



Отек головного мозга: от истоков описания к современному пониманию процесса

В.В. Гудкова^{✉1}, Е.И. Кимельфельд¹, С.Е. Белов², Е.А. Кольцова¹, Л.В. Стаховская¹

¹ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

²ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн №3» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

Аннотация

В статье, представляющей собой обзор-лекцию, отражены исторические вехи описания и изучения отека головного мозга (ОГМ) с древних времен до настоящего времени. Большое внимание уделено доктрине Монро–Келли, без которой невозможно понять механизм развития витально значимого осложнения ОГМ – внутричерепной гипертензии. Подчеркнуто значение доктрины Монро–Келли в обосновании симптоматического лечения повышенного внутричерепного давления. Обсуждается возможное участие лимфатической системы как в снижении, так и повышении внутричерепного давления. Проанализированы современные представления о гематоэнцефалическом барьере (ГЭБ), его роли в развитии ОГМ и увеличении внутричерепного объема. С изучением молекулярных механизмов повреждения ГЭБ и разработкой таргетной терапии исследователи связывают будущие успехи в области лечения ОГМ. Отражен большой интерес современных авторов к состоянию ГЭБ при различных заболеваниях, а также к нарушению его целостности при COVID-19. Отмечено, что основным и единственным на сегодняшний день методом диагностики ОГМ является нейровизуализация. Начаты разработки по выделению из крови потенциальных биохимических маркеров ОГМ.

Ключевые слова: исторические вехи изучения отека головного мозга, доктрина Монро–Келли, внутричерепная гипертензия, лимфатическая система, гематоэнцефалический барьер, изменение проницаемости гематоэнцефалического барьера при COVID-19, параклинические методы оценки отека головного мозга

Для цитирования: Гудкова В.В., Кимельфельд Е.И., Белов С.Е., Кольцова Е.А., Стаховская Л.В. Отек головного мозга: от истоков описания к современному пониманию процесса. *Consilium Medicum*. 2021; 23 (2): 131–135. DOI: 10.26442/20751753.2021.2.200604

LECTURE

Cerebral edema: from the origins of the description to the modern understanding of the process

Valentina V. Gudkova^{✉1}, Ekaterina I. Kimelfeld¹, Stanislav E. Belov², Evgeniia A. Koltsova¹, Ludmila V. Stakhovskaya¹

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

²Hospital for War Veterans №3, Moscow, Russia

Abstract

The article, which is a review-lecture, reflects the historical milestones in the description and study of cerebral edema (CE) from ancient times to the present. Great attention is paid to the Monroe–Kellie doctrine, without which it is impossible to understand the mechanism of development of a vitally significant complication of CE – intracranial hypertension. The importance of the Monroe–Kellie doctrine in substantiating the symptomatic treatment of increased intracranial pressure is emphasized. The possible involvement of the lymphatic system in both the decrease and the increase in increased intracranial pressure is discussed. The modern ideas about the blood-brain barrier (BBB), its role in the development of CE and an increase in intracranial volume are analyzed. With the study of the molecular mechanisms of BBB damage and the development of targeted therapy, the researchers associate future advances in the treatment of CE. The great interest of modern authors in the state of the BBB in various diseases, as well as in the violation of its integrity in COVID-19 is reflected. It is noted that the main and only, today, method for diagnosing CE is neuroimaging. Development has begun on the isolation of potential biochemical markers of CE from blood.

Keywords: historical milestones in the study of cerebral edema, Monroe–Kellie doctrine, intracranial hypertension, lymphatic system, blood-brain barrier, changes in blood-brain barrier permeability in COVID-19, paraclinical methods for assessing cerebral edema

For citation: Gudkova VV, Kimelfeld EI, Belov SE, Koltsova EA, Stakhovskaya LV. Cerebral edema: from the origins of the description to the modern understanding of the process. *Consilium Medicum*. 2021; 23 (2): 131–135. DOI: 10.26442/20751753.2021.2.200604

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Гудкова Валентина Владимировна – канд. мед. наук, проф. каф. неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: gudkova.valentina@gmail.com; ORCID: 0000-0002-9646-9131

Кимельфельд Екатерина Игоревна – канд. мед. наук, доц. каф. неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: ekovita@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7557-0660

Белов Станислав Евгеньевич – врач-невролог, ГБУЗ ГВВ №3. E-mail: staswhite@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-4373-2215

Кольцова Евгения Александровна – канд. мед. наук, проф. каф. неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: koltsovaevgenia@rambler.ru; ORCID: 0000-0001-6459-2656

Стаховская Людмила Витальевна – д-р мед. наук, проф. каф. неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: lvstah@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4194-2427

[✉]Valentina V. Gudkova – Cand. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: gudkova.valentina@gmail.com; ORCID: 0000-0002-9646-9131

Ekaterina I. Kimelfeld – Cand. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: ekovita@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7557-0660

Stanislav E. Belov – neurologist, Hospital for War Veterans №3. E-mail: staswhite@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-4373-2215

Evgeniia A. Koltsova – Cand. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: koltsovaevgenia@rambler.ru; ORCID: 0000-0001-6459-2656

