

Клинико-патоморфологические параметры смерти мозга: от истоков концепции до ее применения при трансплантации органов

В. А. Туманский*^{A,D,E,F}, Л. М. Туманская^{B,C}

Запорожский государственный медицинский университет, Украина

A – концепция и дизайн исследования; B – сбор данных; C – анализ и интерпретация данных; D – написание статьи; E – редактирование статьи; F – окончательное утверждение статьи

Ключевые слова:

смерть мозга, кардио-респираторный центр, стандарты смерти мозга, патология, трансплантация органов.

Патология. 2020. Т. 17, № 1(48). С. 102-113

*E-mail:

v.tumanskiy@gmail.com

Критерии смерти мозга (СМ), параметры их клинико-патоморфологического определения и использования при заборе органов для трансплантации уточняют в разных странах до настоящего времени.

Цель работы – анализ формирования и клинико-патологоанатомическая характеристика смерти мозга.

В обзоре приведен ретроспективный анализ формирования и совершенствования медицинской концепции СМ: концепции смерти целостного мозга (включая ствол мозга) и смерти ствола мозга. На основании собственных данных описаны основные патоморфологические формы СМ (тотальный некроз головного мозга, субтотальный некроз ствола мозга и мозжечка), механизмы их развития и диагностические патологоанатомические параметры. Установлено, что главным критерием развития биологической смерти человека, определяющим необратимую остановку сердца и невозможность восстановления спонтанного дыхания, являются необратимые деструктивные изменения в ядрах моста и продолговатого мозга, составляющих кардио-респираторный центр, который регулирует частоту сердечных сокращений, тонус сосудов и артериальное давление, а также генерирует ритм и особенности дыхания. Освещены современные стандарты клинической диагностики СМ и их реальное применение в разных странах при трансплантации органов, а также предпосылки для возрождения концепции циркуляторной смерти в эру трансплантации органов.

Заключение. Применяемые 3 стандарта смерти человека имеют недостаточно изученные медицинские аспекты и нерешенные этические проблемы.

Ключові слова:

смерть мозку, кардіо-респіраторний центр, стандарти смерті мозку, патологія, трансплантація органів.

Патологія. 2020. Т. 17, № 1(48). С. 102-113

Клініко-патоморфологічні параметри смерті мозку: від джерел концепції до її застосування під час трансплантації органів

В. О. Туманський, Л. М. Туманська

Критерії смерті мозку (СМ), параметри їх клініко-патоморфологічного визначення та використання при взятті органів для трансплантації уточнюють у різних країнах донині.

Мета роботи – аналіз формування та клініко-патологоанатомічна характеристика смерті мозку.

В огляді наведено ретроспективний аналіз формування та вдосконалення медичної концепції СМ: концепції смерті цілісного мозку (включаючи стовбур мозку) і смерті стовбура мозку. На підставі власних даних описали основні патоморфологічні форми СМ (тотальний некроз головного мозку, субтотальний некроз стовбура мозку та мозочка), механізми їхнього розвитку та діагностичні патологоанатомічні параметри. Встановили: головним критерієм розвитку біологічної смерті людини, що визначає незворотну зупинку серця та неможливість відновлення спонтанного дихання, є незворотні деструктивні зміни в ядрах моста й довгастого мозку, які утворюють кардіо-респіраторний центр, що регулює частоту серцевих скорочень, тонус судин та артеріальний тиск, а також генерує ритм, особливості дихання. Наведені сучасні стандарти клінічної діагностики СМ і їх реальне застосування в різних країнах під час трансплантації органів, а також передумови для відродження концепції циркуляторної смерті в еру трансплантації органів.

Заключення. Три стандарти смерті людини, що застосовуються, мають недостатньо вивчені медичні аспекти й невирішені етичні проблеми.

Key words:

brain death, cardio-respiratory center, standards for brain death, pathology, organ transplantation.

Pathologia 2020; 17 (1), 102-113

Clinical and pathomorphological parameters of brain death: from the origins of the concept to its use in organ transplantation

V. O. Tumanskiy, L. M. Tumanska

The criteria for brain death (BD), the parameters of their clinical and pathomorphological determination and use in organ harvesting for transplantation are being clarified in different countries to date.

Aim: analysis of the formation and clinical and pathological characteristics of brain death.

The review provides retrospective analysis of the formation and improvement of the medical concept of BD: the concepts of "death of the whole brain" (including the brain stem) and "death of the brain stem". Based on our own data, the main pathomorphological forms of BD are described (total necrosis of the brain, subtotal necrosis of the brain stem and cerebellum), their development mechanisms, and diagnostic pathological parameters. It has been established that the main criterion for

the development of human biological death, which determines irreversible cardiac arrest and the impossibility of restoring spontaneous respiration, are irreversible destructive changes in the nuclei of the pons and medulla oblongata, which make up the cardio-respiratory center that regulates heart rate, vascular tone and blood pressure, and generating rhythm and breathing patterns. The modern standards of clinical diagnosis of BD and their real application in different countries during organ transplantation, as well as the prerequisites for the revival of the concept of "circulatory death" in the era of organ transplantation are highlighted.

