

Современная клинико-инструментальная диагностика смерти мозга

И.Д. Стулин¹, Р.С. Мусин¹, Д.С. Солонский¹, М.В. Синкин²

¹ МГМСУ им. А.И. Евдокимова, Москва

² Городская клиническая больница № 11, Москва

Контакты: Игорь Дмитриевич Стулин, stu-clinic@mail.ru

Чрезвычайно большая этическая важность констатации смерти на основании неврологических критериев задает высочайшую планку для точности, скорости и безопасности диагностики. В большинстве случаев клиническая картина смерти мозга осложняется наличием травм лица, спонтанными или индуцированными автоматизмами, невозможностью безопасно провести разединительный тест. Современная тенденция состоит в использовании в сложных случаях дополнительных подтверждающих тестов. В мировой литературе обсуждается значительное сокращение времени наблюдения либо полный отказ от повторного осмотра. В условиях увеличения количества донорских центров и все большего понимания этической и экономической нецелесообразности бесполезной реанимации современная, основанная на доказательной медицине законодательная схема диагностики смерти мозга приобретает очень большую важность.

Ключевые слова: смерть мозга, клиника, диагностика, внутримозговой кровоток, церебральные функции, автоматизмы.

Modern clinical and instrumental diagnosis of brain death

I.D. Stulin¹, R.S. Musin¹, D.S. Solonsky¹, M.V. Sinkin²

¹ Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov, Moscow

² City Clinical Hospital № 11, Moscow

Extremely large ethical importance of ascertaining death based on neurological criteria sets the highest benchmark for the accuracy, speed and security of diagnostics. In most cases, the clinical picture of the death of brain is complicated by face injuries, spontaneous or induced automatisms, inability to carry out an isolation test safely. The modern trend is to use additional confirmatory tests in difficult cases. A significant reduction of the observation time or complete rejection of the re-examination are discussing in the world literature. With the increased number of donor centers and the growing sense of ethical and economical unreasonableness of a futile resuscitation, modern, evidence-based legislative scheme of brain death diagnosis is very important.

Keywords: brain death, clinical diagnostics, intracerebral blood flow, cerebral function, automatism.

Исторические аспекты проблемы

В середине XX века развитие медицины и нового в ней направления – реаниматологии – привело к появлению новых методов лечения. Так, одним из величайших достижений медицинской науки и техники следует признать изобретение аппарата искусственной вентиляции легких (ИВЛ), с помощью которого можно поддерживать адекватный газообмен у больных, находящихся в бессознательном состоянии. Следующим важным моментом является достижение фармакологии – создание вазопрессоров. Таким образом, возникла возможность длительно поддерживать жизнь пациентов с тяжелым повреждением головного

мозга, ранее погибавших вследствие развивающихся сердечно-сосудистых и дыхательных осложнений.

В 1959 г. впервые в мире во Франции [40] были описаны 8 пациентов, находившихся в реанимационном отделении на ИВЛ, у которых полностью отсутствовали все стволовые рефлексy, реакции на болевые раздражители, реакции зрачков на свет. У всех больных остановка сердца развилась в течение 72 ч с момента фиксации этого состояния, а проведенная впоследствии аутопсия показала выраженные некротические изменения мозгового вещества, вплоть до состояния детрита. Авторами это состояние было названо «запре-

дельной комой» (coma depasse). С этого момента началось изучение данного феномена.

В 1968 г. были опубликованы так называемые Гарвардские критерии смерти человека на основании смерти мозга [15]. В них впервые была постулирована возможность диагностики смерти человека на основании прекращения функций головного мозга. Также впервые был применен термин «смерть мозга» – СМ (Brain death).

В настоящее время во всем мире СМ определяется как полное и необратимое прекращение всех функций головного мозга, включая его ствол, регистрируемое при работающем сердце и ИВЛ. Лишь в Великобритании смерть только ствола мозга эквивалентна смерти человека. Подобные ситуации, к сожалению, нередки в нейрореанимационных отделениях, особенно у пациентов с тяжелыми черепно-мозговыми травмами (ЧМТ) или спонтанными кровоизлияниями в мозг. В этих случаях в нерастяжимую полость черепа изливается значительный дополнительный объем крови, возникает прогрессирующий отек-тампонада мозга.

При этом внутричерепное давление (ВЧД) возрастает настолько, что начинает превышать системное артериальное. В таких наблюдениях регистрируется патогномичная для СМ модель так называемого прецеребрального ревербирующего кровотока. В 1981 г. И.Д. Стулин с соавт. [5] убедительно доказал это в эксперименте на животных с моделированием прогрессивной внутричерепной гипертензии и при мониторинге эхоэнцефалографии (ЭхоЭГ), ультразвуковой доплерографии (УЗДГ), транскраниальной доплерографии (ТКД). Кровь из сердца поступает в аорту, затем в общие сонные артерии, замедляясь, доходит до бифуркаций, а затем, будучи не в состоянии «пробиться» в мозг через внутреннюю сонную артерию (ВСА), движется «взад-вперед» и (или) частично сбрасывается в наружную сонную артерию (НСА). Таким образом, общепризнанно, что если смерть человека как личности, а не как организма, безусловно, определяется гибелью мозга, то церебральная смерть абсолютно соответствует прекращению внутримозгового кровотока.

Быстрая и точная регистрация прекращения мозговой перфузии необходима для прекращения бесполезной реанимации. Проблема СМ становится стократно более значимой, если обследуемый пациент рассматривается в качестве потенциального донора. В таком случае неизмеримо возрастает моральная и юридическая ответственность

консилиума врачей, диагностирующих остановку мозгового кровотока и, следовательно, СМ. Большинство исследователей проблемы [14, 10, 53] уверены, что для абсолютно бесспорной диагностики СМ недостаточно лишь клинического исследования, так как ни один из клинических признаков не отражает СМ со 100% точностью. Поэтому особое значение имеет своевременное и точное инструментальное подтверждение СМ.

В России вопросами диагностики СМ занимались также такие ученые, как Л.М. Попова, А.М. Гурвич [4, 8], М.В. Тардов [12] и др. Несомненная заслуга И.Д. Стулина заключается в организации уникальной независимой Мобильной нейродиагностической бригады (МНДБ), основной задачей которой являются клиническо-инструментальный мониторинг больных в состоянии прогрессивной церебральной комы и участие в консилиумах по диагностике СМ в крупнейших медицинских центрах Москвы [10].

Патофизиологические механизмы смерти мозга

Показано, что полное прекращение поступления крови в полость черепа в течение 30 мин ведет к необратимому поражению нейронов, восстановление которых становится невозможным [14].

