

10-1-2018

## COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF THE EFFECTS OF HYPEROSMOLAR THERAPY IN PATIENTS WITH CRANIOCEREBRAL TRAUMA

V.E. Avakov

*Tashkent Medical Academy, Tashkent, 100104, Uzbekistan, rio-tma@mail.ru*

Follow this and additional works at: <https://uzjournals.edu.uz/tma>

---

### Recommended Citation

Avakov, V.E. (2018) "COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF THE EFFECTS OF HYPEROSMOLAR THERAPY IN PATIENTS WITH CRANIOCEREBRAL TRAUMA," *Central Asian Journal of Medicine*: Vol. 2018 : Iss. 3 , Article 1.  
Available at: <https://uzjournals.edu.uz/tma/vol2018/iss3/1>

This Article is brought to you for free and open access by 2030 Uzbekistan Research Online. It has been accepted for inclusion in Central Asian Journal of Medicine by an authorized editor of 2030 Uzbekistan Research Online. For more information, please contact [brownman91@mail.ru](mailto:brownman91@mail.ru).

УДК: 616.831-008.918:616.831-005.98:616.12-008.331:532.712:611-018.54

Title of the article in the Uzbek language:

**БОШ МИЯ ЖАРОҲАТИДА  
БЕМОРЛАРНИ ГИПЕРОСМОЛЯР  
ТЕРАПИЯ ТАЪСИРИНИ ҚИЁСИЙ  
ХУСУСИЯТЛАРИ**

Title of the article in Russian language:

**СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА  
ЭФФЕКТОВ ГИПЕРОСМОЛЯРНОЙ  
ТЕРАПИИ  
У ПАЦИЕНТОВ С ЧЕРЕПНО-  
МОЗГОВОЙ ТРАВМОЙ**

**COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF THE EFFECTS OF HYPEROSMOLAR  
THERAPY IN PATIENTS WITH CRANIOCEREBRAL TRAUMA**

**Avakov V.E., Ibragimov N.K., Murotov TM.N., Kenjaev L.T.**

Tashkent Medical Academy

**Maqola to'g'risida ma'lumot****Qabul qilindi: 2018 y, iyul****Chop etildi: 2018 y, sentyabr**

**Калит сўзлар:** бош ми  
шикастланиши, ми  
шиши, ми  
перфузияси босими, систолик қон  
босими, осмо-лярилик, плазма  
электролитлари.

**АННОТАЦИЯ**

**Мақсад:** БМЖ билан беморларни даволашда 15% маннитол эритмасини ва 3,5% NaCl эритмасини имко-нияти ва қиёсий самарадорлтигини ўрганиш. **Материал ва усуллар:** кома Глазго ўлчови бўйича хушини 4 дан 11 гача балл бош ми жароҳати бўлган 16 дан 68 ёш оралгидаги 30 та бемор текширилди. **Натижа:** ман-нитол эритмасини кўрсатилган миқдорда инфузиясидан сўнг бошланғич маълуматларга нисбатан 30 минутдан кейин 42,3%, 120 минутдан кейин 23,9% камайди, NaCl эритмаси бўлса 30 минутдан кейин 48,6%, 120 минутдан кейин 35,9% га. **Хулоса:** 3,5% NaCl эритмасини қўллаганда 15% маннитолга нисбатан анча аниқ ми перфузия босимини ошганлиги ва узоқроқ ми ички босимини пасайиши аниқланди.

**Информация о статье****Принят: июль 2018 г.****Опубликовано: сентябрь 2018 г.**

**Ключевые слова:** черепно-мозговая травма, отек мозга, церебральное перфузионное давление, систолическое артериальное давление, ос-молярность, электролиты плазмы.

