

## Ортоstaticкие изменения гемодинамики при повреждениях головного мозга

В. Н. Дороговцев, И. В. Молчанов, Д. С. Янкевич

Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии,  
Россия, 107031, г. Москва, ул. Петровка, д. 25, стр. 2

## Orthostatic Hemodynamic Changes in Brain Damage

Viktor N. Dorogovtsev, Igor V. Molchanov, Dmitriy S. Yankevich

Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology,  
25 Petrovka Str., Bldg. 2, 107031 Moscow, Russia

### Резюме

**Цель работы** — изучение ортоstaticких изменений гемодинамики у пациентов с хроническими нарушениями сознания после критических повреждений головного мозга.

**Материалы и методы.** Обследовали 30 пациентов (10 женщин и 20 мужчин) с хроническими нарушениями сознания после тяжелых повреждений головного мозга в возрасте  $45 \pm 7$  лет, 10 из которых были в вегетативном состоянии (ВС) и 20 — с синдромом малого сознания (СМС). Основными причинами повреждений мозга были черепно-мозговая травма (53% пациентов) и нарушения мозгового кровообращения (НМК) (23,3%). Остальные пациенты были с постгипоксической энцефалопатией и после хирургического удаления опухолей головного мозга.

Пассивный ортоstaticкий тест (ПОТ)  $0^\circ - 60^\circ - 0^\circ$  проводили с помощью стола вертикализатора с электрическим приводом (Vario Line). Гемодинамический мониторинг во время вертикализации состоял в неинвазивной регистрации артериального давления на плечевой артерии осциллометрическим способом, в регистрации показателей ударного объема (УО) и минутного объема кровообращения (МОК) методом импедансной кардиографии с помощью многофункционального монитора «Task Force Monitor 3010i» (CNSystem, Austria). Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета статистических программ Statistica 10.

**Результаты.** Ортоstaticкую стабильность гемодинамики выявили у 26 из 30 пациентов с хроническими нарушениями сознания после критических повреждений головного мозга. Она проявлялась стабильными показателями систолического артериального давления (САД) в наклонном ортоstaticком и горизонтальном положении ( $120,7 \pm 2,2$  и  $121,1 \pm 3,6$  мм рт. ст. соответственно,  $p > 0,05$ ). У 3 пациентов наблюдали ортоstaticкую гипотензию и у одного — синдром постуральной тахикардии (СПОТ). Провели сравнительный анализ выявленных ортоstaticких изменений гемодинамики обследованных пациентов с литературными данными, описывающими ортоstaticкие изменения гемодинамики с применением ПОТ, у пациентов с тяжелыми повреждениями головного мозга, обследованных до и после развития смерти мозга.

**Заключение.** Ортоstaticкая стабильность кровообращения может кратковременно поддерживаться у пациентов с последствиями критических диффузных повреждений головного мозга, сопровождающихся хроническими нарушениями сознания. Критические повреждения головного мозга, приводящие к состоянию смерти мозга, сопровождаются значительным снижением всех гемодинамических показателей и выраженной ортоstaticкой гипотензией с возвращением артериального давления к исходным значениям при возврате пациента в горизонтальное положение.

**Ключевые слова:** критические повреждения; головной мозг; системная гемодинамика; ортоstaticкая проба; спинальная регуляция кровообращения; ортоstaticкая гипотензия; смерть мозга

### Summary

**Aim:** to study orthostatic hemodynamic changes in patients with chronic disorders of consciousness after critical brain damage.

**Materials and methods.** We studied 30 patients (10 women and 20 men) with chronic disorders of consciousness after severe brain damage aged  $45 \pm 7$  years, 10 of which were in the vegetative state (VS) and 20 had the minimally conscious state (MCS). The main causes of brain damage were traumatic brain injury (53% of

Адрес для корреспонденции:

Виктор Николаевич Дороговцев  
E-mail: vicdor@yandex.ru

Correspondence to:

Victor N. Dorogovtsev  
E-mail: vicdor@yandex.ru

patients) and cerebrovascular accidents (CVA) (23.3%). The rest of the patients had posthypoxic encephalopathy or were after brain tumor removal surgery.

Passive orthostatic test (POT) 0° to 60° to 0° was performed using an electrically driven tilt table (Vario Line). Hemodynamic monitoring during the verticalization was done using a non-invasive oscillometric recording of blood pressure on the brachial artery, stroke volume (SV) and cardiac minute output (CMO) were measured by impedance cardiography with the multifunctional «Task Force Monitor 3010i» (CNSystem, Austria). Data were statistically analyzed using the Statistica 10 software package.

**Results.** Orthostatic hemodynamic stability was found in 26 out of 30 patients with chronic disorders of consciousness after critical brain damage. It was manifested by stable systolic blood pressure (SBP) in tilted orthostatic and horizontal position (120.7±2.2 and 121.1±3.6 mmHg, respectively,  $P>0.05$ ). Orthostatic hypotension was observed in 3 patients and postural tachycardia syndrome (PTS) in one patient. We compared orthostatic hemodynamic changes in the studied cohort versus published data on orthostatic hemodynamic changes uncluding POT revealed in patients with severe brain damage examined before and after brain death.

**Conclusion.** Orthostatic stability of blood circulation can be maintained for a short period of time in patients surviving after critical diffuse brain damage associated with chronic disorders of consciousness. Critical brain damage resulting in brain death associates with a significant reduction of all hemodynamic parameters and severe orthostatic hypotension with restoration of initial blood pressure values when the patient is returned to the horizontal position.