Ludmila V. Stakhovskaya – D. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: lvstah@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4194-2427

Отек головного мозга (ОГМ) – это осложнение многих заболеваний, и не только неврологических. ОГМ является ведущим механизмом танатогенеза у пациентов с тяжелыми церебральными и экстрацеребральными процессами, находящимися в реанимационных отделениях. ОГМ описан еще до нашей эры, но до настоящего времени мы мало что знаем об этом универсальном процессе. В историческом аспекте интерес к ОГМ то появлялся, то исчезал на много лет и возобновлялся только при появлении новых методов исследования. В настоящее время вновь появился интерес к проблеме ОГМ, это связано с возможностью видеть морфологические изменения с помощью методов нейровизуализации и изучать молекулярно-генетические механизмы формирования ОГМ на различных экспериментальных моделях.

Описание увеличения объема головного мозга (отека) врачами Древнего мира

Латинское слово *edema* (отек) произошло от греческого – *oîdēma* (распухание). Считается, что греческие авторы первыми описали проявления отека мозга, наблюдая его во время трепанации черепа у людей с черепно-мозговыми травмами. Вероятно, подобные изменения наблюдали еще раньше врачи Древнего Китая и Египта. В настоящее время точно установить, кто первым и когда описал ОГМ, не представляется возможным. В доступной литературе имеется такая характеристика острого травматического ОГМ: «...припухлость доставляет до того, что оболочка начнет подниматься даже выше костного покрова (после удаления костных обломков)», сделанная римским ученым Авлом Корнелием Цельсом (Avl Cornelius Celsus, ок. 25 г. до н.э. – 50 г. н.э.) [1]. Греческий врач Гиппократ (др.-греч. Ἱπποκράτης, лат. Hippocrates, ок. 460–370 г. до н.э.) в трактате «О священной болезни» высказал предположение, что причина эпилепсии – повышение влажности [2].

Введение термина «гидроцефалия» и формирование представления о паренхиматозном отеке мозга

Фламандский анатом Андреас Везалий (Andries van Wesel), живший в 1514–1564 гг., создавший капитальный труд «О строении человеческого тела», впервые описал вентрикулярную дилатацию – расширение желудочков мозга. Позже отмечено, что в расширенных желудочках содержится жидкость, и это состояние названо гидроцефалией, или «водянкой» головного мозга (от греч. *hydros* – жидкость и *kephale* – голова). Считалось, что острая гидроцефалия лежит в основе всех случаев избыточного накопления внутричерепной жидкости, и этот термин широко использовался на протяжении длительного времени [3, 4].

Однако некоторые клинические наблюдения не укладывались в рамки указанного представления. R. Whytt (1714–1766) в труде «Наблюдения за водянкой головного мозга», напечатанном после его смерти (в 1768 г.), одним из первых высказал предположение о накоплении воды в паренхиме мозга, а не в его желудочках. В отдельных наблюдениях, описанных R. Whytt, отсутствовало увеличение желудочков, и автор предположил, что жидкость находится в веществе мозга, связав это с увеличенным притоком и недостаточным оттоком крови по аналогии с отеком других органов [5].

На изменение структуры и объема вещества мозга без признаков гидроцефалии указывали и другие исследователи XVIII в. Ch. Quin отметил, что «желудочки содержали не больше столовой ложки жидкости, но головной мозг был таким плотным, что при проведении трепанации, отпиленная кость вытолкнута им на полдюйма» [3]. J. Cheyne, описывая состояние головного мозга у пациента с гнойным менингитом, подчеркнул, что «ткань мозга была мягкая, на разрезе его поверхность выглядела так, будто была окроплена водой, а в желудочках, напротив, было очень мало жидкости, не более унции» [3].

В настоящее время в медицине применяются два термина, отражающих интракраниальное увеличение жидкости и объема мозга: гидроцефалия – накопление цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) во внутричерепных пространствах: желудочках мозга, субарахноидальных щелях и цистернах [6] и ОГМ – скопление жидкости в паренхиме мозга, как внутри клеток, так и экстрацеллюлярно [7].

Появление понятия внутричерепного давления и доктрины Монро–Келли

Важным шагом в понимании значения скопления в полости черепа избыточного количества жидкости стала работа шотландского анатома A. Monro Secundus (1733–1817). Автор ввел понятие внутричерепного давления (ВЧД), которое возникает в результате воздействия содержимого черепа (вещество мозга, кровь, находящаяся в артериальных и венозных сосудах) на его ригидные стенки, и описал механизм образования мозговой грыжи. В своей работе «Наблюдения за строением и функциями нервной системы» A. Monro пишет, что «кровоток в венах головного мозга, а также артериях должен быть постоянным, так как вследствие нахождения в нерастяжимой костяной коробке, оттекающая кровь уступает место притекающей и т.д., а так как мозг, как многие другие плотные ткани организма несжимаем, количество крови в голове должно быть одинаковым или почти одинаковым и в больном, и в здоровом организме; и у живого, и после смерти. В тех же случаях, когда вода или другая жидкость выходит из сосудов, количество вышедшей крови будет равно количеству мозговой ткани, вытолкнутой за пределы черепной коробки» [8]. В 1824 г. гипотеза A. Monro после многократных проверок получила поддержку G. Kellie (1770–1829) и впоследствии стала известна как доктрина Монро–Келли [3, 4, 9].