**АННОТАЦИЯ**

**Цель:** изучение возможности и оценка сравнительной эффективности использования 15% рас-твора маннитола и гипертонического 3,5% раствора хлорида натрия в комплексе лечения больных с ЧМТ. **Материал и методы:** обследованы 30 пациентов в возрасте от 16 лет до 68 лет с различными черепно-мозговыми травмами и угнетением уровня сознания от 4 до 11 баллов по шкале комы Глазго. **Результаты:** инфузия маннитола в указанной дозировке приводила к снижению внутричерепного давления спустя 30 минут на 42,3%, а через 120 мин оно оставалось ниже исходного на 23,9%. Инфузия же 3,5% раствора NaCl уже к 30-й минуте приводила к снижению внутричерепного давления на 48,6%, а к концу 120-й минуты внутричерепное давление оставалось ниже исходных значений на 35,9%. **Выводы:** использование 3,5% NaCl приводит к более продолжительному

*достоверному увеличению церебрального перфузионного давления и пролонгированного снижения внутричерепного давления по сравнению с 15% раствором маннитола.*

**Article info****Adopted: January 2018****Published: July 2018****Key words:** TBI, brain edema, CPP, SBP, osmolarity, plasma electrolytes.**ABSTRACT**

**Objective:** to study the possibility and comparative efficacy of using 15% mannitol solution and hypertensive 3.5% sodium chloride solution in the complex of treatment for patients with TBI. **Material and Methods:** 30 patients aged 16 to 68 years with various craniocerebral injuries and depression of the level of consciousness from 4 to 11 on the Glasgow coma scale were examined. **Results:** the infusion of mannitol in this dosage resulted in a reduction in ICP after 30 minutes by 42.3%, and after 120 min it fell below the baseline data by 23.9%. Infusion of a 3.5% solution of NaCl already by the 30th minute resulted in a decrease in ICP by 48.6%, and by the end of 120 minutes ICP remained below the initial data by 35.9%. **Conclusions:** use of 3.5% NaCl leads to a longer lasting significant increase in CPP and a prolonged decrease in ICP with respect to the 15% mannitol solution.

В структуре травм наиболее тяжелой является черепно-мозговая травма (ЧМТ) [5]. Актуальность этой проблемы медицины не снижается на протяжении многих десятилетий. Во всех странах мира наблюдается увеличение частоты случаев ЧМТ [4]. Черепно-мозговая травма является основной причиной смерти и тяжелой инвалидности населения во всем мире, лечение и реабилитация пострадавших с ЧМТ ложится тяжким бременем на бюджеты разных стран [26].

Тактика интенсивной терапии отека головного мозга при черепно-мозговой травме всегда оставалась в центре внимания специалистов.

Отек мозга определяется как фатальное патологическое состояние, при котором объем мозга увеличивается в результате аномального накопления жидкости внутри церебральной паренхимы [3,32]. Это приводит к повышению внутричерепного давления (ВЧД) из-за закрытой жесткой черепной коробки [3,15]. Чем выраженнее отек мозга, тем тяжелее течение ЧМТ. Повышение ВЧД вызывает ряд неблагоприятных состояний в мозге, включая снижение церебрального кровотока и церебрального объема крови, уменьшение доставки  $O_2$ , повышение потребления  $O_2$ , гипоксию и смещение структур мозга с возможным вклиниванием их в большое затылочное отверстие. Все это приводит к необратимому ухудшению функции нейронов, их гибели. Тяжесть отека мозга коррелирует с увеличением ВЧД.

На поврежденных в результате травмы участках мозга наблюдается механическое разрушение части клеток. То же, но диффузно происходит при значительной гипоксии и артериальной гипотензии в пенумбре. При гибели части клеток («поврежденного пула нейронов») гиперосмолярное внутриклеточное содержимое с большой концентрацией ионов кальция, калия и биологически активных веществ попадает в межклеточное пространство и вызывает повреждение мембран и гибель соседних клеток; их внутриклеточное содержимое действует цитотоксично по принципу «порочного круга». В результате в очаге повреждения повышается осмотическое (в том числе онкотическое) давление, приводящее к накоплению жидкости в межклеточных пространствах – отеку мозга [15,21,23,27,28,30]. Нормальные параметры мозгового кровотока обеспечиваются при перфузионном давлении более 50 мм рт. ст. Критическая величина перфузионного давления составляет 40 мм рт. ст. При повышении внутричерепного давления происходит снижение церебрального перфузионного давления.