Такая ситуация возникает в двух случаях:

1. Резкого повышения ВЧД до уровня систолического артериального.
2. Остановки сердечной деятельности и проведения неадекватного непрямого массажа сердца в течение вышеуказанного периода времени.

Для полного понимания развития СМ в результате вторичного поражения в случае проходящей аноксии необходимо более подробно остановиться на процессе формирования и поддержания ВЧД и механизмах, ведущих к фатальному повреждению тканей мозга в результате его набухания и отека.

Существует несколько физиологических систем, участвующих в поддержании равновесия объема внутричерепного содержимого. В настоящее время считается, что объем полости черепа является суммой следующих величин:

$$V_{\text{общ}} = V_{\text{кровь}} + V_{\text{цсж}} + V_{\text{мозг}} + V_{\text{H}_2\text{O}} + V_{\text{х}},$$

где $V_{\text{общ}}$ – объем содержимого черепа в настоящий момент времени; $V_{\text{кровь}}$ – объем крови, находящейся в внутримозговых сосудах и венозных синусах; $V_{\text{цсж}}$ – объем спинно-мозговой жидкости; $V_{\text{мозг}}$ – объем ткани мозга; $V_{\text{H}_2\text{O}}$ – объем свободной

и связанной воды; V_x – патологический дополнительный объем (опухоль, гематома и т.д.), в норме отсутствующий в полости черепа [39].

В нормальном состоянии все эти компоненты, образующие объем содержимого черепа, находятся в постоянном динамическом равновесии и создают ВЧД, равное 8–10 мм рт.ст.

Понятно, что в такой закрытой костной структуре, как череп, левая часть формулы – величина практически постоянная, в то время как правые составляющие могут динамически изменяться. Постоянные пульсирующие изменения ВЧД, синхронные с пульсацией $V_{цсж}$ и $V_{кровь}$ можно измерить либо инвазивным погружным методом [38], либо с помощью эхоэнцефалоскопии (ЭхоЭС) [12].

Любое увеличение одного из параметров в правой половине формулы ведет к неизбежному уменьшению других. Наиболее быстро из нормальных составляющих свой объем меняют V_{H_2O} и $V_{цсж}$ в меньшей степени – $V_{кровь}$.

В развитии фатального повреждения мозга важную роль играют нарушение гематоэнцефалического барьера и цитотоксический отек мозга. Разрушение любого из его компонентов ведет к проникновению воды и различных веществ плазмы в ткани мозга, вызывая его отек. При этом изменения наступают очень быстро. Бессознательное состояние развивается уже через 10 с после полного прекращения поступления крови в мозг, а полное непоступление крови в полость черепа в течение 30 мин ведет к полному и необратимому разрушению структурной целостности основных отделов центральной нервной системы [14].

Патологическая физиология тела с погибшим мозгом

Отсутствие нисходящих регулирующих влияний мозга на все органы и ткани организма является тяжелой метаболической травмой, изменяющей функционирование всех систем. Однако для лучшего понимания процессов динамического развития СМ, неизбежно ведущих в конце концов к асистолии, необходимо кратко остановиться на их описании.

Аутолиз секретирующих нейронов гипоталамуса и пережатие стебля гипофиза в результате вклинения промежуточного мозга приводят к поражению нейрогипофиза, что клинически проявляется развитием несахарного диабета. Такая картина чаще (до 95% случаев) развивается у больных с выраженным масс-эффектом и быстрой дислокацией, в то время как при

диффузных анокси-ишемических поражениях несахарный диабет возникает значительно реже. Несахарный диабет проявляется гипотонической полиурией (> 4 мл/кг/ч), снижением относительной плотности мочи ($< 1,005$) и ведет к дегидратации, гипомегниемии, гипокалиемии, гипофосфатурии и гипокальциемии [43].

Неоднократно отмечалось, что у многих больных с констатированной СМ гормональная функция передней доли гипофиза сохранена, что использовалось как аргумент против самой концепции СМ. В настоящий момент этот феномен объясняют особенностями кровоснабжения гипофиза. При развитии остановки мозгового кровотока в первую очередь он прекращается в полости, ограниченной твердой мозговой оболочкой. При этом резидуальный кровоток в экстрадуральных участках ВСА и отходящих от нее ветвях может сохраняться, что позволяет крови достигать аденогипофиза. Это подтверждено как ангиографическими, так и доплерографическими исследованиями [29].

Массивный выброс катехоламинов в ответ на ЧМТ или другие повреждения головного мозга ведут к повреждению миокарда у 42% больных за счет вазоконстрикции и выброса в кровь большого количества гормонов надпочечников [26]. Этими механизмами можно предположительно объяснить частое развитие острой гипотензии даже у молодых пациентов. Однако в настоящее время исследования дисфункции миокарда у больных со СМ продолжаются, и пока достоверной связи между развитием артериальной гипотензии и сердечной патологии не выявлено. Более вероятен механизм развития гипотензии в результате отсутствия адренергического влияния на тонус периферических сосудов, а также потери чувствительности барорецепторов и развития инвариантности сердечного ритма и артериального давления [36].

Таким образом, активация симпатoadrenalовой системы оказывает повреждающее воздействие на миокард и может вызывать отек легких, мало воздействуя при этом на другие органы. Гемодинамика нарушается в результате утраты сосудистого тонуса и развития гиповолемии, на фоне поражения гипоталамо-гипофизарной системы. В результате продолжающихся необратимых изменений в миокарде наступает неизбежная асистолия.

Диагностические критерии смерти мозга

Диагностика СМ на первый взгляд не представляет больших сложностей. Необходимо показать прекращение функционирования головного мозга, а также невозможность его восстановления. Однако необычайная важность постановки данного диагноза требует абсолютной точности в окончательном определении этого состояния. Условно можно выделить два типа диагностических критериев: клинические признаки и интерпретация данных параклинических методов. Они тесно взаимосвязаны и могут рассматриваться только вместе.

Клинические критерии общепризнанны и практически одинаковы во всем мире. Основу их изучения положили работы авторов, впервые описавших СМ [40].

В 1995 г. в США вышли последние клинические рекомендации по диагностике СМ [16]. Они носят лишь рекомендательный характер, а действия врачей зависят от законов данного штата. В отличие от США, в России критерии диагностики СМ регулируются Законом «О трансплантации органов и тканей человека» [1]. Приложение к нему (Приказ министра здравоохранения РФ № 460), изданное в 2002 г., жестко устанавливает перечень и последовательность действий врачей для диагностики СМ [2].