Conclusions. The applied three standards of human death have insufficiently studied medical aspects and unresolved ethical problems.

Остановка сердца и дыхания во все исторические времена были признаками наступления смерти человека. Эти представления изменились в середине XIX столетия после успешного применения новых способов инструментальной интенсивной терапии: в 1947 г. К. Бек с сотрудниками выполнили первую успешную дефибрилляцию при внезапной остановке сердца, а в 1954 г. Р. Шваб с сотрудниками смогли сохранить работу сердца искусственной вентиляцией легких (ИВЛ) пациентам с массивными повреждениями головного мозга (ГМ) (M. A. De Georgia [1]). С 1955 г. появились публикации о пациентах с обширными разрушениями ГМ, которые после остановки дыхания длительно находились на ИВЛ в глубокой коме, при отсутствии вызываемых рефлексом и электрической активности ГМ при электроэнцефалографии (ЭЭГ). Такие тяжелые изменения ЦНС в то время получили название «запредельная кома» (*le coma dépassé*, «необратимая кома» (*irreversible coma*) [2], «деанимация» (*deanimation*) [3], «респираторный мозг» (*respirator brain*) [4]. Эти первые наблюдения ассоциировали связь необратимых изменений ГМ с ИВЛ и реанимацией, дали толчок развитию в Европе в 1952–1965 гг. концепции смерти мозга (СМ) [5]. Термин «синдром смерти мозга» (*brain death syndrome*) появился в 1960 г. [6], а в 1963 г. Р. Шваб и соотр. [7] предложили триаду клинических критериев для определения СМ: отсутствие сознания, расширенные зрачки с отсутствием вызываемых рефлексом, изоэлектрическая ЭЭГ и отсутствие спонтанного дыхания. Ключевыми этическими проблемами того времени была разработка правил для прекращения ИВЛ и интенсивной терапии (ИТ) у безнадежных больных, а также определение момента наступления смерти. На вопрос анестезиолога из Инсбрука В. Найд [8] «Что позволяет прекратить принудительную вентиляцию в заведомо безнадежных случаях?» папа Пий XII в своей речи в Риме (1957 г.) ответил [9]: «Да, допускается остановить принудительную вентиляцию, если душа пациента уже покинула тело. Определение смерти остается на ответственности врачей (не церкви)».

Успешное развитие технологий сердечно-легочной реанимации (СЛР) привело к внедрению в практическую медицину определений, ранее не применявшихся в юриспруденции: клиническая смерть (КС), постреанимационный период, биологическая смерть. Клиническая смерть – период от момента остановки сердца и дыхания до последующего восстановления сердечной деятельности путем СЛР. Признаки КС: отсутствие сердцебиения и спонтанного дыхания, утрата сознания. Постреанимационный период – период от момента возобновления сердечной деятельности путем СЛР до выздоровления кома-

тозного больного или до момента наступления его биологической смерти – необратимого прекращения кровообращения и спонтанного дыхания. Дальнейшее развитие получили признаки биологической смерти. Проводимый нами анализ танатогеनेза показал, что из 154 пациентов, проживших от 15 минут до 63 суток после СЛР, 72 % больных перенесли КС смерть однократно, 15 % – дважды, 13 % больных перенесли КС от 3 до 6 раз. Для этой категории больных предлагаем уточнение: биологическую смерть реанимированного больного, поддерживаемого в коматозном состоянии ИВЛ и жизнеобеспечивающей ИТ, фиксируют после последней остановки сердца с неэффективной 30-минутной СЛР (30-минутная СЛР рекомендована в 2010 г. Американской кардиологической ассоциацией и Европейским советом по реанимации). Ранние признаки биологической смерти реанимированного больного, находившегося в коме на ИВЛ: необратимая остановка сердца, кровообращения и спонтанного дыхания, полная арефлексия с утратой рефлексов ствола ГМ и спинного мозга (СпМ), нарастающая мышечная атония и гипотермия. Поздними признаками биологической смерти человека являются так называемые трупные изменения: охлаждение трупа, трупное окоченение, перераспределение крови и трупные пятна, высыхание конъюнктивы глаз и слизистых оболочек, аутолитическое разложение и вторичные гнилостные изменения тканей трупа.