Концепция патогенеза отека головного мозга была представлена на модели прогрессирования его согласно фундаментальной концепции Монро – Келли [2] о взаимосвязи между компонентами ригидной черепной коробки (мозг, кровь, спинномозговая жидкость). Суть этой концепции заключается в том, что при всяком увеличении одного из компонентов системы пропорционально уменьшается объем другого, что обеспечивает постоянство ВЧД [1,2].

Гиперосмолярная терапия является основной стратегией медицинского лечения повышенного внутричерепного давления. Основным гиперосмолярным агентом в течение почти столетия был маннитол, который фактически остается золотым стандартом в лечении внутричерепной гипертензии [10,18]. Однако в последние 25 лет в качестве все более распространенной альтернативы маннитолу стал применяться гипертонический солевой раствор (ГСР) [1,19]. Исследования, проведенные в

последнее время, выявили относительное превосходство ГСР перед маннитолом [22,29,31], что оправдывает проведение новых крупномасштабных исследований, которые предпринимаются в этом направлении. Основная цель осмотерапии – перенос жидкости из внутриклеточного во внеклеточное пространство с использованием внутривенных гиперосмолярных агентов, что позволяет уменьшить отек мозга и улучшить церебральное перфузионное давление [16].

### **Цель исследования**

Изучение возможности использования и сравнительная оценка эффективности 15% раствора маннитола и гипертонического 3,5% раствора хлорида натрия в комплексе лечения больных с ЧМТ.

### **Материал и методы**

Под наблюдением находились 30 пациентов в возрасте от 16 лет до 68 лет с различными черепно-мозговыми травмами и угнетением уровня сознания от 4 до 11 баллов по шкале комы Глазго, в том числе 4-5 баллов – 3 (10%), 6-8 баллов – 17 (56,6%), 9-11 баллов – (33,3%). У всех больных был диагностирован ушиб головного мозга тяжелой степени. Мужчин было 21 (70%), женщин – 9 (30%). Всем больным проводили инвазивный мониторинг ВЧД путем люмбальных пункций с монотриемией. Люмбальную пункцию производили на уровне L2-L4.

Для снижения ВЧД, превышающего 20 мм рт. ст., у 15 пациентов использовали внутривенное введение 15% раствора маннитола из расчета 1,0 г/кг массы тела в течение 15 мин, у 15 применяли 3,5% раствора хлорида натрия из расчета 3,5 мл/кг в течение 15 мин. Длительность и кратность введения препаратов определялась показателями осмолярности плазмы, уровнем электролитов, концентрацией глюкозы, мочевины плазмы, а также динамикой внутричерепного давления.

Одним из фундаментальных параметров гемодинамики, обеспечивающих должный уровень тканевой перфузии, является величина церебрального перфузионного давления (ЦПД) которую определяли по

формуле: ЦПД мм рт. ст. = САД мм рт. ст. – ВЧД мм рт. ст. (САД – среднее артериальное давление).

САД определяли по формуле:  $САД = (АДС + 2АДД)/3$

Осмолярность плазмы определяли расчетным способом по формуле:

$Росм = 2x(Na+K) + (концентрация\ глюкозы\ сыворотки\ крови: 18) + (концентрация\ азота\ мочевины\ сыворотки\ крови : 2,8)$ .