**Keywords:** critical damage; brain; hemodynamics; orthostatic test; spinal regulation of circulation; orthostatic hypotension; brain death

DOI:10.15360/1813-9779-2020-2-22-29

## Введение

Критические повреждения головного мозга характеризуются распространенными, многоуровневыми нарушениями целостности головного мозга. Основными причинами таких повреждений, сопровождающихся высокой смертностью, являются тяжелые черепно-мозговые травмы (ЧМТ) [1], нарушения мозгового кровообращения (НМК) [2], глобальная ишемия головного мозга различной этиологии [3] и др. Выживание пациентов с критическими повреждениями головного мозга возможно только в реанимационных отделениях с высоким профессиональным уровнем оказания медицинской помощи. Поддержание жизнедеятельности организма пациентов с критическими повреждениями головного мозга в таких отделениях может продолжаться в течение многих недель, месяцев и даже лет. Такие повреждения сопровождаются хроническими нарушениями сознания, проявляющимися комой, вегетативным состоянием, синдромом малого сознания [4] и смертью головного мозга [5]. В данной работе не рассматривали проблему прогноза и исходов таких критических состояний. Основное внимание сосредоточили на патофизиологических аспектах состояния кровообращения при критических повреждениях головного мозга. Особую важность и актуальность представляет изучение ортостатических изменений гемодинамики при тяжелых повреждениях головного мозга и при смерти мозга. Теоретический аспект такого направления исследования состоит в том, что регуляция ортостатической стабильности кровообраще-

## Introduction

Critical brain damage is characterized by widespread, multilevel disruptions of brain integrity. The main causes of such damage associated with high mortality are severe traumatic brain injury (TBI) [1], cerebrovascular accidents (CVA) [2], global brain ischemia of various etiologies [3], etc. Survival of patients with critical brain damage is possible only in intensive care units with high professional level of medical care. Maintaining the vital functions of patients with critical brain damage in these departments can last for weeks, months and even years. Such injuries are accompanied by chronic disorders of consciousness, such as coma, vegetative state, minimally conscious state [4] and brain death [5]. Our paper does not address the issues of prognosis and outcomes of these critical states. The main attention was focused on pathophysiological aspects of blood circulation in critical brain damage. The study of orthostatic hemodynamic changes in severe brain damage and brain death is particularly important and relevant. Theoretical importance of this research is in the fact that the proper regulation of orthostatic stability of circulation is extremely important for a person who spends about 16 hours a day in an upright position. Stability of blood circulation in an upright position is maintained by the sympathetic baroreflex [6], which through the caudal part of the brain stem promotes activation of the sympathetic nervous system [7], hypothalamo-pituitary and renin-angiotensin-aldosterone systems [8]. It is obvious that in critical brain damage, both cardiovascular regulation structures and their connections are involved into the pathological process, which results in impairment of the entire regulation system. The study

ния в норме является исключительно важной для человека, проводящего в вертикальном положении около 16 часов в сутки. Стабильность кровообращения в вертикальном положении обеспечивается симпатическим барорефлексом [6], который через каудальные отделы ствола способствует активации симпатической нервной системы [7], гипоталамо-гипофизарной и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем [8]. Совершенно очевидно, что при критических повреждениях головного мозга в патологический процесс вовлекаются и структуры регуляции сердечно-сосудистой системы (ССС) и связи между ними, что приводит к нарушению всей системы регуляции. Изучение ортостатических изменений гемодинамики в условиях нарушенной регуляции представляет теоретическую важность. С другой стороны, вертикализация пациентов с нарушениями сознания является важным компонентом реабилитационных мероприятий, направленных на профилактику осложнений иммобилизационного синдрома при длительном пребывании в отделении реанимации [9]. Вертикализация пациентов с тяжелыми повреждениями головного мозга помимо реабилитационного значения несет в себе риск углубления ишемических процессов, связанный с нарушениями ортостатической регуляции кровообращения [10]. Это особенно актуально для пациентов с критическими повреждениями головного мозга.

Цель исследования — изучение ортостатических изменений гемодинамики у пациентов с хроническими нарушениями сознания после критических повреждений головного мозга.

## Материал и методы

Обследовали 30 пациентов (10 женщин и 20 мужчин) с хроническими нарушениями сознания после тяжелых повреждений головного мозга в возрасте 45±7 лет. 53,3% пациентов были после тяжелых ЧМТ, 23,3% — после НМК, 10% — после глобальной ишемии головного мозга и остальные пациенты (13,4%) — после нейрохирургических вмешательств по поводу удаления больших опухолей головного мозга. На момент исследования в вегетативном состоянии были 10 пациентов, остальные 20 пациентов — с синдромом малого сознания. Среднее время, прошедшее от начала заболевания до начала исследования, составило 124 дня.

Комплексный анализ показателей системной гемодинамики у всех испытуемых проводили с помощью многофункционального монитора Task Force Monitor с регистрацией следующих показателей: брахиальное систолическое и диастолическое артериальное давление (САД, ДАД) с применением осциллометрического метода, частоту сердечных сокращений (ЧСС) определяли по ЭКГ перманентным измерением R-R интервала, ударный объем (УО) из-

of hemodynamic orthostatic changes in impaired regulation is theoretically important. On the other hand, verticalization of patients with impaired consciousness is an essential component of rehabilitation aimed at prevention of immobilization syndrome complications during a long stay in the intensive care unit [9]. Verticalization of patients with severe brain damage in addition to significant rehabilitation benefits carries the risk of intensifying ischemic processes associated with abnormal orthostatic regulation of blood circulation [10]. This is especially relevant for patients with critical brain damage.