Клиническая часть Российского протокола установления СМ, включая параметры проведения теста апноэтической оксигенации (ТАО), полностью повторяет рекомендации Американской академии неврологии от 1995 г. и рекомендации стран ЕЭС [2, 16, 30].

Таким образом, для установления диагноза СМ в настоящее время необходимо наличие следующих клинических признаков:

- Причина развития этого состояния должна быть точно известна.

- Должны быть исключены: интоксикации (включая лекарственные), гипотермия, гиповолемический шок, метаболические эндокринные комы, а также применение наркотизирующих средств и миорелаксантов.

- Во время клинического обследования больного ректальная температура должна быть стабильно выше 32°C, систолическое артериальное давление не ниже 90 мм рт.ст. Должен присутствовать следующий комплекс клинических признаков: полное и устойчивое отсутствие сознания (кома), атония всех мышц, отсутствие реакции на сильные болевые раздражения в области три-

геминальных точек и любых других рефлексов, замыкающихся выше шейного отдела спинного мозга.

- Отсутствие реакции зрачков на прямой яркий свет. Глазные яблоки неподвижны.

- Отсутствие корнеальных рефлексов. Отсутствие окулоцефалических рефлексов. Отсутствие окуловестибулярных рефлексов. Для исследования окуловестибулярных рефлексов проводят двустороннюю калорическую пробу. До ее выполнения необходимо убедиться в отсутствии перфорации барабанных перепонок.

- Отсутствие фарингеальных и трахеальных рефлексов, которые определяются путем движения эндотрахеальной трубки в трахее и верхних дыхательных путях, а также при продвижении катетера в бронхах для аспирации секрета.

- Отсутствие самостоятельного дыхания. Регистрация отсутствия дыхания не допускается простым отключением от аппарата ИВЛ, так как развивающаяся при этом гипоксия оказывает вредное влияние на организм и, прежде всего, на мозг и сердце. Проводят ТАО.

Показатель $p\text{CO}_2=60$ мм рт.ст. как теоретический максимум, при котором раздражение дыхательного центра приведет к появлению дыхательных движений, был предложен в 1978 г. [48]. До сих пор не проведено большого многоцентрового исследования по данному вопросу. Однако теоретически слишком низкий уровень ($p\text{CO}_2<30$ мм рт.ст.) может быть недостаточен для активации дыхательного центра, в то время как слишком высокий ($p\text{CO}_2>100$ мм рт.ст.), наоборот, будет угнетать активность мозга. Остается открытым вопрос о проведении ТАО у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. В норме у них $p\text{CO}_2$ может превышать 50 мм рт.ст., соответственно адаптационные возможности по устойчивости к гиперкапнии у них значительно выше, чем у больных без данной патологии. Американская академия неврологии и ряд авторов предлагают устанавливать лимит уровня $p\text{CO}_2$ для прекращения ТАО в виде «повышения на 20 мм рт.ст. от начальных значений» [16, 52]. Однако законодательством большинства стран до сих пор установлена верхняя граница $p\text{CO}_2=60$ мм рт.ст. (50 мм рт.ст. в Великобритании).

Разъединительный тест проводят после того, как получены результаты клинического обследования. Отключают аппарат ИВЛ и в эндотрахеальную или трахеостомическую трубку подают увлажненный 100% кислород со скоростью 6 л в минуту сразу после отключения от ИВЛ, далее

через каждые 10 мин, пока PaCO_2 не достигнет 60 мм рт.ст. Если при этих или более высоких значениях PaCO_2 спонтанные дыхательные движения не восстанавливаются, разъединительный тест свидетельствует об отсутствии функции дыхательного центра ствола головного мозга. При появлении минимальных дыхательных движений ИВЛ немедленно возобновляют.

Отношение к проведению теста на апноэ остается неоднозначным. Как известно, ТАО выполняют после установления факта утраты мозговых функций. Противники осуществления ТАО в его настоящем виде приводят несколько аргументов [33, 45].

Не зарегистрировано ни одного случая выживания или перехода в вегетативное состояние больного с установленной полной утратой мозговых функций, но появлявшимися дыхательными движениями во время ТАО. Таким образом, исход состояния уже предопределен и нет необходимости подвергать терминального пациента тяжелой процедуре.

Интерпретация ТАО может быть сильно затруднена у больных с травмой грудной клетки, ушибом и отеком легких.

Имеется мнение, что само проведение ТАО может вызвать гибель потенциально жизнеспособных нейронов. На этом основаны предложения по выполнению подтверждающих параклинических тестов перед началом или вместо ТАО [53].

По данным ряда авторов, осложнения ТАО развиваются более чем в 60% наблюдений: острая артериальная гипотензия (12%), ацидоз (68%), гипоксемия (23%). Также описаны случаи развития пневмоторакса и пневмоперитонеума во время ТАО [47].

С другой стороны, сторонники применения ТАО приводят следующие доводы [52]:

- Тест на апноэ – единственный клинический способ проверить функционирование продолговатого мозга.

- При правильном осуществлении всех реанимационных мероприятий, предшествующих тесту, он вполне безопасен, и число осложнений не превышает 15% (из которых 24% составляет гипотензия и 1% – аритмия) [28]. В качестве основных витальных показателей для безопасности ТАО предлагаются: а) внутрисердечная температура $\geq 36,5^\circ\text{C}$; б) уровень систолического АД ≥ 90 мм рт.ст.; в) положительный водный баланс > 6 ч; г) $\text{PaO}_2 \geq 200$ мм рт.ст.; д) $\text{PaCO}_2 \geq 40$ мм рт.ст. [28, 52]. Эти данные распространяются только на

осложнения непосредственно во время теста. Осложнения, развившиеся во время периода наблюдения после ТАО, не были включены в результаты данного исследования.

Таким образом, однозначного мнения врачебного сообщества о необходимости и безопасности проведения ТАО не выработано до настоящего времени. Количество осложнений, по данным разных авторов, составляет 15–60% [28]. Большинство исследователей склоняются к выполнению ТАО после неврологического обследования, в конце периода наблюдения и проведения комплекса подтверждающих диагноз СМ параклинических методик [52, 47, 10]. В отличие от России в США и многих странах Западной Европы законодательно установлено, что при развитии осложнений во время ТАО он может быть заменен одним из диагностических тестов, подтверждающих диагноз СМ [2, 16, 30].