Все больные получали стандартную, базисную и дифференцированную интенсивную терапию ЧМТ, принятую в нашей клинике, которая включала хирургическое вмешательство (при необходимости), краниocereбральную гипотермию, антибактериальную, антиоксидантную терапию, блокаторы натриевых и кальциевых каналов и NMDA-рецепторов, препараты, улучшающие реологические свойства крови, седативные средства. Инфузионную терапию осуществляли комбинацией коллоидных и кристаллоидных препаратов. Объем и структуру инфузии определяли на основании данных мониторинга системной гемодинамики. Энтеральное зондовое питание начинали с первых суток нахождения больного в отделении реанимации из расчета 20-25 ккал на кг массы тела в сутки. При необходимости добавляли парентеральное питание. Всем пациентам проводили искусственную вентиляцию легких аппаратом Wella и Drager с дыхательным объемом 8-10 мл на кг идеальной массы тела в режиме нормовентиляции, ПДКВ 2-10 см вод. ст. Головной конец кровати держали приподнятым на 30°.

До начала исследования и через 30 и 120 минут после введения растворов определяли ВЧД, САД, частоту сердечных сокращений (ЧСС), ЦПД, осмолярность и электролиты плазмы.

### **Результаты и обсуждение**

В таблице 1 представлены значения ВЧД, ЦПД и системной гемодинамики в ответ на внутривенное введение маннитола и ГСР.

Таблица 1

ВЧД, ЦПД и показатели гемодинамики у пациентов под влиянием 15% р-р маннитола (числитель) и 3,5% р-р NaCl (знаменатель)

Показатель	Этап исследования		
	исходно	через 30 мин	через 120 мин
ЧСС, в 1 мин	<u>76,0±4,5</u>	<u>80,2±3,7</u>	<u>82,7±4,5</u>
	74,6±2,7	78,0±3,4	75,9±3,1
АД ср, мм рт. ст.	<u>102,6±9,5</u>	<u>106,7±4,2</u>	<u>104,4±4,0</u>
	100,2±3,1	104,6±4,2	104,1±3,5
ВЧД, мм рт. ст.	<u>31,7±2,6</u>	<u>18,3±4,1*</u>	<u>24,1±3,9*</u>
	29,8±1,8	15,3±2,4*	19,1±2,7*
ЦПД, мм рт. ст.	<u>70,9±6,9</u>	<u>88,4±2,7*</u>	<u>80,3±2,3*</u>
	70,4±1,3	89,3±2,9*	85,8±2,1*

Примечание. \* –  $p < 0,05$  по сравнению с исходным значением.

Применение гипертонических препаратов для коррекции внутричерепной гипертензии является рутинной практикой. Результаты нашего исследования подтверждают значимое снижение ВЧД при использовании как 15% раствора маннитола, так и 3,5% раствора хлорида натрия. Инфузия маннитола в указанной дозировке приводила к снижению ВЧД спустя 30 минут на 42,3%, а через 120 мин оно оставалось ниже исходного на 23,9%. Инфузия же 3,5% раствора NaCl уже к 30-й минуте приводила к снижению ВЧД на 48,6%, а к концу 120 минут ВЧД оставалось ниже исходного на 35,9%. Приведенные данные свидетельствуют о более выраженном снижении ВЧД при внутривенной инфузии гипертонического (3,5%) раствора NaCl. И маннитол, и гипертонический раствор хлорида натрия приводили также к повышению церебрального перфузионного давления, надо полагать, за счет вolemического эффекта и снижения ВЧД. Снижение ВЧД после инфузии гипертонических растворов обратно пропорционально сказывалось на ЦПД. Так, ЦПД через 30 и 120 минут после инфузии маннитола возрастало соответственно на 19,7 и 11,7%, тогда как



инфузия 3,5% NaCl приводила к росту ЦПД на указанных этапах исследования на 21,2 и 17,9%, что свидетельствует об улучшении кровоснабжения мозга. Что касается показателей системной гемодинамики, то их изменения в ответ на введение гиперосмолярных растворов были недостоверными. Однако следует отметить, что расчетные дозы 15% маннитола приводили к более выраженной тахикардии, чем 3,5% раствор NaCl.