The aim of our study was to investigate the orthostatic hemodynamic changes in patients with chronic disorders of consciousness after critical brain damage.

## Materials and Methods

We examined 30 patients (10 women and 20 men) with chronic consciousness disorders after severe brain damage at the age of 45±7 years. 53.3% of patients were after severe traumatic brain injury, 23.3% after cerebrovascular accident, 10% after global cerebral ischemia and the rest (13.4%) were after neurosurgical interventions to remove large brain tumors. At the time of the study, there were 10 patients in the vegetative state, and the remaining 20 patients had minimal consciousness state. The average time from the disease onset to the beginning of the study was 124 days.

Complex analysis of systemic hemodynamic parameters in all participants was performed using the multifunctional Task Force Monitor with registration of the following parameters: brachial systolic and diastolic blood pressure (SBP, DBP) by oscillometric method, heart rate (HR) determined by ECG with permanent R-R interval measurement, stroke volume (SV) measured by impedance cardiography method using software based on Kubicek formula [11], cardiac minute output (CMO) and total peripheral resistance (TPR). The patient was placed on a tilt table and connected to a multifunctional monitor. The study protocol included recording the above-mentioned hemodynamic values for 10 minutes in each of the successive positions of the tilt table: the initial horizontal position, an inclined position with the head end raised at 60°, the final horizontal position. The calculations were based on hemodynamic averages in each position for the last 5 of 10 minutes.

During the passive orthostatic test (POT), 4 patients out of 30 developed orthostatic disorders that required the study to be stopped. The most dangerous of them was orthostatic hypotension manifested by a decrease of SBP by 20 mm Hg and/or DBP by 10 mm Hg or more during orthostatic tilt compared to the horizontal position [12]. This disorder was found in 3 patients. In one patient postural tachycardia syndrome was observed, characterized by the increase in HR by 30 or more beats per minute on orthostatic tilt compared to this parameter in the horizontal position [13]. The disorders required immediate cessation of patients' verticalization, so these data were not included in the statistical analysis of the results.

Statistical analysis was done using the Statistica 10 software package after determining the type of data dis-

меряли методом импедансной кардиографии с помощью компьютерной программы, в основе которой лежала формула Кубичека [11], рассчитывали минутный объем кровообращения (МОК) и общее периферическое сопротивление (ОПС). Пациента помещали на стол-вертикализатор, подключали к многофункциональному монитору. Протокол исследования включал регистрацию указанных показателей гемодинамики в течение 10 мин в каждом из последовательно сменяющих друг друга положений стола-вертикализатора: в исходном горизонтальном, в наклонном положении с подъемом головного конца вверх под углом 60°, в финальном горизонтальном положении. Для расчетов использовали усредненные показатели гемодинамики в каждом положении за последние 5 из 10 минут.

В процессе проведения пассивного ортостатического теста (ПОТ) у 4 пациентов из 30 развились ортостатические нарушения кровообращения, потребовавшие прекращения исследования. Наиболее опасным из таких нарушений является ортостатическая гипотензия, которая проявляется снижением САД на 20 и более мм рт. ст. и/или ДАД на 10 и более мм рт. ст. при ортостатическом наклоне по сравнению с горизонтальным положением [12]. Такое нарушение выявили у 3 пациентов. У одного пациента наблюдали развитие синдрома постуральной тахикардии, диагностическим признаком которого является увеличение ЧСС на 30 и более ударов в мин при ортостатическом наклоне по сравнению с этим показателем в горизонтальном положении [13]. Такие нарушения потребовали немедленного прекращения вертикализации пациентов, поэтому эти данные не вошли в статистическую обработку полученных результатов.

Статистическую обработку проводили с применением пакета статистических программ Statistica 10 после определения типа распределения данных. Статистически значимыми считали различия показателей гемодинамики в горизонтальных и наклонном положениях при  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

Ортостатическую стабильность гемодинамики выявили у 26 из 30 пациентов с хроническими нарушениями сознания после критических повреждений головного мозга.

Основные показатели системной гемодинамики пациентов представили в таблице. У всех пациентов перевод стола-вертикализатора из наклонного положения в горизонтальное приводил к возврату показателей гемодинамики к таковым в исходном горизонтальном положении, поэтому эти данные представлены в таблице однократно.

Наиболее важными для диагностики ортостатических нарушений гемодинамики являются показатели САД, ДАД и ЧСС. В нашем исследовании ортостатические изменения САД и ДАД в наклонном положении по сравнению с горизонтальным были статистически недостоверными (по обоим параметрам  $p > 0,05$ ). Стати-

tribution. Differences in hemodynamic parameters in horizontal and tilt positions were considered significant at  $P < 0.05$ .

## Results and Discussion

Orthostatic hemodynamic stability was revealed in 26 out of 30 patients with chronic disorders of consciousness after critical brain damage.

The main systemic hemodynamic parameters of patients are presented in the table. In all the patients the conversion of the tilt table from the inclined to the horizontal position resulted in the return of hemodynamic parameters to the baseline seen in horizontal position, so these data were presented in the table only once.

The most important indicators for the diagnosis of orthostatic hemodynamic disorders are SBP, DBP and HR. In our study, orthostatic changes of SBP and DBP in the tilt position compared to horizontal were statistically insignificant (for both parameters  $P > 0.05$ ). The orthostatic increase in the HR and CMO was significant ( $P < 0.01$ ).