В первоначальном варианте доктрина Монро–Келли не рассматривала ЦСЖ в качестве постоянной составляющей внутричерепного содержимого. Изучением ЦСЖ и ее движением занимался французский патофизиолог F. Magendie (1783–1855), показавший постоянное наличие этой жидкости не только в субарахноидальном пространстве, окружающем спинной мозг, но и в полостях головного мозга. Английский врач G. Burrows (1801–1887) в 1846 г. добавил ЦСЖ в доктрину Монро–Келли как еще один фактор, определяющий ВЧД [9, 10]. В 1926 г. американский нейрохирург H. Cushing (1869–1939) окончательно сформулировал доктрину Монро–Келли в современном ее понимании [9–11].

В обобщенном виде доктрина включает следующие постулаты: мозг заключен в жесткой структуре; мозг несжимаем; объем крови в черепной коробке должен быть постоянным; постоянный отток венозной крови необходим, чтобы обеспечить объем артериального кровенаполнения; повышение содержания одной составляющей вызывает уменьшение содержания одного или всех остальных компонентов [10, 11].

В настоящее время определены физиологические параметры ВЧД. В горизонтальном положении у взрослого человека ВЧД составляет от +5 до +15 мм рт. ст., стоя – от -5 до +5 мм рт. ст. [7]. Повышение ВЧД более 20–22 мм рт. ст. расценивается как внутричерепная гипертензия (ВЧГ). Дальнейший рост давления может привести к таким vitalно значимым осложнениям, как дислокации стволых структур вследствие образования мозговой грыжи и развитие вторичной ишемии в результате компрессии сосудов отечным мозгом [9, 12, 13]. Критически значимое повышение ВЧД, опасное для развития указанных осложнений, достаточно индивидуально. Как развитие ОГМ, так и его осложнение – ВЧГ зависят от характера повреждения, сопутствующих заболеваний, возраста, пола, генетических особенностей [14], индивидуальной реактивности мозга и организма в целом [15], компенсаторных возможностей [12, 13, 16, 17]. В связи с этим не у всех пациентов раз-

вываются ОГМ и ВЧГ даже при одном и том же заболевании и тяжести течения. Важно иметь в виду, что соотношение между объемом и давлением внутри черепа имеет нелинейный характер, начавшееся повышение ВЧД может лавинообразно нарастать даже при относительно небольшом дополнительном увеличении интракраниального объема [18]. Особое значение для декомпенсации имеют выраженные колебания ВЧД с быстрым его повышением [18].

С учетом изложенного большое внимание в медицине критических состояний уделяется мониторингованию ВЧД. Впервые провел и описал мониторинг ВЧД в 1960 г. N. Lundberg [19]. В наше время продолжают разрабатываться новые методы оценки ВЧД, позволяющие контролировать и своевременно купировать ВЧГ. В крупных обзорных статьях [9–11, 20–22] отражены многочисленные методы мониторингования ВЧД (как инвазивные, так и неинвазивные). «Золотым стандартом» остается инвазивное наружное вентрикулярное дренирование, однако большое внимание в обзорах уделяется неинвазивным методам, прежде всего ультразвуковым.

На основе доктрины Монро–Келли изучены механизмы развития и компенсации ВЧД, что позволяет обосновать лечебные мероприятия, направленные на его снижение. Учитывая возможность непредсказуемого дальнейшего роста ВЧД у пациентов с ВЧГ, необходимо исключить факторы, провоцирующие прирост ВЧД, такие как кашель, гипертермию, психомоторное возбуждение. Следует оптимизировать венозный отток (правильное позиционирование пациента, контроль над внутригрудным и внутрибрюшным давлением). При продолжающемся росте ВЧД показано отведение ЦСЖ из желудочков мозга. С целью снижения артериального притока крови в полость черепа применяются кратковременные эпизоды умеренной гипервентиляции у пациентов, подключенных к искусственной вентиляции легких, при обязательном контроле и поддержании адекватной перфузии мозга. Артериальный кровоток будет снижаться и при уменьшении метаболических процессов в головном мозге, чему способствуют такие методы, как гипотермия и барбитуровая кома [23–25]. И, наконец, при неэффективности всех отмеченных методов удаляется значительная часть ригидной черепной коробки – декомпрессионная трепанация черепа [26]. Впервые этот метод для лечения ВЧГ предложен нейрохирургом Н. Cushing, внесшим неоспоримый вклад в современное понимание доктрины Монро–Келли [1, 11].