В таблице 2 представлены показатели осмолярности и электролитов плазмы в ответ на внутривенное введение гиперосмолярных растворов.

Таблица 2

Показатели электролитов и осмолярности плазмы под влиянием введения 15% р-р маннитола (числитель) и 3,5% р-р NaCl (знаменатель)

Показатель	Этап исследования		
	исходно	через 30 мин	через 120 мин
Осмол. пл., мосм/л	<u>296,1±4,0</u>	<u>315,0±5,4*</u>	<u>313,7±4,1*</u>
	304,0±3,9	314,4±4,2*	315,5±4,0*
Na <sup>+</sup> пл., ммоль/л	<u>151,4±3,1</u>	<u>149,6±2,8</u>	<u>144,0±3,2</u>
	149,7±2,1	155,7±3,3	153,1±3,8
K <sup>+</sup> пл., ммоль/л	<u>5,1±0,3</u>	<u>4,8±0,5</u>	<u>4,3±0,2</u>
	5,3±0,2	4,5±0,9	5,0±0,8

Примечание. То же, что и к табл. 1.

Приведенные в таблице данные свидетельствуют об умеренном повышении осмолярности плазмы в ответ на введение гиперосмолярных растворов. В меньшей степени это касается 3,5% раствора NaCl. Так, расчетные дозы маннитола через 30 и 120 минут после введения приводили к повышению осмолярности плазмы соответственно на 6,4 и 5,9%, 3,5% раствор хлорида натрия – на 3,4 и 3,8%.

Что касается концентрации Na плазмы, то после инфузии 15% маннитола в расчетных дозировках через 30 и 120 минут она умеренно



снижалась относительно исходных значений на 1,2 и 4,9%, а 3,5% раствор NaCl приводил к повышению концентрации Na соответственно на 4,0 и 2,2%. Концентрация K плазмы в ответ на введение гиперосмолярности растворов маннитола и 3,5% NaCl весьма умеренно снижалась практически в равной степени. Надо полагать, что это снижение связано с «феноменом разбавления плазмы» в ответ на вводимые растворы и их эффекта. Указанные изменения осмолярности электролитов плазмы были несущественными и, как правило, не требовали коррекции, что клинически сопровождалось положительной динамикой в общем неврологическом статусе.

В клинических же условиях данная разница имеет существенное значение, так как использование больших доз гиперосмолярных препаратов может приводить к возникновению нежелательных побочных эффектов. Так, повторные введения маннитола могут сопровождаться возникновением «феномена отдачи», а длительное использование гиперосмолярных препаратов приводит к повышению осмолярности плазмы и повышает риск развития почечной недостаточности [8,16].

К тому же необходимо учитывать и тот факт, что, как показал М.Е. Fink [9], маннит может постепенно накапливаться в ишемизированной церебральной ткани, что противодействует его терапевтическому эффекту при отеках головного мозга. Концентрация D-[1-3H (N)]-маннитола также постепенно увеличивалась и в соответствующей неишемизированной мозговой ткани полушария [9] А.М. Kaufmann, E.R. Cardoso [17] и J. Cho и соавт. [8] сообщили, что маннит постоянно накапливается в поврежденном полушарии головного мозга при его повторном использовании, приводя к повышению градиента осмотического давления внутри и снаружи гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), усугубляя отек мозга. Причина, по которой маннит накапливается в неишемической ткани головного мозга, может быть связана с повышением проницаемости ГЭБ в результате воздействия различных воспалительных медиаторов, вызванных ишемией, гипоксией и окислительным стрессом [6,11].

Исследование Hong-Ke Zeng [14] продемонстрировало, что введение ГСР не вызывало аномального накопления  $\text{Na}^+$  в ткани головного мозга. Причиной может быть то обстоятельство, что ГСР не усугубляют нарушения ГЭБ [11]. Мозг реагирует на длительную гиперосмотическую ситуацию путем увеличения количества внутриклеточных органических осмолитов. Это позволяет клетке поддерживать стабильный уровень гидратации даже при высоких внеклеточных осмотических концентрациях.