Сложности в установлении диагноза СМ иногда могут быть связаны с неверной интерпретацией наличия и формы спинальных автоматизмов. Особенно драматично они воспринимаются средним и младшим медперсоналом, работающим в отделении интенсивной терапии (ОИТ). Уже в 1977 г. Collaborative Study показало, что наличие не только сухожильных рефлексов, но и сложных двигательных автоматизмов не исключает диагноз СМ. Частота встречаемости этого явления – 25–39%, а наиболее драматичным оказывается так называемый феномен Лазаря (Lazarus sign) – сгибание тела на $40\text{--}60^\circ$, имитирующее вставание. В табл. 1 представлены наиболее часто встречающиеся типы спинальных автоматизмов по данным анализа изученной литературы.

Также имеется ряд состояний, клиника которых может имитировать СМ. К ним относятся выраженная гипотермия (температура сердца $< 28^\circ\text{C}$) [22], острые отравления, в том числе и лекарственные, а также острые метаболические энцефалопатии, связанные с нарушением функционирования какого-либо органа [52]. Наибольший интерес представляют лекарственные интоксикации. Дифференциальную диагностику с ними постоянно осуществляют в условиях клинической постановки диагноза СМ. В табл. 2 приведены препараты, которые могут затруднять диагностику причины комы, период их полувыведения и диапазон терапевтического действия.

Таким образом, существует множество проблем в установлении клинических критериев СМ. Зачастую их трактовки недостаточно, чтобы со 100% точностью диагностировать это состоя-

Таблица 1. Спинальные автоматизмы и рефлексы у пациентов со смертью мозга [46]

Часть тела	Встречающиеся признаки
Шейный отдел позвоночника	Тонические шейные рефлексы: Спастическая контрактура мышц шеи Сгибание в тазобедренном суставе в ответ на поворот головы Сгибание в локтевом суставе в ответ на поворот головы Опускание плеча в ответ на поворот головы Спонтанный поворот головы в сторону
Верхние конечности	Одностороннее разгибание-пронация Изолированное подергивание пальцев Сгибание и подъем плеча, описан случай с соединением рук
Туловище	Асимметричное опистотоническое положение тела Сгибание туловища в пояснице, имитирующее сидячее положение Брюшные рефлексы
Нижние конечности	Сгибание пальцев в ответ на постукивание Тройное сгибание Симптом Бабинского

Таблица 2. Препараты, использование которых может затруднить диагностику смерти мозга [52]

Название препарата	Период полувыведения, ч	Широта терапевтического действия
Алкоголь	10 мл /ч	800–1500 мг/л
Амитриптилин	10–24	75–200 нг/мл
Вальпроевая кислота	15–20	40–100 ммоль/мл
Диазепам	40	0,2–0,8 ммоль/мл
Карбамазепин	10–60	2–10 ммоль/мл
Кетамин	2–4	Нет данных
Клоназепам	20–30	10–50 нг/мл
Кодеин	3	200–350 нг/мл
Кокаин	1	150–300 нг/мл
Лоразепам	10–20	0,1–0,3 ммоль/мл
Мидазолам	2–5	50–150 нг/мл
Морфин	2–3	70–450 ммоль/мл
Тиопентал	10	6–35 ммоль/мл
Фенобарбитал	100	20–40 ммоль/мл
Фентанил	4–5	Нет данных

ние. В связи с этим уже в первых описаниях СМ подтверждались прекращением биоэлектрической активности мозга с помощью электроэнцефалографии (ЭЭГ) [15]. Различные методы, подтверждающие диагноз СМ, получили признание во всем мире. Необходимость их использования признается большинством исследователей и клиницистов. Единственные возражения касаются постановки диагноза СМ только по результатам параклинических методик, не учитывая данных клинического обследования [52]. Однако использование подтверждающих СМ тестов является абсолютно обязательным в каждом случае лишь во Франции, Греции, Италии, Люксембурге, Голландии и Швеции. В остальных странах их

применяют в случаях сложности клинической диагностики и для сокращения времени наблюдения у больных с клиникой СМ. Методы, подтверждающие СМ, можно разделить на три типа:

– Прямые методы, подтверждающие прекращение биологической активности нейронов: ЭЭГ; мультимодальные вызванные потенциалы (ММВП).

– Косвенные методы, подтверждающие прекращение внутричерепного кровотока и ликворопульсации: селективная каротидная ангиография (АГ); ТКД; эхоэнцефалопульсография; церебральная скинтиграфия с пертехнетатом ^{99m}Tc ; субтракционная интравенозная ангиография; магнитно-резонансная ангиография; спиральная компьютерная томография.

– Косвенные методы, показывающие нарушение метаболизма погибшего мозга: определение напряжения кислорода в луковице яремной вены, инфракрасная церебральная оксиметрия. Сюда можно отнести и телетермографию (ТТГ), поскольку температура различных участков тела отражает уровень метаболизма подлежащих органов и тканей.

Не вызывает сомнения, что методы подтверждения СМ должны отвечать определенным требованиям. Они должны: а) быть осуществимы непосредственно у постели больного; б) не занимать много времени; в) быть безопасны и для обследуемого, и для потенциального реципиента донорских органов, а также выполняющего их медицинского персонала; г) быть как можно более чувствительны, специфичны и защищены от внешних факторов [51]. В российских условиях добавляется еще и требование экономичности и возможности производства диагностической аппаратуры в нашей стране [10]. Остановимся

лишь на методах, нашедших широкое применение.

ЭЭГ была первым методом, использованным для подтверждения диагноза СМ. Феномен биоэлектрического молчания мозга был однозначно расценен как признак гибели всех нейронов мозга. Выполнено множество исследований, посвященных выяснению чувствительности и специфичности метода. Наиболее значимым было Collaborative study, а общий обзорный анализ, проведенный в 1990 г. [21], показал, что и чувствительность, и специфичность метода находятся в пределах 90%. Такие относительно невысокие показатели объясняются низкой помехозащищенностью ЭЭГ, что особенно ярко проявляется в условиях ОИТ, где больной буквально «опутан» измеряющей аппаратурой. Определенную в проспективных исследованиях специфичность ЭЭГ снижает феномен ее угнетения в ответ на интоксикацию и гипотермию [44]. Несмотря на это, ЭЭГ остается одним из основных подтверждающих тестов, широко используемых во многих странах, в том числе и в России.

Таким образом, широкому применению ЭЭГ способствует большая распространенность как самих приборов для ее записи, так и специалистов, владеющих данным методом. Также надо отметить относительную стандартизированность методики. Но такие моменты, как низкая чувствительность к лекарственным интоксикациям и плохая помехозащищенность, вынуждают к дополнительному использованию более удобных и чувствительных методик.

