгового кровотока, который не является фатальным признаком, но приводит в большинстве случаев к тяжелым неврологическим проявлениям в отдаленные сроки.

Литература

1. Bode H, Sauer M, Pringsheim W. Diagnosis of brain death by transcranial Doppler sonography // Arch Dis Child. 1988. V.63. N.12. P. 1474-1478.
2. Burger R, Schlake HP, Seybold S, Reiners C, Bendszus M, Roosen K. Value of transcranial doppler ultrasonography compared with scintigraphic techniques and EEG in brain death // Zentralbl Neurochir. 2000. V.61. N.1. P. 7-13.
3. Chiu NC, Shen EY, Lee BS. Reversal of diastolic cerebral blood flow in infants without brain death // Pediatr Neurol. 1994. V.11. N.4. P. 337-340.
4. Jalili M, Crade M, Davis AL. Carotid blood-flow velocity changes detected by Doppler ultrasound in determination of brain death in children. A preliminary report // Clin Pediatr (Phila). 1994. V. 33. N.11. P. 669-674.
5. Chiu NC, Shen EY, Ho CS. Outcome in children with significantly abnormal cerebral blood flow detected by Doppler ultrasonography: focus on the survivors // J Neuroimaging. 2003. V.13. N.1. P. 53-56.
6. Conti A, Iacopino DG, Spada A, Cardali SM, Giusa M, La Torre D, Campenni A, Penna O, Baldari S, Tomasello F. Transcranial Doppler ultrasonography in the assessment of cerebral circulation arrest: improving sensitivity by transcervical and transorbital carotid insonation and serial examinations // Neurocrit Care. 2009. V.10. N.3. P.326-335.
7. Davalos A, Rodriguez-Rago A, Mate G, Molins A, Genis D, Gonzalez JL, Bonet A. Value of the transcranial Doppler examination in the diagnosis of brain death // Med Clin (Barc). 1993. V.20. N.100(7). P.249-252.
8. de Freitas GR, André C, Bezerra M, Nunes RG, Vincent M. Persistence of isolated flow in the internal carotid artery in brain death // J Neurol Sci. 2003. V.15. N.210(1-2). P.31-34.
9. Dosemeci L, Dora B, Yilmaz M, Cengiz M, Balkan S, Ramazanoglu A. Utility of transcranial doppler ultrasonography for confirmatory diagnosis of brain death: two sides of the coin // Transplantation. 2004. V.15. N.77(1). P.71-75.
10. Ducrocq X, Braun M, Debouverie M, Junges C, Hummer M, Vespignani H. Brain death and transcranial Doppler: experience in 130 cases of brain dead patients // J Neurol Sci. 1998. V.18. N.160(1). P.41-46.
11. Ducrocq X, Pincemaille B, Braun M, Hummer M, Vespignani H, Hepner H. Value of transcranial Doppler ultrasonography in patients with suspected brain death // Ann Fr Anesth Reanim. 1992. V.11. N.4. P.415-423.
12. Feri M, Ralli L, Felici M, Vanni D, Capria V. Transcranial Doppler and brain death diagnosis // Crit Care Med. 1994. V.22. N.7. P.1120-1126.
13. Glasier CM, Seibert JJ, Chaddock WM, Williamson SL, Leithiser RE Jr.