В 2012 г. доказана ранее выдвинутая гипотеза о наличии лимфатической системы внутри черепа, т.е. обнаружена еще одна составляющая интракраниального содержимого. Эта система названа глимфатической, и определена ее основная функция – элиминация продуктов жизнедеятельности мозга и токсических веществ [27]. Анатомическими структурами этой системы являются параваскулярные (околостеночные) пространства Вирхова–Робина и периваскулярные (внутристеночные) пространства, через которые осуществляется клиренс интерстициальной жидкости в цереброспинальную. Особую роль при фильтрации жидкости играют каналы аквапорина 4, расположенные на астроцитарных ножках [28]. Не исключено, что глимфатическая система принимает участие как в механизмах повышения ВЧД, так и в компенсаторных механизмах, направленных на его снижение [28, 29]. Имеются указания на то, что глимфатический отток нарушается у пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой, ишемическим инсультом, субарахноидальным кровоизлиянием, нормотензивной гидроцефалией, болезнью Альцгеймера, болезнью Паркинсона, при нейровоспалительных процессах, а также в условиях хронического стресса [28, 29]. В то же время миграция интерстициальной жидкости в ЦСЖ с последующим отведением из полости черепа может быть задействована и в механизмах компенсации, в частности при идиопатической ВЧГ [28, 30].

Глимфатическая система структурно и функционально связана с другой важной системой, поддерживающей гомеостаз в мозге, – гематоэнцефалическим барьером (ГЭБ), который открыт более 130 лет тому назад.

Открытие ГЭБ и изучение его роли в развитии ОГМ

В 1885 г. P. Ehrlich (1854–1915), а затем и его ученик E. Goldmann (1862–1913) показали отсутствие окрашивания головного мозга при введении красителя в кровь животных [31]. Позже с помощью электронной микроскопии подтверждено наличие барьера между веществом мозга и сосудистой системой и выявлены ультраструктурные особенности капилляров мозга [4, 31].

ГЭБ формируется в эмбриогенезе одновременно с сосудистой системой [32]. В его состав входят эндотелиоциты микроциркуляторного русла (капилляров, артериол, венул), концевые отростки астроцитов, перициты [16, 31, 33]. Внутренним слоем ГЭБ являются эндотелиальные клетки, соединенные между собой плотными контактами (tight junctions), в виде «застежки-молнии», которые превращают внутреннюю выстилку сосудов в единую мембрану, обеспечивая низкую проницаемость барьера [16]. В настоящее время показано, что в формировании тесных контактов участвуют белки клаудины, окклюдина и молекулы адгезии [32, 34]. Между двумя поверхностями эндотелиального слоя, одна из которых обращена в просвет сосуда, а другая – к базальной мембране, функционируют ионные каналы [16, 35, 36]. Вторым уровнем защиты ткани мозга является базальная мембрана, состоящая из коллагена IV типа, белков-ламининов, фибронектина, гепарансульфата протеогликана, плотно покрывающая эндотелиальные клетки снаружи сплошным слоем [29, 34]. Наружный слой ГЭБ формируют концевые отростки астроцитов, которые также содержат ионные каналы, способствующие перемещению воды [32, 34, 37].

В сосудах, превышающих по диаметру капилляры, базальная мембрана снаружи контактирует с пространством Вирхова–Робина, а с другой стороны – с глиальной мембраной астроцитов [29, 32]. Таким образом, ГЭБ связан с глимфатической системой. Следует отметить, что в сборнике «Отек головного мозга» 1986 г. отражены высказывания авторов, предвосхищающие связь «барьерных систем» и открытой позже глимфатической системы. I. Klatzo заметил, что с помощью пиноцитозного транспорта, возможно, происходит удаление из ткани мозга конечных продуктов метаболизма в нормальных условиях. Этому же транспорту он придавал значение не только при возникновении ОГМ, но и при его разрешении [16].

Через ГЭБ проходят жирорастворимые вещества, вода и некоторые аминокислоты. Для крупных молекул, в том числе и белков, барьер непроницаем [4, 16]. Молекулы воды свободно проникают через ГЭБ, интенсивность этого процесса зависит от градиента осмотического и гидростатического давлений по обе стороны сосудов, состоящая центральной адренергической иннервации сосудов, функции ферментов, митохондрий, энергообеспечения [16]. Проницаемость мозговых сосудов может возрастать под влиянием очень большого числа самых разнообразных факторов: физических, химических, инфекционных, аллергических, опухолевых [16, 31]. Указанные факторы приводят к открытию или прорыву ГЭБ, и через него начинают проходить белки, электролиты и другие растворимые в воде вещества, индуцируя ОГМ. Способы перехода отмеченных компонентов во многом зависят от вызвавшей процесс патологии [16, 31].

Состояние ГЭБ легло в основу патогенетической классификации ОГМ, предложенной в 1967 г. I. Klatzo (1916–2007) [38]. Автор выделил два основных вида ОГМ – цитотоксический и вазогенный, в зависимости от сохранности функции ГЭБ. При цитотоксическом ОГМ, в условиях неповрежденного ГЭБ, происходит перераспределение интракраниальной жидкости с перемещением воды из интерстициального про-

странства в клетки без дополнительного притока жидкости из сосудов. Вазогенный ОГМ возникает при повреждении ГЭБ, и это приводит к выходу жидкости из сосудов в паренхиму мозга и повышению внутричерепного объема [38–40].