Метод вызванных потенциалов (ВП) заключается в регистрации и математической обработке электрических ответов мозга в ответ на экзогенные (зрительные, слуховые, чувствительные) и эндогенные (ожидания, принятия решения и т.д.) стимулы. В качестве подтверждающих диагноз СМ используют соматосенсорные (ССВП), акустические стволовые (АСВП) и зрительные (ЗВП) ВП. Проведенные исследования по определению информативности выявили ее неоднозначность для каждого из видов ВП [3, 51].

Наиболее чувствителен и специфичен метод АСВП. На следующем месте стоят ССВП, а замыкают рейтинг ЗВП. [3, 52]. Ряд авторов для улучшения информативности предлагают применять комплекс, состоящий из АСВП, ССВП, ЗВП, используя для обозначения термин «мультимодальные вызванные потенциалы» (ММВП). Несмотря на то, что до настоящего времени не проведено больших многоцентровых

исследований по определению информативности ММВП, они включены в качестве подтверждающих тестов в законодательства многих европейских стран – Германии, Бельгии, Люксембурга, Португалии, Швейцарии и Югославии [30].

Также представляет определенный интерес метод гальванической вестибулярной стимуляции (ГВС), который заключается в двухстороннем раздражении области сосцевидного отростка постоянным током силой от 1 до 3 мА и длительностью до 30 с. Постоянный ток раздражает периферический отдел вестибулярного анализатора, вызывая нистагм, сходный по механизму развития с калорическим. Таким образом, метод ГВС может быть альтернативным проведению калорической пробы при травмах наружного слухового прохода [27].

В подразделе о патофизиологических механизмах, приводящих к СМ, было показано, что основным этапом танатогенеза является прекращение мозгового кровотока. Таким образом, показав инструментально его остановку в течение более 30 мин, можно с абсолютной уверенностью говорить о диагнозе СМ.

Одним из первых методов, предложенных для констатации остановки внутричерепного кровотока, была церебральная панангиография [17, 18, 34]. Признаком прекращения мозгового кровотока полагали наличие так называемого стоп-феномена – остановки контраста на уровне бифуркации и незаполнения основной артерии. Понятно, что по этическим и техническим соображениям осуществление премортальному больному кровяной, инвазивной, да и просто небезопасной процедуры мало реально. Более того, наличие высокой внутричерепной гипертензии у пациентов с комой III–IV ст. может создавать механическое препятствие для продвижения контраста. Это обстоятельство принуждает ангиолога вводить рентгеноконтрастное вещество под значительно большим, чем в обычных условиях, давлением. Так, если при плановой каротидной церебральной ангиографии (ЦА) 10 мл контраста вводят за 1,2 с, то при подозрении на СМ то же количество индикатора вливают за 0,4 с, т.е. под усиленным в 3 раза давлением. Если еще принять во внимание «спазмогенность» самого контраста при его контакте с интимой сосудов церебрального русла, становятся ясными возможные повреждающий эффект и в связи с этим значительные трудности в интерпретации ангиограмм – то ли это истинный «стоп-феномен» из-за прекращения внутричерепной перфузии, то ли функциональ-

ный спазм на уровне сифона или V3-сегмента. Поэтому для окончательной уверенности в безошибочной диагностике СМ предлагается повторение исследования через 40 мин, что в условиях даже лучших клиник мало реально, поскольку намного повышает опасность указанных осложнений. Кроме того, существенным минусом ЦА является то обстоятельство, что это, по сути, одномоментное исследование, когда в течение всего нескольких секунд ангиолог получает информацию о прохождении или остановке контраста во внутримозговых сосудах. В то же время известно, насколько различен и изменчив кровоток у умирающего больного. Следовательно, было бы крайне желательным дискретное наблюдение, а еще лучше – мониторинг интрацеребральной перфузии.

Описаны случаи ложноотрицательных результатов у трепанированных пациентов. Специальных мультицентровых стандартизированных исследований, точно показавших чувствительность и специфичность ЦА, не проведено до настоящего времени. Тем не менее в публикациях последних лет [10] И.Д. Стулин с соавт., сопоставив результаты ультразвуковых (УЗ) исследований с данными ЦА у 11 больных с клиническим диагнозом СМ, показали более высокую чувствительность и специфичность неинвазивных методов мониторинга церебральной перфузии в документации прекращения и возобновления внутричерепного кровотока.

Таким образом, ЦА, несмотря на высокую точность, не может считаться идеальным методом подтверждения СМ.

Тем не менее в ряде стран ЦА применяют с целью подтверждения СМ, хотя все большее число исследователей (из Испании, Аргентины и др.) полагают что УЗ-методы абсолютно альтернативны, безопасны и более надежны.

Методы радионуклидной диагностики, в частности сцинтиграфию с ^{99m}Tc -НМРАО или однофотонную эмиссионную компьютерную томографию с этим же изотопом, используют во многих странах в качестве теста, подтверждающего диагноз СМ. Непоступление изотопа с током крови в полость черепа, получившее название феномена «пустого черепа», практически полностью коррелирует со «стоп-феноменом», наблюдаемым при ЦА. Отдельно стоит отметить патогномоничный для СМ симптом «горячего носа» (Hot nose sign), который возникает из-за сброса крови из системы ВСА в наружные ветви, питающие лицевую часть черепа. Для проведения сцин-

тиграфии обычно используют мобильную гамма-камеру [20, 54], позволяющую осуществлять ее у постели больного.

К сожалению, в России даже в крупных медицинских учреждениях полностью отсутствуют необходимое оборудование для приготовления радиоактивных изотопов и мобильные гамма-камеры. Это в значительной мере останавливает научные и практические работы в данном направлении у нас в стране, в то время как в Европе и США сцинтиграфия давно включена в клинические рекомендации наряду с такими методами подтверждения остановки внутричерепного кровотока, как ЦА и ТКД [30].

В настоящее время по видам доплеровского УЗ-оборудования принято различать следующие исследования: а) УЗДГ – исследование поверхностных сосудов в продолженно-волновом режиме; б) ТКД; в) дуплексное сканирование.

Из существующих вариантов доплеровского обследования наиболее изучена ТКД. По данным многочисленных обзоров, чувствительность метода составляет от 91 до 99%, а специфичность – 100% [10, 24, 25, 42, 49]. Обычно используют портативный прибор, позволяющий осуществлять не только запись показателей мозгового кровотока, но и мониторное слежение за ним. Патогномоничными признаками прекращения внутричерепного кровотока, обнаруживаемыми при ТКД, являются: а) сочетание систолических пиков линейной скорости кровотока (не более 30 см/с) с диастолическим синусоидальным компонентом, систолические пики не более 20 см/с без диастолического компонента; б) ревербирующий кровоток (сочетание примерно равновеликих пиков выше и ниже изолинии, показывающих колебания небольшого количества крови в просвете сосуда вперед и назад без продвижения по кровеносному руслу); в) систолические пики менее 30 см/с, занимающие до 25% сердечного цикла, без диастолического компонента; г) отсутствие доплеровского сигнала лоцируемого сосуда [49].