К тому же ГСР теоретически помогает стабилизировать нервные мембраны [7,20] и может действовать как противовоспалительное средство, уменьшающее объем мозговой крови через сокращение сосудов в *pia mater* [12,24]. ГСР стимулирует предсердный натрийуретический пептид [13,25].

### **Выводы**

1. Инфузии 15% раствора маннитола и 3,5% раствора хлорида натрия являются эффективным методом коррекции внутричерепной гипертензии у пациентов с ЧМТ.
2. Использование 3,5% NaCl приводит к более продолжительному достоверному увеличению ЦПД и пролонгированного снижения ВЧД, чем 15% раствор маннитола.

### *References:*

1. Gaytur E.I., Potapov A.A. i dr. Vliyanie arterial'noy gipotonii na techeniye i iskhody tyazheloy cherepno-mozgovoy travmy // Reanimatologiya na rubezhe XXI veka. – M., 2006. – 126 s.
2. Kachkov I.A., Potapov A.A. i dr. Regional'naya neyrotравmatologicheskaya sluzhba: Kriticheskiy analiz i sovremennyye podkhody k lecheniyu tyazheloy cherepno-mozgovoy travmy v ostrom periode. Ostryye sdavleniya golovnogogo mozga // Materialy gorodskogo seminar. – M., 2011. – T. 121. – S. 34-43.
3. Martynov V.A., Zhdanovich L.G. i dr. Otek-nabukhaniye golovnogogo mozga: taktika vedeniya bol'nykh // Infektsionnyye bolezni: novosti, mneniya, obucheniye. – 2018. – T. 7, №1. – S. 124-131.

4. Petrikov S.S., Solodov A.A. i dr. Vliyaniye L-lizina estsinata na vnutricherepnoye davleniye u postradavshikh s tyazheloy cherepno-mozgovoy travmoy, nakhodyashchikhsya v kriticheskom sostoyanii // Neotlozhnaya med. pomoshch'. – 2016. – №2. – S. 31-36.
5. Potapov A.A., Likhterman L.B. i dr. Sovremennyye podkhody k izucheniyu i lecheniyu cherepno-mozgovoy travmy // Klin. nevrol. – 2010. – T. 4, №1.
6. Abbott N.J. Inflammatory mediators and modulation of blood-brain barrier permeability // Cell. Mol. Neurobiol. – 2000. – Vol. 20. – P. 131-147.
7. Chen C.H., Toung T.J. et al. Effect of duration of osmotherapy on blood-brain barrier disruption and regional cerebral edema after experimental stroke // J Cereb. Blood Flow Metab. – 2006. – Vol. 26. – P. 951-958.
8. Cho J., Kim Y.H. et al. Accumulated mannitol and aggravated cerebral edema in a rat model of middle cerebral artery infarction // J. Korean Neurosurg. Soc. – 2007. – Vol. 42. – P. 337-341.
9. Fink M.E. Osmotherapy for intracranial hypertension: mannitol versus hypertonic saline // Continuum. – 2012. – Vol. 18, №3. – P. 640-654.
10. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury // J. Neurotrauma. – 2007. – Vol. 24 (Suppl 1). – P. S1-S106.
11. Hariri R.J. Cerebral edema // Neurosurg. Clin. North Amer. – 1994. – Vol. 5. – P. 687-706.
12. Hartl R., Ghajar J. et al. Hypertonic hyperoncotic saline reliably reduces ICP in severely head injured patients with intracranial hypertension // Acta Neurochir. Suppl. – 1997. – Vol. 70. – P. 126-129.
13. Hartl R., Medary M.B. et al. Hypertonic/hyperoncotic saline attenuates microcirculatory disturbances after traumatic brain injury // J. Trauma. – 1997. – Vol. 42. – P. 41-47.
14. Hong-Ke Zeng, Qiao-Sheng Wang et al. A comparative study on the efficacy of 10% hypertonic saline and equal volume of 20% mannitol in the

treatment of experimentally induced cerebral edema in adult rats // BMC Neurosci. – 2010. – Vol. 11. – P. 153.