Orthostatic circulatory disorders are most frequently observed in the acute phase of brain or spinal cord injuries. Orthostatic hypotension (OH) during verticalization is revealed in 75% of patients with spinal cord injury consequences and in 25% in the acute phase of traumatic brain injury [14]. In patients in the early neurorehabilitation after ischemic stroke, OH is identified in 30% of cases [15]. The specified information on orthostatic disorders in patients with brain damage was obtained in the acute phase of disease or in the early period of neurorehabilitation. As noted above, in this study the orthostatic hemodynamic stability was investigated in patients with chronic disorders of consciousness on average 4 months after the onset of the disease, after the acute phase. A special feature of these patients is that all of them, having suffered very severe brain damage, survived the acute phase of disease, when their mortality was particularly high, and survived the acute period, when pathological processes associated with increased intracranial pressure, dislocation and compression of brain structures, with infectious complications and multi-organ pathology were fully developed. Orthostatic stability revealed during the study in 87% of patients with chronic critical brain damage may be assumed to be an important survival factor in critical conditions. Also, despite the most severe diffuse multi-level (from cortex to stem) brain damage, both involving many structures of the vascular motor center and providing sympathetic baroreflex, orthostatic regulation of blood circulation in such a state usually allows maintaining circulation stability within a short exposure (10 min) to the orthostatic tilt. Previously, we have shown that in such patients there is a significant decrease in sensitivity of sympathetic baroreflex, which triggers

**Ортоstaticкие изменения показателей системной гемодинамики ( $M \pm m$ )**  
**Orthostatic changes in system hemodynamics parameters ( $M \pm m$ )**

Parameters	Values in different position		P
	Horizon 1	Tilt up 60°	
SBP, mm Hg	120.7±2.2	121.1±3.6	>0.05
DBP, mm Hg	83.8±2.2	87.3±3.5	>0.05
HR, b/min	84.6±3.9	111.7±5.5	<0.01
SV, ml	53.8±4.3	50.2±3.1	>0.05
CO, l/min	4.5±0.4	5.5±0.3	<0.01
TPR, $\text{din} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-5}$	1747.1±150.6	1534.4±195.6	>0.05

**Note.** SBP — Systolic Blood Pressure; DBP — Diastolic Blood Pressure; HR — Heart Rate; SV — Stroke Volume; CO — Cardiac Output; TPR — Total Peripheral Resistance; horizon 1 — initial horizontal position; tilt up 60° — 60° orthostatic tilt.

**Примечание.** Parameters — параметры; Position — положение; SBP, mm Hg — систолическое артериальное давление, мм рт. ст.; DBP, mm Hg — диастолическое артериальное давление, мм рт. ст.; HR, b/min — частота сердечных сокращений (уд./мин); SV, ml — ударный объем мл; CO, l/min — минутный объем кровообращения л/мин; TVR ( $\text{din} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-5}$ ) — общее периферическое сопротивление ( $\text{дин} \cdot \text{сек} \cdot \text{см}^{-5}$ ); horizon 1 — исходное горизонтальное положение; tilt up 60° — ортоstaticкий наклон на 60°.

стически значимым было ортоstaticкое увеличение ЧСС и МОК ( $p < 0,01$ ).

Наиболее часто ортоstaticкие нарушения кровообращения отмечаются в остром периоде повреждений головного или спинного мозга. Ортоstaticкая гипотензия (ОГ) во время вертикализации выявляется у 75% пациентов с последствиями спинальных травм и у 25% в остром периоде черепно-мозговых травм [14]. У пациентов в раннем периоде нейрореабилитации ишемического инсульта ОГ выявляется в 30% случаев [15]. Указанная информация об ортоstaticких нарушениях у пациентов с повреждениями головного мозга получена в остром периоде заболевания или в раннем периоде нейрореабилитации. Как было отмечено выше, в данном исследовании изучение ортоstaticкой стабильности гемодинамики проводили у пациентов с хроническими нарушениями сознания в среднем через 4 месяца от начала заболевания, уже после острейшего периода. Особенность таких пациентов состоит в том, что все они, перенеся тяжелейшие повреждения головного мозга, выжили в острейшем периоде заболевания, когда их смертность особенно высока, выжили в остром периоде, когда в полной мере были развернуты патологические процессы, связанные с повышением внутричерепного давления, дислокацией и компрессией структур мозга, с инфекционными осложнениями и с комплексом мультиорганной патологии. Можно предположить, что выявленная в ходе исследования у 87% пациентов с хроническими критическими повреждениями головного мозга ортоstaticкая стабильность является важным фактором выживания при критических состояниях. Другой вывод состоит в том, что несмотря на тяжелейшие диффузные разноуровневые (от коры до ствола) повреждения головного мозга, как вовлекающие многие структуры сосудодвигательного центра, так и обеспечивающие симпа-

adaptive processes aimed at maintaining stability of organ blood flow in the brain. The same study revealed a significant decrease in the activity of the autonomous nervous system [16].

Further development of the disease in patients with chronic disorders of consciousness in the post-comatose period of critical brain damage may follow different scenarios. Most favorable is regaining consciousness and transfer of the patient to rehabilitation treatment. Another scenario, death, is usually due to multi-organ pathology. A high level of intensive care may postpone lethal outcome, but in such cases brain death may occur.