В изолированном виде последний признак – полное отсутствие сигнала от внутричерепных сосудов при сканировании – не может рассматриваться как достоверный. Он может быть связан с возможным отсутствием височного окна при транстемпоральной локации или ошибкой оператора. При использовании современных приборов височное окно практически всегда доступно, в противном случае возможен переход на трансорбитальную инсонацию [10, 35].

Возможная ошибка оператора потенциально опасна для больного, которого подвергают обследованию на предмет диагностики СМ. Поэтому при отсутствии сигнала от лоцируемых внутричерепных сосудов принято обследовать внечерепные сегменты ВСА и позвоночных артерий [10, 25, 30, 49]. Для этих сосудов признаком остановки кровотока в полости черепа служит обнаружение феномена реверберации.

Для безошибочной клинико-инструментальной диагностики СМ в 1995 г. И.Д. Стулиным было предложено создание специальных «мобильных» подразделений, состоящих из врачей, которые являются специалистами как в области клинической, так и инструментальной неврологии [10, 50], что соотносится с предложениями зарубежных авторов, работающих в том же направлении [53].

В 1998 г. The task force group on cerebral death of the Neurosonology Research Group of the World Federation of Neurology (подгруппа Отдела нейросонологии по изучению смерти мозга Всемирной федерации неврологии) провела анализ исследований, посвященных использованию УЗДГ для диагностики СМ [25]. Итогом стал отчет, включающий в себя следующие обязательные требования для диагностики прекращения мозгового кровотока в случае СМ:

1. Подтверждение прекращения мозгового кровотока с помощью УЗДГ и ТКД должно производиться с двух сторон с интервалом минимум в 30 мин.
2. Наличие систолических пиков или реверберации хотя бы в одной из внутричерепных артерий.
3. Диагноз, установленный с помощью ТКД, должен быть подтвержден с помощью УЗДГ.
4. Отсутствие сигнала от внутричерепных сосудов может считаться признаком СМ при наличии характерных паттернов в экстракраниальных отделах ВСА и ПА.
5. Нельзя использовать ТКД и УЗДГ для достоверной диагностики СМ у пациентов с вентрикулярным дренажом и после обширной краниотомии.

Последнее требование связано с очень высокой чувствительностью УЗ-методов в диагностике наличия мозгового кровотока.

В ряде исследований говорится о возможной регистрации ложноотрицательных результатов при ТКД, т.е. обнаружении остаточного кровотока с диастолическим компонентом в полости черепа, в то время как клинически и электрофизиологически имеется четкая картина СМ [24, 31, 49, 53].

По данным разных авторов, ложноотрицательные результаты составляют 10–15% и в основном встречаются у больных с нарушением целостности костей черепа. Однако взгляд на этот феномен не однозначен. Многие авторы считают, что такая находка должна исключать диагноз СМ. Интересна работа, проведенная в Турции и опубликованная в 2004 г. [23]. На основании сравнения данных ТКД и клинических признаков авторы делают вывод: УЗ-исследование кровотока может как сократить, так и удлинить время до окончательной постановки диагноза СМ. Необходимо отметить, что ТКД-критерии СМ в данной работе несколько отличались от общепринятых.

Также представляет интерес работа, в которой авторы с помощью УЗДГ исследовали объемный мозговой кровоток и сравнивали полученные результаты с данными ЭЭГ и АГ [41]. Полученные результаты показали 100% чувствительность этого метода инструментального подтверждения СМ.

Таким образом, УЗДГ и ТКД являются практически идеальными методами диагностики прекращения внутричерепного кровотока. Это быстро осуществляемая, мобильная, безопасная, высокоточная и хорошо исследованная в плане чувствительности и специфичности методика. Во многих странах она включена в клинические рекомендации как подтверждающий метод диагностики прекращения мозгового кровотока [30].

Не потеряла своего значения и ЭхоЭС, предложенная в 1955 г. шведским нейрохирургом P.Q. Leksell, позволяющая судить о наличии внутричерепных объемных поражений и степени внутричерепной гипертензии.

Существенным моментом ЭхоЭС является регистрация эхопульсаций желудочковой системы, и в первую очередь речь здесь идет об основной отражающей структуре М-эха – III желудочка. Прекращение эхопульсаций у больных со СМ описано в 70-х гг. прошлого столетия P.Q. Leissner (1970), H. Arnold (1972), A.E. Walker (1974). При корреляционном анализе данного феномена с результатами ЭЭГ и ЦА было показано, что отсутствие церебральных эхопульсаций является признаком прекращения мозгового кровотока и может служить критерием СМ [32]. Сходные данные получены в работах, выполненных в СССР, причем авторы считают, что в случае постепенного снижения и прекращения пульсаций у больного, находящегося в состоянии углубляющейся комы (особенно в случае исчезновения сигнала от магистральных артерий головы), через 20–30 мин

их стойкого отсутствия можно с уверенностью говорить о прекращении мозгового кровотока.

Среди инструментальных методов подтверждения СМ особое место занимают методы изучения уровня мозгового метаболизма. Используют их крайне редко. В литературе имеются одна работа по проведению не прямой калориметрии [19] и одна – диффузионно-перфузионной магнитно-резонансной томографии у больных со СМ [37]. Сложность проведения, низкая точность калориметрии и трудности транспортировки пациентов, находящихся на ИВЛ, для выполнения диффузионно-, перфузионно-взвешенных магнитно-резонансных томографий, не позволяют широко исследовать и внедрить эти методы.

Из косвенных методов определения метаболизма интерес представляет ТТГ. Современные методы измерения излучения имеют точность порядка долей градуса, для этой цели используют электронную визуализирующую аппаратуру. В работах под руководством И.Д. Стулина [7] была показана практическая ценность тепловизионного мониторинга в диагностике СМ. Впервые были описаны прогрессирующее относительное падение температуры глазницы (менее 31°C) и феномен «обратного термального орбитального градиента», характеризующийся относительным «похолоданием» области глазницы, васкуляризируемой из бассейна ВСА, по сравнению с нижней частью лица, получающей кровь из бассейна НСА. Эти данные соотносятся с работами по исследованию УЗДГ, показавшими наличие шунтирования крови в систему НСА при остановке мозгового кровотока. Делаются попытки совмещать различные виды диагностических тестов. Наилучшие результаты в комплексной

интерпретации данных клинических и параклинических методов обследования получены в работах, проведенных под руководством И.Д. Стулина. Сочетанное использование как прямых, так и косвенных методов, подтверждающих СМ, позволило аргументировать этот диагноз во всех ситуациях. Опыт работы МНДБ позволяет минимизировать субъективные факторы как в клинической, так и в инструментальной диагностике [10].