Наиболее распространенные критерии смерти человека – «смерть мозга» и «циркуляторная смерть» от остановки кровообращения, оба закреплены в Законе об унифицированном определении смерти, принятом в США еще в 1981 г. В этом Законе стандартизованы критерии СМ и «циркуляторной» смерти: «Человек, который перенес необратимое прекращение функций кровообращения и дыхания или необратимое прекращение всех функций мозга, включая ствол мозга, мертв» [10]. С конца XIX века преимущественное развитие получила концепция «смерти мозга» (прежде всего для определения критериев наступления смерти безнадежных пациентов с необратимыми поражениями ГМ для прекращения их безуспешной ИТ, во вторую очередь – для возможности забора у них органов для трансплантации). С начала XX столетия начала интенсивно развиваться концепция «циркуляторной смерти» – для развития донорства органов для трансплантации.

В 1975–2005 гг. развернулась медико-философская дискуссия об основных концепциях и стандартах СМ, подробно освещенная С. Machado [11]. Каждая концепция обосновывает различные стандарты тестирования, применяемые сегодня в клинической диагностике СМ как смерти человека.

Стандарт смерти всего (целостного) мозга предполагает, что необратимое прекращение функций всех внутричерепных мозговых структур ведет к прекращению функционирования организма в целом. Для определения смерти целостного мозга необходимо клиническое тестирование отсутствия рефлексов ствола мозга и тест на апноэ, а также подтверждение отсутствия функций большого мозга хотя бы одним или тремя вспомогательными инструментальными методами. *Стандарт смерти ствола мозга* предполагает, что смерть человека определяет необратимая утрата функций ствола мозга, неизбежно приводящая к асистолии. Для установления того, что человек мертв, необходимо неврологическое тестирование отсутствия рефлексов ствола мозга и тест на апноэ. В концепции смерти высшего мозга смерть человека ассоциируется с необратимой утратой сознания, восприятия, чувствительности, познания, способности к социальному взаимодействию. В этой концепции, не получившей клинического применения, анатомическим субстратом смерти человека является необратимое прекращение функционирования неокортекса.

Современная концепция СМ, принятая в большинстве стран, основана на Законе США о единообразном определении смерти 1981 г., а также на критериях Американской академии неврологов (1995–2019) [12]. В соответствии с действующими сегодня руководствами [13, 14], СМ у взрослых, младенцев и детей наступает при необратимой утрате всех функций целостного мозга, включая ствол мозга: клинически диагностируют полную утрату сознания (кома), рефлексов ствола мозга и независимой способности к дыханию (апноэ); отсутствуют также какие-либо факторы их возможной обратимости. При этом признают, что у пациентов с необратимым повреждением полушарий и ствола ГМ может сохраняться нейроэндокринная функция вследствие особой анатомии сосудов гипоталамуса и гипофиза, обеспечивающей их кровообращение при высокой внутричерепной гипертензии (ВЧГ) и последующей ишемии мозга. Параллельно с этим, с 1976 г. в Великобритании (позже – в некоторых других странах) принята концепция «смерти ствола мозга».

Клиническая диагностика СМ предусматривает предварительные условия, клинико-неврологические тесты СМ и вспомогательные (confirmatory) тесты, подтверждающие специальными инструментальными методами необратимость СМ. Предварительные условия для определения СМ требуют:

1) установление причины необратимого поражения мозга у пациента в коматозном состоянии (обширная открытая черепно-мозговая травма, массивное внутричерепное кровоизлияние, обширный инфаркт или опухоль мозга, острая гидроцефалия, подтвержденные методами нейровизуализации; осложнение оперативного вмешательства или вторичное повреждение мозга из-за аноксии/гипоксии, отравления);

2) исключение причин потенциальной обратимости комы (исключение переохлаждения (внутренняя температура тела $<32\text{ }^{\circ}\text{C}$), тяжелого кислотно-основного дисбаланса, гиповолемии и артериальной гипотензии; метаболического или электролитного дисбаланса (гипонатриемии $<110\text{ ммоль/л}$ или гиперна-

триемии $>160\text{ ммоль/л}$, гиперкальциемии $>3\text{ ммоль/л}$, гипогликемии $<4\text{ ммоль/л}$ или гипергликемии $>17\text{ ммоль/л}$, гиперосмоляльности $>350\text{ мосм/л}$); передозировки седативными или наркотическими препаратами, миорелаксантами.