With advances made recently in transplantology, the brain death issue appears to be relevant from legal, scientific and medical points of view. In our studies, we have examined orthostatic hemodynamic changes and the mechanisms of sympathetic baroreflex, which plays a key role in adaptation processes, and revealed significant disorders associated with diffuse severe brain damage. Even under these conditions, the human body is able to provide short-term orthostatic stability of blood circulation. Hence, the question is: what happens to these systems after the brain death and can orthostatic regulation exist under spinal regulation, functioning nerve ganglia and cardiovascular system automation?

Brain death associates with cerebral blood flow interruption in the internal carotid and vertebral artery regions, global brain necrosis with the demarcation line at the level of upper cervical segments [17, 18]. Under such conditions vital functions can be maintained from several minutes to several days due to artificial ventilation of lungs, hemodynamic support by vasopressors and corticosteroids, fluid-electrolyte balance correction, etc. Thus, a pathophysiological clinical model for the study of blood circulation with only the spinal level of regulation preserved appears. The information presented in the literature concerns issues of brain death diagnosis, main body systems condition be-

тический барорефлекс, ортостатическая регуляция кровообращения в таком состоянии как правило позволяет поддерживать стабильность кровообращения в пределах короткой экспозиции (10 мин) ортостатического наклона. Ранее нами было показано, что у таких пациентов происходит значительное снижение чувствительности симпатического барорефлекса, запускающего адаптивные процессы, направленные на поддержание стабильности organного кровотока в головном мозге. В том же исследовании было выявлено значительное снижение активности автономной нервной системы [16].

Дальнейшее развитие заболевания у пациентов с хроническими нарушениями сознания в посткоматозном периоде критических повреждений головного мозга может развиваться по разным сценариям: 1) по наиболее благоприятному — восстановление сознания и перевод пациента на реабилитационное лечение, 2) летальный исход вследствие мультиорганной патологии, 3) высокий уровень реанимационной помощи может на некоторое время предотвратить летальный исход, в таких случаях возможно развитие смерти мозга (СМ).

На фоне быстрого развития трансплантологии проблема СМ актуальна как с правовой, так и научно-медицинской точек зрения. В наших исследованиях мы изучили ортостатические изменения гемодинамики и механизмы симпатического барорефлекса, играющего ключевую роль в развитии адаптивных процессов, и выявили выраженные нарушения, связанные с диффузными тяжелыми повреждениями головного мозга. Даже в таких условиях человеческий организм способен обеспечивать кратковременную ортостатическую стабильность кровообращения. Возник вопрос, что происходит с этими системами после СМ и насколько возможна ортостатическая регуляция в условиях спинальной регуляции, функционирующих нервных ганглиев и автоматизма сердечно-сосудистой системы?

Развитие состояния СМ связано с остановкой мозгового кровотока в бассейнах внутренних сонных и позвоночных артерий, глобальным некрозом головного мозга с установлением линии демаркации на уровне верхних шейных сегментов [17, 18]. В таких условиях жизненно важные функции могут поддерживаться от нескольких минут до нескольких дней благодаря искусственной вентиляции легких, поддержанию гемодинамики прессорными аминами и кортикостероидами, коррекцией водно-электролитных нарушений и т. д. Таким образом, появляется патофизиологическая клиническая модель для изучения кровообращения в условиях

fore and after brain death, and maintenance of vital processes in this state.

We have found only one study of orthostatic changes in blood circulation before and after brain death development, which we did 30 years ago at the Research Institute of Neurology of the USSR Academy of Medical Sciences [19]. At that time, we observed 2 patients in acute period of severe ischemic stroke before and after brain death who were investigated similarly to the patients involved in this study with hemodynamic monitoring using a similar protocol. A minor difference between the protocols was that the angle of tilt in patients with brain death was 50°, while in the present study it was 60°. Before brain death, hemodynamic parameters of both patients were similar to the ones of patients included in this study, except for moderate hypertension in one of them. The hemodynamic response to orthostatic tilt was also similar and did not indicate any orthostatic disorders. The upward tilt was characterized by relative stability of SBP and DBP and typical orthostatic hemodynamic changes similar to the data presented in Table 1, indicating satisfactory orthostatic hemodynamic stability during an acute phase of a massive ischemic stroke. After the brain death development in the initial (horizontal) position we observed a significant decrease in all systemic hemodynamic parameters: SBP was 70 mm Hg, DBP was 40 mm Hg, HR reached 69 bpm, CMO was 2.4 l/min, and TPR was 1665  $\text{din}\cdot\text{sec}\cdot\text{cm}^{-5}$ . The orthostatic test with a slope of 50° caused an even greater reduction in all hemodynamic parameters: SBP dropped by 28.6%, DBP — by 50%, SV — by 9%, CMO — by 17%, HR — by 4.3%, TPR — by 28.6% vs baseline, which indicated severe orthostatic hypotension. After returning to the horizontal position, within 15 minutes, all hemodynamic parameters returned to values close to baseline. Similar systemic hemodynamic changes were observed in the second patient.

The transition to the brain death was characterized by a significant decrease in BP and other systemic hemodynamic parameters, which suggested absence of a sympathetic baroreflex and the switching on of adaptive neurohumoral systems that provide stability of blood flow in the organs in changes of body position [20]. This is confirmed by the literature data showing that in patients with severe brain damage the sensitivity of sympathetic baroreflex decreases to  $11.2\pm 8.5$  msec/mmHg, and after the brain death it decreases to 0. At the same time, there was a significant decrease in sympathetic system parameters [21, 22]. The literature data suggested that the physiological mechanisms of sympathetic baroreflex were «switched off» and the whole system of central regulation of blood circulation providing orthostatic hemodynamic stability was destroyed. These data explain the critical orthostatic disorders of the systemic circulation in brain death.