В наши дни на экспериментальных моделях создаются различные виды ОГМ, активно изучаются их патофизиологические механизмы. Показана динамика развития ОГМ, переходы одного вида отека в другой. Предпринимаются попытки разработки таргетной терапии различных видов ОГМ с учетом выделенных ультраструктурных и биохимических поломов [14, 39, 41, 42]. Но вряд ли в ближайшее время удастся добиться успеха, учитывая, что клеточные элементы ГЭБ экспрессируют тысячи транскриптов, кодирующие различные транспортеры, рецепторы, активные трансмембранные насосы, ионные каналы и регуляторные молекулы [32]. Задача будущего – выявление важнейших молекулярных участников и основных путей, приводящих к развитию ОГМ [14].

В последних обзорных статьях по ГЭБ большое внимание уделяется нарушению структуры и функции барьера при различных заболеваниях. Изменения наблюдаются не только при острых первичных поражениях нервной системы (черепно-мозговой травме, инсультах, эпилептическом статусе), но и при хронических нейродегенеративных болезнях (Альцгеймера, Паркинсона, Гентингтона), боковом амиотрофическом склерозе, рассеянном склерозе, а также при инфекционных заболеваниях, сепсисе, системных воспалительных процессах. Кроме того, выявлены заболевания с первичным генетическим дефектом в ГЭБ-ассоциированных клетках. Имеются указания на повреждение тесных контактов между эндотелиоцитами у пациентов с сахарным диабетом и значительные изменения ГЭБ у пожилых людей [32, 43].

Нарушение целостности ГЭБ, выявляемое у экспериментальных животных и у пациентов с COVID-19, рассматривается как основной механизм развития неврологических осложнений при инфицировании вирусом SARS-CoV-2 [44–47]. В ответ на воспалительный процесс, вызванный данной инфекцией, эндотелиальные клетки микрососудов увеличивают экспрессию ферментов, таких как матриксная металлопротеиназа, способствующих деградации белков плотных контактов [47]. Прорыву ГЭБ при тяжелом течении COVID-19 способствует и цитокиновый шторм [44, 45]. Нарушение целостности ГЭБ у пациентов с COVID-19 подтверждалось при патоморфологическом исследовании, причем степень открытия барьера была настолько выраженной, что позволяла проходить форменным элементам крови, вызывая кровоизлияния в поврежденной зоне мозга [47].

Для оценки проницаемости ГЭБ применяют расширенную КТ-визуализацию перфузии. Для этого рассчитывается скорость двунаправленного вымывания контраста из сосудов во внеклеточное пространство и наоборот [11]. Появилась возможность прижизненной оценки региональной целостности ГЭБ у людей при использовании 7 Т-магнитов [32].

Диагностика ОГМ

Клиническая диагностика и мониторинг ОГМ остаются нерешенной проблемой. Как развитие, так и течение ОГМ представляет собой асимптомный процесс. Лишь присоединение осложнений ОГМ в виде ВЧГ сопровождается развитием общемозговых и очаговых неврологических симптомов в результате сдавления и смещения отеком мозговых структур, а также формирования вторичной ишемии [9, 10, 18].

В настоящее время методом выбора для диагностики ОГМ является нейровизуализация (компьютерная томография – КТ и магнитно-резонансная томография головного мозга) [11, 48–50]. Одним из ранних маркеров ОГМ является уменьшение объема борозд [51]. Вазогенный отек можно обнаружить с помощью КТ, а цитотоксический – с

применением диффузионно-взвешенной магнитно-резонансной томографии [50]. Однако ограничения по использованию радиологических методов и прерывистость исследования не позволяют мониторировать ОГМ [11].

Ведутся разработки по выделению из крови потенциальных биохимических маркеров ОГМ. В качестве такого маркера рассматривается эндотелин-1, который участвует в патогенезе повреждения мозга при различных заболеваниях и способствует увеличению проницаемости ГЭБ. Другими показателями развития выраженного ОГМ и геморрагической трансформации могут быть признаны клеточный фибронектин, один из компонентов базальной мембраны, и матриксная металлопротеиназа-9 – протеолитический фермент, вызывающий ремоделирование базальной мембраны и разрушение белков тесных контактов в структуре ГЭБ [11, 47, 52, 53].

Заключение

Несмотря на то, что ОГМ визуально описан более 2 тыс. лет назад, понимание формирования его и контроль над ним остаются нерешенной проблемой до сих пор. В последние десятилетия научились измерять ВЧД и контролировать его повышение, но ВЧГ – это уже осложнение ОГМ. Приоритетная задача – научиться понимать механизмы зарождения этого процесса и не допускать его перехода в интракраниальную гипертензию. В настоящее время активно изучаются молекулярные механизмы развития ОГМ и ведутся поиски мишеней для таргетной терапии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Литература/References