Таким образом, из вышесказанного можно сделать вывод, что на настоящий момент имеется единодушное мнение о патофизиологической и клинической картине СМ. Также не вызывает сомнений необходимость обязательного инструментального подтверждения этого диагноза. Несмотря на высокую чувствительность и специфичность УЗ-методов – ТКД и УЗДГ, можно с уверенностью утверждать, что единственного полностью идеального параклинического метода для подтверждения СМ не разработано до сих пор. Также недостаточно данных о ранних признаках развития терминального повышения ВЧД. Целью предстоящих работ, вероятно, должны являться исследования безопасности проведения теста апноэтической оксигенации и уточнения его параметров; более точное определение чувствительности и специфичности ММВП; определение чувствительности и специфичности различных комплексов подтверждающих методов, особенно у пациентов с вторичным повреждением головного мозга. Для исключения разночтений в будущем необходима разработка унифицированного протокола диагностики СМ для всех стран мирового сообщества.

Литература

1. О трансплантации органов и (или) тканей человека: Закон Российской Федерации № 4180-1 от 22 декабря 1992 г. (ред. от 29.11.2007 г.). – URL: <http://www.newparlament.ru/docs/view/2139>
2. Об утверждении Инструкции по констатации смерти человека на основании диагноза смерти мозга: Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации № 460 от 20 декабря 2001 г. // Российская газета. – 2002. – № 18. – 30 января.
3. Гнездицкий, В.В. Вызванные потенциалы мозга в клинической практике / В.В. Гнездицкий. – М.: МЕДпресс-информ, 2003. – 264 с.
4. Гурвич, А.М. Электрическая активность умирающего и оживающего мозга / А.М. Гурвич. – Л.: Медицина, 1966. – 191 с.
5. Карлов, В.А. Сложное ультразвуковое сканирование, доплеросонография, телетермография, инфракрасная радиометрия при исследовании кровообращения по сонным артериям / В.А. Карлов, И.Д. Стулин, Ю.И. Богин // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова – 1981. – № 9. – С. 1307–1314.
6. Корниенко, В.Н. Функциональная церебральная ангиография / В.Н. Корниенко. – Л.: Медицина, 1981. – 216 с.
7. Мусин, Р.С. Возможности ультразвуковых и тепловизионных методов в диагностике острого периода инсульта: Автореф. дис. ... канд. мед. наук / Р.С. Мусин. – М., 1995.
8. Попова, Л.М. Нейрореаниматология / Л.М. Попова. – М.: Медицина, 1983. – 271 с.
9. Современная неинвазивная диагностика смерти мозга / И.Д. Стулин, А.О. Мнушкин, Р.С. Мусин [и др.] // Медицина критических состояний. – 2004. – № 4. – С. 3–13.
10. Диагностика смерти мозга / И.Д. Стулин, М.В. Синкин, Д.С. Солонский и др.; Под ред. И.Д. Стулина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 112 с.: ил. – (Б-ка врача-специалиста).
11. Стулин И.Д., Синкин М.В. Современная клинико-инструментальная диагностика смерти мозга // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2006. – № 1. – С. 58–64.
12. Стулин, И.Д. Неинвазивные методы исследования в диагностике смерти мозга / И.Д. Стулин, М.В. Тардов, И.А. Измайлов // Избранные вопросы неврологии и нейрохирургии: Тез. докл. республиканской школы-семинара, г. Ступино, 27–29 мая 1997. – С. 75–76.
13. Стулин И.Д., Мусин Р.С., Шибалев А.Л. и др. Современная комплексная неинвазивная диагностика смерти мозга // Нейродиагностика и высокие биомедицинские технологии. – 2005. – № 1. – С. 18–27.
14. Уолкер, А.Э. Смерть мозга / А.Э. Уолкер. – М.: Медицина, 1988. – 287 с.
15. A definition of irreversible coma: report of Ad Hoc Committee of the Harvard Medical School to Examine the Definition of Brain Death // JAMA. – 1968. – Vol. 205, N 6. – P. 337–340.
16. American Academy of Neurology Practice Parameters for Determining Brain Death in Adults (summary statement) // Neurology. – 1995. – Vol. 45, N 5. – P. 1012–1014.
17. An appraisal of the criteria of cerebral death, a summary statement of a collaborative study // JAMA. – 1977. – Vol. 237, N 10. – P. 982–986.
18. Bergquist, E. Angiography in cerebral death // E. Bergquist, K. Bergstorm // Acta Radiol. – 1972. – Vol. 12, N 3. – P. 283–288.
19. Bitzani M., Matamis D., Nalbandi V. et al. Resting energy expenditure in brain death // Intensive Care Med. – 1999. – Vol. 25, N 9. – P. 970–976.
20. Bonetti M.G., Ciritella P., Valle G. et al. ^{99m}Tc-PAO brain perfusion SPECT in brain death // Neuroradiology. – 1995. – Vol. 37, N 5. – P. 365–369.
21. Buchner, H. Reliability of electroencephalogram in the diagnosis of brain death // H. Buchner, V. Schuchardt // Eur. Neurol. – 1990. – Vol. 30, N 3. – P. 138–141.
22. Danzl, D.F. Accidental hypothermia / D.F. Danzl, R.S. Pozos // N. Engl. J. Med. – 1994. – Vol. 331, N 26. – P. 1756–1760.
23. Dosemeci L., Dora B., Yilmaz M. et al. Utility of transcranial Doppler ultrasonography for confirmatory diagnosis of brain death: two sides of the coin // Transplantation. – 2004. – Vol. 77, N 1. – P. 71–75.
24. Ducrocq X., Braun M., Debouverie M. et al. Brain death and transcranial Doppler: experience in 130 cases of brain dead patients // J. Neurol. Sci. – 1998. – Vol. 160, N 1. – P. 41–46.
25. Ducrocq X., Hassler W., Moritake K. et al. Consensus opinion on diagnosis of cerebral circulatory arrest using Doppler-sonography: Task Force Group on Cerebral Death of the Neurosonology Research Group of the World Federation of Neurology // J. Neurol. Sci. – 1998. – Vol. 159, N 2. – P. 145–150.
26. Dujardin K.S., McCully R.B., Wijdsicks E.F. et al. Myocardial dysfunction associated with brain death: clinical, echocardiographic, and pathologic features // J. Heart Lung Transplant. – 2001. – Vol. 20, N 3. – P. 350–357.
27. Fitzpatrick, R.C. Probing the human vestibular system with galvanic stimulation / R.C. Fitzpatrick, B.L. Day // J. Appl. Physiol. – 2004. – Vol. 96, N 6. – P. 2301–2316.
28. Goudreau, J.K. Complications during apnea testing in the determination of brain death: predisposing factors / J.K. Goudreau, E.F. Wijdsicks, S.F. Emery // Neurology. – 2000. – Vol. 55, N 7. – P. 1045–1048.
29. Gramm H.J., Mainhold H., Bickel U. et al. Acute endocrine failure after brain death? // Transplantation. – 1992. – Vol. 54, N 5. – P. 851–857.
30. Haupt, W.F. European brain death codes: comparison of national guidelines / W.F. Haupt, J. Rudolf // J. Neurol. – 1999. – Vol. 246, N 6. – P. 432–437.
31. Heckmann J.G., Lang C.J., Pfau M. et al. Electroencephalographic silence with preserved but reduced cortical brain perfusion // Eur. J. Emerg. Med. – 2003. – Vol. 10, N 3. – P. 241–243.
32. Jepsen, S. Echoencephalography: a method for recording the intracranial pressure / S. Jepsen // Acta Chir. Scand. – 1964. – Vol. 128, N. – P. 218–223.
33. Jeret, J.S. Risk of hypotension during apnea testing / J.S. Jeret, J.L. Benjamin // Arch. Neurol. – 1994. – Vol. 51, N 6. – P. 595–599.