сохранного только спинального уровня регуляции. Информация, представленная в литературе, касается вопросов диагностики СМ, состояния основных систем организма до и после развития СМ, поддержания жизненных процессов в этом состоянии.

Мы не обнаружили работ, связанных с изучением ортостатических изменений кровообращения до и после развития СМ, кроме одной, выполненной нами 30 лет назад в НИИ неврологии АМН СССР [19]. Тогда наблюдали 2 пациентов в остром периоде тяжелого ишемического инсульта до и после развития состояния СМ, которым проводили обследование, аналогичное примененному в настоящем исследовании с мониторингом гемодинамических показателей по сходному протоколу. Незначительное отличие протоколов состояло в том, что угол наклона у пациентов со СМ составлял 50°, а в настоящем исследовании — 60°. До развития СМ показатели кровообращения обоих пациентов были сходными с показателями гемодинамики пациентов, включенных в настоящее исследование, за исключением умеренной гипертензии у одного из них, реакция гемодинамики на ортостатический наклон также была сходной и не выявляла каких-либо ортостатических нарушений. Перевод в наклонное положение головой вверх характеризовался относительной стабильностью САД и ДАД и типичными ортостатическими изменениями гемодинамики, сходные с данными, представленными в таблице, что свидетельствовало об удовлетворительной ортостатической стабильности гемодинамики в остром периоде обширного ишемического инсульта. После развития состояния СМ в исходном (горизонтальном) положении наблюдали значительное снижение всех показателей системной гемодинамики: САД = 70 мм рт. ст., ДАД = 40 мм рт. ст., ЧСС = 69 уд./мин., МОК = 2,4 л/мин., ОПС = 1665 дин•сек•см<sup>-5</sup>. Ортостатический тест с наклоном 50° вызвал еще большее снижение всех показателей гемодинамики: САД — на 28,6%, ДАД — на 50%, УО — на 9%, МОК — на 17%, ЧСС — на 4,3%, ОПС — на 28,6% от исходных значений, что свидетельствовало о развитии выраженной ортостатической гипотензии. После возврата в горизонтальное положение, в течение 15 мин., все гемодинамические показатели вернулись к значениям близким к исходным. Аналогичные изменения показателей системной гемодинамики отмечали и у второго пациента.

#### Литература

1. Stocchetti N., Carbonara M., Citerio G., Ercole A., Skrifvars M.B., Smielewski P., Zoerle T., Menon D.K. Severe traumatic brain injury: targeted management in the intensive care unit. *Lancet Neurol.* 2017; 16 (6): 452–464. DOI: 10.1016/S1474-4422 (17)30118-7

## Conclusion

Orthostatic stability of blood circulation can be maintained for a short time in patients with chronic disorders of consciousness who have survived critical diffuse brain damage. Critical brain damage leading to brain death associates with a significant reduction of all hemodynamic parameters and severe orthostatic hypotension with restoration of initial blood pressure values when the patient is returned to the horizontal position.

Переход в состояние СМ характеризовался значительным снижением АД и других показателей системной гемодинамики, что свидетельствовало об отсутствии симпатического барорефлекса и включения адаптивных нейрогуморальных систем, обеспечивающих стабильность органных кровотоков при изменениях положения тела [20]. Это подтверждается литературными данными о том, что у пациентов с тяжелыми повреждениями головного мозга чувствительность симпатического барорефлекса уменьшается до 11,2±8,5 мсек/мм рт. ст., а после развития СМ — до 0. При этом отмечалось значительное снижение показателей симпатической системы [21, 22]. Представленные литературные данные свидетельствуют о «выключении» физиологических механизмов симпатического барорефлекса, разрушении всей системы центральной регуляции кровообращения, обеспечивающей ортостатическую стабильность кровообращения. Эти данные объясняют критические ортостатические нарушения системного кровообращения в состоянии СМ.

## Заклучение

Ортостатическая стабильность кровообращения может кратковременно поддерживаться у выживших после критических диффузных повреждений головного мозга пациентов с хроническими нарушениями сознания. Критические повреждения головного мозга, приводящие к состоянию смерти мозга, сопровождаются значительным снижением всех гемодинамических показателей и развитием выраженной ортостатической гипотензии с возвращением артериального давления к исходным значениям при возврате пациента в горизонтальное положение.

#### References

1. Stocchetti N., Carbonara M., Citerio G., Ercole A., Skrifvars M.B., Smielewski P., Zoerle T., Menon D.K. Severe traumatic brain injury: targeted management in the intensive care unit. *Lancet Neurol.* 2017; 16 (6): 452–464. DOI: 10.1016/S1474-4422 (17)30118-7