- Brain death in infants: evaluation with Doppler US// Radiology. 1989. V.172. N.2. P.377-380.
14. Hadani M, Bruk B, Ram Z, Knoller N, Spiegelmann R, Segal E. Application of transcranial doppler ultrasonography for the diagnosis of brain death// Intensive Care Med. 1999. V.25. N.8. P.822-828.
 15. Ishigooka S. A study of cerebral hemodynamics using transcranial Doppler ultrasonography with special reference to clinical evaluation of pulsatility index// Nippon Ika Daigaku Zasshi. 1991. V.58. N.6. P.621-629.
 16. Jalili M, Crade M, Davis AL. Carotid blood-flow velocity changes detected by Doppler ultrasound in determination of brain death in children. A preliminary report// Clin Pediatr (Phila). 1994. V.33. N.11. P.669-674.
 17. Kirkham FJ, Levin SD, Padayachee TS, Kyme MC, Neville BG, Gosling RG. Transcranial pulsed Doppler ultrasound findings in brain stem death// J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1987. V.50. N.11. P.1504-1513.
 18. Lampl Y, Gilad R, Eschel Y, Boaz M, Rapoport A, Sadeh M. Diagnosing brain death using the transcranial Doppler with a transorbital approach// Arch Neurol. 2002. V.59. N.1. P.58-60.
 19. Liu J, Cao HY, Huang XH, Wang Q. The pattern and early diagnostic value of Doppler ultrasound for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy// J Trop Pediatr. 2007. V.53. N.5. P.351-354.
 20. Lopez-Navidad A, Caballero F, Domingo P, Marruecos L, Estorch M, Kulisevsky J, Mora J. Early diagnosis of brain death in patients treated with central nervous system depressant drugs// Transplantation. 2000. V.15. N.70(1). P.131-135.
 21. McMenamin JB, Volpe JJ. Doppler ultrasonography in the determination of neonatal brain death// Ann Neurol. 1983. V.14. N.3. P.302-307.
 22. Messer J, Burtscher A, Haddad J, Casanova R, Juif JG. Contribution of transcranial Doppler sonography to the diagnosis of brain death in children// Arch Fr Pediatr. 1990. V.47. N.9. P.647-651.
 23. Molnár C, Rózsa L, Sárkány P, Horváth J, Fülesdi B, Szabó S. The role of transcranial Doppler sonography in the diagnosis of brain death (a practical review)// Orv Hetil. 2006. V.26. N.147(8). P.357-362.
 24. Monteiro LM, Bollen CW, van Huffelen AC, Ackerstaff RG, Jansen NJ, van Vught AJ. Transcranial Doppler ultrasonography to confirm brain death: a meta-analysis// Intensive Care Med. 2006. V.32. N.12. P.1937-1944.
 25. Nebra AC, Virgos B, Santos S, Tejero C, Larraga J, Araiz JJ, Sanchez JI, Suarez MA, Millastre A. Clinical diagnostic of brain death and transcranial Doppler, looking for middle cerebral arteries and intracranial vertebral arteries. Agreement with scintigraphic techniques// Rev Neurol. 2001. V.16-30/ N.33(10). P.916-920
 26. Raju TN. Cranial Doppler applications in neonatal critical care// Crit Care Clin. 1992. V.8. N.1. P.93-111/
 27. Sanker P, Roth B, Frowein RA, Firsching R. Cerebral reperfusion in brain death of a newborn. Case report// Neurosurg Rev. 1992. V.15. N.4. P.315-317.
 28. Qian SY, Fan XM, Yin HH. Transcranial Doppler assessment of

- brain death in children// Singapore Med J. 1998. V.39. N.6. P.247-250.
29. Segura T, Calleja S, Irimia P, Tembl JI; Spanish Society of Neurosonology. Recommendations for the use of transcranial Doppler ultrasonography to determine the existence of cerebral circulatory arrest as diagnostic support for brain death// Rev Neurosci. 2009. V.20. N.3-4. P.251-259.
 30. Shiogai T, Sato E, Tokitsu M, Hara M, Takeuchi K. Transcranial Doppler monitoring in severe brain damage: relationships between intracranial haemodynamics, brain dysfunction and outcome// Neurol Res. 1990. V.12. N.4. P.205-213.
 31. Thomke F, Weilemann LS. Current concepts in diagnosing brain death in Germany// Med Klin. 2000. V.15. N.95(2). P.85-89.
 32. Valentin A, Karnik R, Winkler WB, Hochfellner A, Slany J. Transcranial Doppler for early identification of potential organ transplant donors// Wien Klin Wochenschr. 1997. V.14. N.109(21). P.836-839.
 33. Vicenzini E, Pulitano P, Cicchetti R, Randi F, Papov P, Spadetta G, Sirimarco G, Ricciardi MC, Di Piero V, Lenzi GL, Mecarelli O. Transcranial Doppler for brain death in infants: the role of the fontanelles// Eur Neurol. 2010. V.63. N.3. P.164-169.
 34. Villani A, Onofri A, Bianchi R, Catena S, Cori M. Determination of brain death in Intensive Pediatric Therapy// Pediatr Med Chir. 1998. V.20. N.1. P.19-23.
 35. Zurynski Y, Dorsch N, Pearson I, Choong R. Transcranial Doppler ultrasound in brain death: experience in 140 patients// Neurol Res. V.1991. N.13(4). P.248-252.