1. Лихтерман Л.Б. Классификация черепно-мозговой травмы. Ч. I. Предпосылки и история. *Судебная медицина*. 2015; 1 (1): 42–6 [Likhтерman LB. Klassifikatsiia cherepno-mozgovoi travmy. Chast' I. Predposylki i istoriia. *Sudebnaya meditsina*. 2015; 1 (1): 42–6 (in Russian)].
2. Гиппократ. Избранные книги. Пер. с греч. Руднева В.И., ред. Карпов В.П. М.–Л.: Биомедгиз, 1936; с. 493–515 [Hippocrates. Selected books. Transl. from Greek. Rudnev VI, Ed. by Karpov VP. Moscow–Leningrad: Biomedgiz, 1936; p. 493–51 (in Russian)].
3. Torack RM. Historical Aspects of Normal and Abnormal Brain Fluids 3. Cerebral Edema. *Arch Neurol*. 1982; 39 (6): 355–7.
4. Мешхели М.К., Гегешидзе М.М. Отек головного мозга – история вопроса и современные представления. *Georgian Medical News*. 2007; 142 (1): 83–5 [Meshkeli MK, Gegeshidze MM. Otek golovnogo mozga – istoriia voprosa i sovremennye predstavleniia. *Georgian Medical News*. 2007; 142 (1): 83–5 (in Russian)].
5. Whytt R. Observations on the Dropsy in the Brain. Edinburgh, 1768.
6. Козлов А.В., Коновалов А.Н. Гидроцефалия. В кн.: Неврология: нац. руководство. Под ред. Е.И. Гусева, А.Н. Коновалова, В.И. Скворцовой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. Т. 1; с. 549–54 [Kozlov AV, Konovalov AN. Hydrocephalus. In: Neurology: national leadership. Ed. by El Gusev, AN Konovalov, VI Skvortsova. Moscow: GEOTAR-Media, 2018. Vol. 1; p. 549–54 (in Russian)].
7. Leinonen V, Vanninen R, Rauramaa T. Raised intracranial pressure and brain edema. Chapter 4. *Handb Clin Neurol*. 2018; 145: 25–37.
8. Bell BA. A History of the Study of Cerebral Edema. *Neurosurgery*. 1983; 13: 724–8.
9. Горбачев В.И., Лихолетова Н.В., Горбачев С.В. Мониторинг внутричерепного давления: настоящее и перспективы (сообщение 1). *Политравма*. 2013; 4: 69–78 [Gorbachev VI, Likholetova NV, Gorbachev SV. Intracranial pressure monitoring: present and prospects (report 1). *Politravma*. 2013; 4: 69–78 (in Russian)].
10. Остапенко Б.В., Войтенков В.Б., Марченко Н.В., и др. Современные методики мониторинга внутричерепного давления. *Медицина экстремальных ситуаций*. 2019; 21 (4): 472–85 [Ostapenko BV, Voitenkov VB, Marchenko NV, et al. Modern techniques for intracranial pressure monitoring. *Meditsina ekstremal'nykh situatsiy*. 2019; 21 (4): 472–85 (in Russian)].
11. Hirzallah MI, Choi HA. The Monitoring of Brain Edema and Intracranial Hypertension. *J Neurocrit Care*. 2016; 9 (2): 92–104.
12. Павленко А.Ю. Отек мозга: концептуальные подходы к диагностике и лечению. *Медицина неотложных состояний*. 2007; 9 (2): 11–5 [Pavlenko AYU. Otek mozga: kontseptual'nye podkhody k diagnostike i lecheniiu. *Meditsina neotlozhnykh sostoyaniy*. 2007; 9 (2): 11–5 (in Russian)].
13. Ошоров А.В., Полупан А.А., Бусанкин А.С., Тарасова Н.Ю. Особенности настройки уровня ПДКВ у пациентов с ОРДС и внутричерепной гипертензией. *Вестн. анестезиологии и реаниматологии*.