2. Thrift A.G., Thayabaranathan T., Howard G., Howard V.J., Rothwell P.M., Feigin V.L., Norrving B., Donnan G.A., Cadilhac D.A. Global stroke statistics. *Int J Stroke*. 2017; 12 (1): 13–32. DOI: 10.1177/1747493016676285.
3. Sanganalmath S.K., Gopal P., Parker J.R., Downs R.K., Parker J.C. Jr, Dawn B. Global cerebral ischemia due to circulatory arrest: insights into cellular pathophysiology and diagnostic modalities. *Mol Cell Biochem*. 2017; 426 (1–2): 111–127. DOI: 10.1007/s11010-016-2885-9.
4. Eapen B.C., Georgekutty J., Subbarao B., Bavishi S., Cifu D.X. Disorders of Consciousness. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2017 May; 28 (2): 245–258. DOI: 10.1016/j.pmr.2016.12.003.
5. Spinello I.M. Brain Death Determination. *J Intensive Care Med*. 2015; 30 (6): 326–337. DOI: 10.1177/0885066613511053.
6. Kamiya A., Kawada T., Sugimachi M. Systems physiology of the baroreflex during orthostatic stress: from animals to humans. *Front Physiol*. 2014; 5: 256. PMID: 25071601 PMCID: PMC4086024 DOI: 10.3389/fphys.2014.00256
7. Zhang J., Mifflin S.W. Subthreshold aortic nerve inputs to neurons in nucleus of the solitary tract. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2000; 278 (6): R1595–604. DOI: 10.1152/ajpregu.2000.278.6.R1595
8. Thrasher T.N. Baroreceptor regulation of vasopressin and renin secretion: low-pressure versus high-pressure receptors. *Front Neuroendocrinol*. 1994 15: 157–196. PMID: 7813742 DOI: 10.1006/frne.1994.1007
9. Суворов А.Ю., Иванова Г.Е., Белкин А.А., Стаховская Л.В. Вертикализация пациентов с риском возникновения ПИТ — синдрома. *Вестник восстановительной медицины*. 2015; 4: 37–43.
10. Ancona E., Quarengi A., Simonini M., Saggini R., Mazzoleni S., De Tanti A., Saviola D., Salvi G.P. Effect of verticalization with Erigo® in the acute rehabilitation of severe acquired brain injury. *Neurol Sci*. 2019; 40: 2073–2080 DOI: 10.1007/s10072-019-03917-0.
11. Kubicek W.G., Patterson R.P., Witssoe D.A. Impedance cardiography is noninvasive method of monitoring cardiac function and other parameters of cardiovascular system. *Ann NY Acad Sci* 1970; 170, 724–732.
12. Freeman R., Wieling W., Axelrod E.B., Benditt D.G., Benarroch E., Biaggioni I., Cheshire W.P., Chelimsky T., Cortelli P., Gibbons C.H., Goldstein D.S., Hainsworth R., Hiltz M.J., Jacob G., Kaufmann H., Jordan J., Lipsitz L.A., Levine B.D., Low P.A., Mathias C., Raj S.R., Robertson D., Sandroni P., Schatz I., Schondorff R., Stewart J.M., van Dijk J.G. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, neurally mediated syncope and the postural tachycardia syndrome. *Clin Auton Res*. 2011; 21 (2): 69–72. DOI: 10.1007/s10286-011-0119-5.
13. Mar P.L., Raj S.R. Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome: Mechanisms and New Therapies. *Annu Rev Med*. 2019 Aug 14. DOI: 10.1146/annurev-med-041818-011630.
14. Illman A., Stiller K., Williams M. The prevalence of orthostatic hypotension during physiotherapy treatment in patients with an acute spinal cord injury. *Spinal Cord* 2000; 38: 741–747. PMID: 11175374 DOI: 10.1038/sj.sc.3101089
15. Phipps M.S., Schmid A.A., Kapoor J.R., Peixoto A.J., Williams L.S., Bravata D.M. Orthostatic hypotension among outpatients with ischemic stroke. *J Neurol Sci*. 2012; 314 (1–2): 62–65. PMID: 22099880. DOI: 10.1016/j.jns.2011.10.031
16. Дороговцев В.Н., Янкевич Д.С., Парфенов А.Л., Скворцов А.Е., Котельникова А.В. Чувствительность барорецепторов и состояние автономной нервной системы у пациентов с хроническими нарушениями сознания. *Общая реаниматология*. 2019; 15 (5): 61–73. DOI: 10.15360/1813-9779-2019-5-61-73
17. Людковская И.Г., Попова Л.М. Морфология и патогенез смерти головного мозга при инсульте. *Арх. Пат.* 1978; 9: 48–54.
18. Уолкер А.Э. Смерть мозга. *Медицина*, 1988, стр. 160.
19. Дороговцев В.Н. Системная гемодинамика в остром периоде ишемического инсульта. Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Научно-исследовательский институт неврологии АМН СССР Москва, 1989, с. 60–71.
20. Conci F., Di Rienzo M., Castiglioni P. Blood pressure and heart rate variability and baroreflex sensitivity before and after brain death. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2001; 71 (5): 621–631. DOI: 10.1136/jnnp.71.5.621
21. Baillard C., Vivien B., Mansier P., Mangin L., Jasson S., Riou B., Swyngedauw B. Brain death assessment using instant spectral analysis of heart rate variability. *Crit Care Med*. 2002; 30: 306–310. DOI: 10.1097/00003246-200202000-00007
22. Marthol H., Intravooth T., Bardutzky J., De Fina P., Schwab S., Hiltz M.J. Sympathetic cardiovascular hyperactivity precedes brain death. *Clin Auton Res*. 2010; 20: 363–369. DOI: 10.1007/s10286-010-0072-8.