34. Kricheff I.I., Punto R.S., George A.E. et al. Angiographic findings in brain death // *Ann. NY Acad. Sci.* – 1978. – Vol. 315, N. – P. 168–183.
35. Lampl Y., Gilad R., Eschel Y. et al. Diagnosing brain death using the transcranial Doppler with a transorbital approach // *Arch. Neurol.* – 2002. – Vol. 59, N 1. – P. 58–60.
36. Logigian, E.L. Terminal electrocardiographic changes in brain-dead patients / E.L. Logigian, A.H. Ropper // *Neurology.* – 1985. – Vol. 35, N 6. – P. 915–918.
37. Lovblad, K.O. Diffusion-Weighted Magnetic Resonance imaging in Brain Death / K.O. Lovblad, C. Bassetti // *Stroke.* – 2000. – Vol. 31, N 2. – P. 539–542.
38. Marmarou, A. Intracranial pressure monitoring: techniques and pitfalls / A. Marmarou, K. Tabaddor // *Head injury* / ed. P.R. Cooper. – 3rd ed. – Baltimore: Williams&Wilkins, 1993. – P. 247–274.
39. Marmarou, A. Intracranial pressure: physiology and pathophysiology / A. Marmarou, K. Tabaddor // *Head injury* / ed. P.R. Cooper. – 3rd ed. – Baltimore: Williams&Wilkins, 1993. – P. 203–224.
40. Mollaret, P. Le coma depasse (memoire preliminaire) / P. Mollaret, M. Goulon // *Rev. Neurol.* – 1959. – Vol. 101, N. – P. 3–15.
41. Payen D.M., Lamer C., Pilorget A. et al. Evaluation of pulsed Doppler common carotid blood flow as a noninvasive method for brain death diagnosis: a prospective study // *Anesthesiology.* – 1990. – Vol. 72, N 2. – P. 222–229.
42. Petty G.W., Mohr J.P., Pedley T.A. et al. The role of transcranial Doppler in confirming brain death: sensitivity, specificity and suggestions in performance and interpretation // *Neurology.* – 1990. – Vol. 40, N 2. – P. 300–303.
43. Power, B.M. The physiological changes associated with brain death – current concepts and implications for treatment of the brain dead organ donor / B.M. Power, P.V. Van Heern // *Anaest. Intensive Care.* – 1995. – Vol. 23, N 1. – P. 26–36.
44. Powner, D.J. Drug-associated isoelectric EEGs. A hazard in brain-death certification / D.J. Powner // *JAMA.* – 1976. – Vol. 236, N 10. – P. 1123.
45. Rohling R., Wagner W., Mhlberg J. et al. Apnea test: pitfalls and correct handling // *Transplant. Proc.* – 1986. – Vol. 18. – P. 388–390.
46. Saposnik G., Bueri J.A., Maurino J. et al. Spontaneous and reflex movement in brain death // *Neurology.* – 2000. – Vol. 54, N 1. – P. 221–223.
47. Saposnik, G. Pneumotorax and pneumoperitoneum during the apnea test / G. Saposnik, G. Rizzo, J.L. Deluca // *Arq. Neuropsiquiatr.* – 2000. – Vol. 58, N 3 B. – P. 905–908.
48. Shafer, J.A. Duration of apnea needed to confirm brain death / J.A. Shafer, J. Caronna // *Neurology.* – 1978. – Vol. 28, N 7. – P. 661–666.
49. Sloan M.A., Alexandrov A.V., Tegeler C.H. et al. Assessment: Transcranial Doppler ultrasonography: Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology // *Neurology.* – 2004. – Vol. 62, N 9. – P. 1468–1481.
50. Stulin I.D., Sinkin M.V., Shibalev A.L. et al. Diagnosis of brain death in Russia: Experience of mobile neurodiagnostic group // *Abstracts 8th Congress of the European Federation of Neurological Societies, Paris, France, 4–7 september, 2004.* – Paris, 2004.
51. Tourchaninoff M., Hatson P., Mahieu P., Guerit J.M. Brain death diagnosis in misleading conditions // *Q. J. Med.* – 1999. – Vol. 92, N 7. – P. 407–414.
52. Wijdicks, E.F. Determining brain death in adults / E.F. Wijdicks // *Neurology.* – 1995. – Vol. 45, N 5. – P. 1003–1011.
53. Wijdicks, E.F. Brain Death / E.F. Wijdicks. – Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 2001.
54. Yatim A., Mercatello A., Caronel B. et al. ^{99m}Tc-HMPAO cerebral scintigraphy in the diagnosis of brain death // *Transplant. Proc.* – 1991. – Vol. 23, N 5. – P. 2491.