- 2017; 14 (5): 82–90 [Oshorov AV, Polupan AA, Busankin AS, Tarasova NYu. Specific features of PEEP adjustment in the patients with acute respiratory distress syndrome and intracranial hypertension. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*. 2017; 14 (5): 82–90 (in Russian)].
14. Jha RM, Kochanek PM, Sarnad JM. Pathophysiology and treatment of cerebral edema in traumatic brain injury. *Neuropharmacology*. 2019; 145: 230–46.
 15. Квитницкий-Рыжов Ю.Н. Отек и набухание головного мозга. Киев: Здоров'я, 1978 [Kvitnitskiy-Ryzhov YuN. Swelling and swelling of the brain. Kiev: Health, 1978 (in Russian)].
 16. Отек головного мозга. Рассмотрение патофизиологических механизмов на основе системного подхода на 5-м Тбилиском симпозиуме по мозговому кровообращению. 20–23 апреля 1983 г. Сост. и ред. Г.И. Мchedlishvili. Тбилиси: МЕЦНИЕРЕБА, 1986 [Cerebral edema. Review of pathophysiological mechanisms based on a systematic approach at the 5th Tbilisi Symposium on Cerebral Circulation. April 20–23, 1983. Ed. by GI Mchedlishvili. Tbilisi: METSNIEREBA, 1986 (in Russian)].
 17. Белкин А.А. Патогенетическое понимание системы церебральной защиты при внутричерепной гипертензии и пути ее клинической реализации у больных с острой церебральной недостаточностью. *Журн. интенсив. терапии*. 2005; 1: 9–13 [Belkin AA. Patogeneticheskoe ponimanie sistemy tsebral'noi zashchity pri vnutricherepnoi gipertenzii i puti ee klinicheskoi realizatsii u bol'nykh s ostroi tsebral'noi nedostatochnost'iu. *Zhurn. intensiv. terapii*. 2005; 1: 9–13 (in Russian)].
 18. Плам Ф., Познер Дж.Б. Диагностика ступора и комы. Пер. с англ. М.: Медицина, 1986; с. 148–57 [Plam F, Pozner JB. Diagnostics of the stupor and coma. Moscow: Medicine, 1986; p. 148–57 (in Russian)].
 19. Ошоров А.В., Лубнин А.Ю. Внутричерепное давление, мониторинг ВЧД. *Анестезиология и реаниматология*. 2010; 4: 4–10 [Oshorov AV, Lubnin AYu. Vnutricherepnoe davlenie, monitoring VChD. *Anesteziologiya i reanimatologiya*. 2010; 4: 4–10 (in Russian)].
 20. Горбачев В.И., Лихолетова Н.В., Горбачев С.В. Мониторинг внутричерепного давления: настоящее и перспективы (сообщение 2). *Политравма*. 2014; 1: 61–75 [Gorbachev VI, Likholetova NV, Gorbachev SV. Intracranial pressure monitoring: present and prospects (report 2). *Politramva*. 2014; 1: 61–75 (in Russian)].
 21. Горбачев В.И., Лихолетова Н.В., Горбачев С.В. Мониторинг внутричерепного давления: настоящее и перспективы (сообщение 3). *Политравма*. 2014; 2: 77–86 [Gorbachev VI, Likholetova NV, Gorbachev SV. Intracranial pressure monitoring: present and prospects (report 3). *Politramva*. 2014; 2: 77–86 (in Russian)].
 22. Canac N, Jaleddini K, Thorpe SG, et al. Review: pathophysiology of intracranial hypertension and noninvasive intracranial pressure monitoring. *Fluids and Barriers of the CNS*. 2020; 17: 40.
 23. Cook AM, Morgan JG, Hawryluk GWJ, et al. Guidelines for the acute treatment of cerebral edema in neurocritical care patients. *Neurocrit Care*. 2020; 32: 647–66.
 24. Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака у взрослых. Клинические рекомендации. М., 2015 [Ischemic stroke and transient ischemic attack in adults. Clinical guidelines. Moscow, 2015 (in Russian)].
 25. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2019; 50 (12): 344–418.
 26. Hawryluk GWJ, Rubiano AM, Totten AM, et al. Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury: 2020 Update of the Decompressive Craniectomy Recommendations. *Neurosurgery*. 2020; 87 (3): 427–34.
 27. Iliff JJ, Wang M, Liao Y, et al. A paravascular pathway facilitates CSF flow through the brain parenchyma and the clearance of interstitial solutes, including amyloid β . *Sci Transl Med*. 2012; 4: 147.
 28. Николенко В.Н., Оганесян М.В., Яхно Н.Н., и др. Глимфатическая система головного мозга: функциональная анатомия и клинические перспективы. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018; 10 (4): 94–100 [Nikolenko VN, Oganesyanyan MV, Yakhno NN, et al. The brain's glymphatic system: physiological anatomy and clinical perspectives. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018; 10 (4): 94–100 (in Russian)].
 29. Кондратьев А.Н., Ценципер Л.М. Глимфатическая система мозга: строение и практическая значимость. *Анестезиология и реаниматология*. 2019; 6: 72–80 [Kondrat'ev AN, Tsentiper LM. Glimfaticheskaia sistema mozga: stroenie i prakticheskaia znachimost'. *Anesteziologiya i reanimatologiya*. 2019; 6: 72–80 (in Russian)].
 30. Eide PK, Eidsvaag VA, Nagelhus EA, Hansson HA. Cortical astroglialosis and increased perivascular aquaporin-4 in idiopathic intracranial hypertension. *Brain Res*. 2016; 1644: 161–75.
 31. Бредбери М. Концепция гематоэнцефалического барьера. Пер. с англ. М.: Медицина, 1983 [Bredberi M. Blood-brain barrier concept. Moscow: Medicine, 1983 (in Russian)].