2. Thrift A.G., Thayabaranathan T., Howard G., Howard V.J., Rothwell P.M., Feigin V.L., Norrving B., Donnan G.A., Cadilhac D.A. Global stroke statistics. *Int J Stroke*. 2017; 12 (1): 13–32. DOI: 10.1177/1747493016676285.
3. Sanganalmath S.K., Gopal P., Parker J.R., Downs R.K., Parker J.C. Jr, Dawn B. Global cerebral ischemia due to circulatory arrest: insights into cellular pathophysiology and diagnostic modalities. *Mol Cell Biochem*. 2017; 426 (1–2): 111–127. DOI: 10.1007/s11010-016-2885-9.
4. Eapen B.C., Georgekutty J., Subbarao B., Bavishi S., Cifu D.X. Disorders of Consciousness. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2017 May; 28 (2): 245–258. DOI: 10.1016/j.pmr.2016.12.003.
5. Spinello I.M. Brain Death Determination. *J Intensive Care Med*. 2015; 30 (6): 326–337. DOI: 10.1177/0885066613511053.
6. Kamiya A., Kawada T., Sugimachi M. Systems physiology of the baroreflex during orthostatic stress: from animals to humans. *Front Physiol*. 2014; 5: 256. PMID: 25071601 PMCID: PMC4086024 DOI: 10.3389/fphys.2014.00256
7. Zhang J., Mifflin S.W. Subthreshold aortic nerve inputs to neurons in nucleus of the solitary tract. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2000; 278 (6): R1595–1604. DOI: 10.1152/ajpregu.2000.278.6.R1595
8. Thrasher T.N. Baroreceptor regulation of vasopressin and renin secretion: low-pressure versus high-pressure receptors. *Front Neuroendocrinol*. 1994 15: 157–196. PMID: 7813742 DOI: 10.1006/frne.1994.1007
9. Suворов А.Ю., Иванова Г.Е., Белкин А.А., Стаховская Л.В. Вертикализация пациентов с риском постинтенсивного унит синдрома. *Vestnik vosstanovitel'noy meditsiny*. 2015; 4: 37–43 [In Russ.]
10. Ancona E., Quarengi A., Simonini M., Saggini R., Mazzoleni S., De Tanti A., Saviola D., Salvi G.P. Effect of verticalization with Erigo® in the acute rehabilitation of severe acquired brain injury. *Neurol Sci*. 2019; 40: 2073–2080 DOI: 10.1007/s10072-019-03917-0.
11. Kubicek W.G., Patterson R.P., Witssoe D.A. Impedance cardiography is noninvasive method of monitoring cardiac function and other parameters of cardiovascular system. *Ann NY Acad Sci* 1970; 170, 724–732.
12. Freeman R., Wieling W., Axelrod E.B., Benditt D.G., Benarroch E., Biaggioni I., Cheshire W.P., Chelimsky T., Cortelli P., Gibbons C.H., Goldstein D.S., Hainsworth R., Hiltz M.J., Jacob G., Kaufmann H., Jordan J., Lipsitz L.A., Levine B.D., Low P.A., Mathias C., Raj S.R., Robertson D., Sandroni P., Schatz I., Schondorff R., Stewart J.M., van Dijk J.G. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, neurally mediated syncope and the postural tachycardia syndrome. *Clin Auton Res*. 2011; 21 (2): 69–72. DOI: 10.1007/s10286-011-0119-5.
13. Mar P.L., Raj S.R. Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome: Mechanisms and New Therapies. *Annu Rev Med*. 2019 Aug 14. DOI: 10.1146/annurev-med-041818-011630.
14. Illman A., Stiller K., Williams M. The prevalence of orthostatic hypotension during physiotherapy treatment in patients with an acute spinal cord injury. *Spinal Cord* 2000; 38: 741–747. PMID: 11175374 DOI: 10.1038/sj.sc.3101089
15. Phipps M.S., Schmid A.A., Kapoor J.R., Peixoto A.J., Williams L.S., Bravata D.M. Orthostatic hypotension among outpatients with ischemic stroke. *J Neurol Sci*. 2012; 314 (1–2): 62–65. PMID: 22099880. DOI: 10.1016/j.jns.2011.10.031
16. Dorogoutsev V.N., Yankevich D.S., Parfenov A.L., Skvortsov A.E., Kotelnikova A.V. Sensitivity of the Baroreceptors and the State of the Autonomic Nervous System in Patients with Chronic Impairment of Consciousness Due to Severe Brain Damage. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology*. 2019; 15 (5): 61–73. [In Russ.] DOI: 10.15360/1813-9779-2019-5-61-73
17. Ludkovskaya I. G., Popova L. M. Morphology and pathogenesis of brain death in stroke. *Arch. Path.* 1978; 9: 48–54 [In Russ.]
18. Walker A. E. Brain Death. *Meditsine=Medicine*, 1988, p. 160 [In Russ.]
19. Dorogoutsev V. N. systemic hemodynamics in the acute period of ischemic stroke. Dissertation for the degree of candidate of medical Sciences / Research Institute of neurology of the USSR Academy of Sciences. Moscow, 1989, pp. 60–71 [In Russ.]
20. Conci F., Di Rienzo M., Castiglioni P. Blood pressure and heart rate variability and baroreflex sensitivity before and after brain death. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2001; 71 (5): 621–31. DOI: 10.1136/jnnp.71.5.621
21. Baillard C., Vivien B., Mansier P., Mangin L., Jasson S., Riou B., Swyngedauw B. Brain death assessment using instant spectral analysis of heart rate variability. *Crit Care Med*. 2002; 30: 306–310. DOI: 10.1097/00003246-200202000-00007
22. Marthol H., Intravooth T., Bardutzky J., De Fina P., Schwab S., Hiltz M.J. Sympathetic cardiovascular hyperactivity precedes brain death. *Clin Auton Res*. 2010; 20: 363–369. DOI: 10.1007/s10286-010-0072-8.

Поступила 19.11.19

Received 19.11.19