15. Kahle K.T., Simard J.M. et al. Molecular mechanisms of ischemic cerebral edema: Role of electroneutral ion transport // Physiology (Bethesda). – 2009. – Vol. 24. – P. 257-265.

16. Kamel H., Navi B.B. et al. Hypertonic saline versus mannitol for the treatment of elevated intracranial pressure: a meta-analysis of randomized clinical trials // Crit. Care Med. – 2011. – Vol. 39. – P. 554-559

17. Kaufmann A.M., Cardoso E.R. Aggravation of vasogenic cerebral edema by multiple-dose mannitol // J. Neurosurg. – 1992. – Vol. 77. – P. 584-589.

18. Kerwin A.J., Schinco M.A. et al. The use of 23.4% hypertonic saline for the management of elevated intracranial pressure in patients with severe traumatic brain injury: a pilot study // J. Trauma. – 2009. – Vol. 67. – P. 277-282.

19. Marko N.F. Hypertonic saline, not mannitol, should be considered gold-standard medical therapy for intracranial hypertension // Marco Crit. Care. – 2012. – Vol. 16. – P. 113.

20. McManus M.L., Soriano S.G. Rebound swelling of astroglial cells exposed to hypertonic mannitol // Anesthesiology. – 1998. – Vol. 88, №6. – P. 1586-1591.

21. Michinaga Sh., Koyama Yu. Pathogenesis of brain edema and investigation into anti-edema drugs // Int. J. Mol. Sci. – 2015. – Vol. 16. – P. 9949-9975.

22. Mortazavi M.M., Romeo A.K. et al. Hypertonic saline for treating raised intracranial pressure: literature review with meta-analysis // J. Neurosurg. – 2012. – Vol. 116. – P. 210-221.

23. Nag S., Manias J.L. et al. Pathology and new players in the pathogenesis of brain edema // Acta Neuropathol. – 2009. – Vol. 118. – P. 197-217.

24. Nakayama S., Kramer G.C. et al. Infusion of very hypertonic saline to bled rats: membrane potentials and fluid shifts // J. Surg. Res. – 1985. – Vol. 38. – P. 180-186.

25. Piper B.J., Harrigan P.W. Hypertonic saline in paediatric traumatic brain injury: a review of nine years' experience with 23,4% hypertonic saline as standard hyperosmolar therapy // *Anaesth. Intens. Care.* – 2015. – Vol. 43. – P. 2.
26. Polderman K.H. Induced Hypothermia and fever control for prevention and treatment of neurological injuries // *Lancet.* – 2008. – Vol. 371. – P. 1955-1969.
27. Puri Sh.K., Bihar P. Cerebral Edema and its Management // *MJAFI.* – 2003. – Vol. 59. – P. 326-331.
28. Simard J.M., Kent T.A. et al. Brain edema in focal ischemia: Molecular pathophysiology and theoretical implications // *Lancet Neurol.* – 2007. – Vol. 6. – P. 258-268.
29. Stubbe H.D. Salt or sugar on the brain: does it matter except for taste? // *Crit. Care Med.* – 2011. – Vol. 39. – P. 601-602.
30. Thrane A.S., Thrane R.V. et al. Reassessing the role of astrocytes in brain edema // *Trends Neurosci.* – 2014. – Vol. 11. – P. 620-628.
31. Torre-Healy A., Marko N.F. et al. Hyperosmolar therapy for intracranial hypertension // *Neurocrit. Care.* – 2011. – Vol. 17.
32. Walker K.R., Tesco G. Molecular mechanisms of cognitive dysfunction following traumatic brain injury // *Front. Aging Neurosci.* – 2013. – Vol. 5. – P. 29.