 32. Sweeney MD, Zhao Z, Montagne A, et al. Blood-Brain Barrier: From Physiology to Disease and Back. *Physiol Rev*. 2019; 99: 21–78.
 33. Brown LS, Catherine G, Foster CG, et al. Pericytes and neurovascular function in the healthy and diseased brain. *Front Cell Neurosci*. 2019; 13: 282.
 34. Горбачев В.И., Брагина Н.В. Гематоэнцефалический барьер с позиции анестезиолога-реаниматолога. Обзор литературы. Ч. 1. *Вестн. интенсив. терапии им. А.И. Салтанова*. 2020; 3: 35–45 [Gorbachev VI, Bragina NV. Gematoentsefalicheskiy bar'er s pozitsii anesteziologa-reanimatologa. Obzor literatury. Chast' 1. *Vestnik intensiv. terapii im. A.I. Saltanova*. 2020; 3: 35–45 (in Russian)].
 35. Betz AL, Firth JA, Goldstein GW. Polarity of the blood-brain barrier: Distribution of enzymes between the luminal and abluminal membranes of brain capillary endothelial cells. *Brain Res*. 1980; 192: 17–28.
 36. Cornford EM, Hyman S. Localization of brain endothelial luminal and abluminal transporters with immunogold electron microscopy. *NeuroRx*. 2005; 2: 27–43.
 37. Tait MJ, Saadoun S, Bell BA, et al. Water movements in the brain: Role of aquaporins. *Trends Neurosci*. 2008; 31: 37–43.
 38. Klatzo I. Presidential address. Neuropathological aspects of brain edema. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1967; 26 (1): 1–14.
 39. Stokum JA, Gerzanich V, Sarnad JM. Molecular pathophysiology of cerebral edema. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2016; 36 (3): 513–38.
 40. Задворнов А.А., Голомидов А.В., Григорьев Е.В. Клиническая патофизиология отека головного мозга (ч. 1). *Вестн. анестезиологии и реаниматологии*. 2017; 14 (3): 44–50 [Zadvornov AA, Golomidov AV, Grigoriev EV. Clinical pathophysiology of cerebral edema (part 1). *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*. 2017; 14 (3): 44–50 (in Russian)].
 41. Michinaga S, Koyama Y. Pathogenesis of Brain Edema and Investigation into Anti-Edema Drugs. *Int J Mol Sci*. 2015; 16: 9949–75.
 42. Задворнов А.А., Голомидов А.В., Григорьев Е.В. Клиническая патофизиология отека головного мозга (ч. 2). *Вестн. анестезиологии и реаниматологии*. 2017; 14 (4): 52–60 [Zadvornov AA, Golomidov AV, Grigoriev EV. Clinical pathophysiology of cerebral edema (part 2). *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*. 2017; 14 (4): 52–60 (in Russian)].
 43. Горбачев В.И., Брагина Н.В. Гематоэнцефалический барьер с позиции анестезиолога-реаниматолога. Обзор литературы. Ч. 2. *Вестн. интенсив. терапии им. А.И. Салтанова*. 2020; 3: 46–55 [Gorbachev VI, Bragina NV. Gematoentsefalicheskiy bar'er s pozitsii anesteziologa-reanimatologa. Obzor literatury. Ch. 2. *Vestn. intensiv. terapii im. A.I. Saltanova*. 2020; 3: 46–55 (in Russian)].
 44. Белопасов В.В., Яшу Я., Самойлова Е.М., Баклаушев В.П. Поражение нервной системы при COVID-19. *Клиническая практика*. 2020; 11 (2): 60–80 [Belopasov VV, Yachou Y, Samoilova EM, Baklaushev VP. The Nervous System Damage in COVID-19. *Journal of Clinical Practice*. 2020; 11 (2): 60–80 (in Russian)].
 45. Терновых И.К., Топузова М.П., Чайковская А.Д., и др. Неврологические проявления и осложнения у пациентов с COVID-19. *Трансляционная медицина*. 2020; 7 (3): 21–9 [Ternovyykh IK, Topuzova MP, Chaykovskaya AD, et al. Neurological manifestations and complications in patients with COVID-19. *Translyatsionnaya meditsina*. 2020; 7 (3): 21–9 (in Russian)].
 46. Rhea EM, Logsdon AF, Hansen KM, et al. The S1 protein of SARS-CoV-2 crosses the bloodbrain barrier in mice. *Nature Neurosci*. 2021; 24 (3): 368–78.
 47. Alquisiras-Burgos I, Peralta-Arrieta I, Alonso-Palomares LA, et al. Neurological Complications Associated with the Blood-Brain Barrier Damage Induced by the Inflammatory Response During SARS-CoV-2 Infection. *Mol Neurobiol*. 2020: 1–16.
 48. Fink KR, Benjert JL, Straiton JA. Imaging of nontraumatic neuroradiology emergencies. *Radiol Clin North Am*. 2015; 53: 871–90.
 49. Currie S, Saleem N, Straiton JA, et al. Imaging assessment of traumatic brain injury. *Postgrad Med J*. 2016; 92: 41–50.
 50. Kummer R, Dzialowski I. Imaging of cerebral ischemic edema and neuronal death. *Neuroradiology*. 2017; 59: 545–53.
 51. Choi HA, Bajgur SS, Jones WH, et al. Quantification of Cerebral Edema After Subarachnoid Hemorrhage. *Neurocrit Care*. 2016; 25: 64–70.
 52. Castellanos M, Leira R, Serena J, et al. Plasma metalloproteinase-9 concentration predicts hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke. *Stroke*. 2003; 34: 40–6.
 53. Serena J, Blanco M, Castellanos M, et al. The prediction of malignant cerebral infarction by molecular brain barrier disruption markers. *Stroke*. 2005; 36: 1921–6.

Статья поступила в редакцию / The article received: 07.02.2021
 Статья принята к печати / The article approved for publication: 23.04.2021



OMNIDOCOR.RU