Клинико-неврологические тесты СМ определяют полное и устойчивое отсутствие сознания (кома III ст., 3б по шкале Глазго); отсутствие спонтанного дыхания; атония всех мышц; отсутствие стволовых рефлексов: в течение 4 часов фиксированы расширенные зрачки (4–6 мм в диаметре) без реакции зрачков на свет (II и III мозговые нервы), отсутствие роговичного рефлекса (V и VII мозговые нервы), нет челюстного рефлекса (IX мозговой нерв), отсутствие реакция лицевой мускулатуры при глубоком давлении на ногтевое ложе, надглазничный гребень или на височно-нижнечелюстной сустав (афферентный V и VII мозговые нервы), отсутствие окулоцефального рефлекса на быстрый поворот головы (движение глаз куклы – VIII, III и VI мозговые нервы), отсутствие окуло-вестибулярного (калорического) рефлекса на закапывание холодного физиологического раствора ($0\text{--}5\text{ }^{\circ}\text{C}$) в каждый ушной канал (VIII и III мозговые нервы), отсутствие глоточного (рвотного) рефлекса (IX мозговой нерв) и гортанного (кашлевого) рефлекса (X мозговой нерв). Обязателен тест на апноэ – пациенту предварительно проводят 10–15-минутную преоксигенацию (ИВЛ 100 % кислородом); при $\text{PaCO}_2\text{ }35\text{--}45\text{ мм Hg}$ и $\text{PaO}_2\text{ }>200\text{ мм Hg}$ аппарат ИВЛ отсоединяют и через интубационную трубку вдувают увлажненный кислород с объемной скоростью 6,0 л/мин. Тест положительный, если через 8–10 мин после отсоединения аппарата ИВЛ (при $\text{PaCO}_2\text{ }>60\text{ мм рт. ст.}$) у пациента нет дыхательных движений.

Вспомогательные тесты, подтверждающие необратимость СМ, практически подтверждают отсутствие крово- и ликворобращения в полости черепа и отсутствие взаимосвязанной биоэлектрической активности структур большого мозга и ствола ГМ. Первая группа тестов определяет прекращение внутричерепного кровотока и ликворотока: это селективная церебральная панангиография (отсутствие внутричерепного заполнения сосудов на уровне раздвоения сонной артерии и позвоночной артерии), компьютерная томография ГМ, магнитно-резонансная ангиография, транскраниальная доплерография и радионуклидная сцинтиграфия с использованием меченого технеция (для исследования гемоперфузии ГМ). Вторая группа тестов включает ЭЭГ (СМ документирует изоэлектрическая запись от 18 до 20 каналов в течение 30 мин) и отсутствие соматосенсорных, акустических стволовых, зрительных вызванных потенциалов или их комбинации, получившей название «мультимодальные вызванные потенциалы».

Спинальные спонтанные и рефлексорные движения регистрируют у 22–60 % пациентов со СМ через 6–12–24–72 часа после реанимации. Они впервые были описаны Е. О. Jorgensen в 1973 г., в 2005 г. получили название «рефлексы и автоматизмы, ассоциированные со СМ» [15]. Эти движения обусловлены сохранностью функций СпМ, отделенного от погибшего ствола и полушарий ГМ; они провоцируются эпизодами гипоксии, гиперкапнии, раздражением

нижних шейных сегментов СпМ. К ним относятся спастическая контрактура мышц шеи, сгибание в тазобедренном и в локтевом суставе при повороте головы, спонтанный поворот головы в сторону, миокимия лица, одностороннее разгибание – пронация верхней конечности, подергивание пальцев верхней конечности, сгибание пальцев и всей нижней конечности, появление брюшных, коленных и ахилловых рефлексов, асимметричный опистотоус тела [16,17]. Наиболее негативное психоэмоциональное впечатление на медперсонал оказывает поза Лазаря (Lazarus sign) – внезапное сгибание туловища на 40–60° в пояснице, имитирующее попытку сесть лежащего без сознания пациента [17].

Кондиционирование органов потенциального донора. После СМ на органы потенциального донора негативное влияние оказывают системные гемодинамические, гормональные и электролитные нарушения [18]. Ишемия мозга вызывает вегетативный шторм с тахикардией, артериальной гипертензией и периферической вазоконстрикцией. Часто развивается сердечно-сосудистая нестабильность и аритмия. Гипоталамическая дисфункция приводит к утрате терморегуляции и функциональному гипотиреозу, а ишемия гипофиза приводит к потере жидкости и электролитным нарушениям. Гипертензивную фазу сменяет поздняя гипотензия вследствие потери симпатической импульсации, истощения катехоламинов, дисфункции миокарда и снижения сердечного выброса, гиповолемии, периферической вазодилатации и электролитных нарушений. Возникают также многофакторные повреждения легких и почек. Учитывая эти обстоятельства, при наличии согласия на донорство после объявления СМ у потенциального донора до наступления его биологической смерти начинается кондиционирование органов в теле донора, названное субоптимальным донорским лечением [19]. Изменяют ИТ потенциального донора [18]: на фоне усиления мониторинга основных жизненно важных параметров у пациента начинают целевое управление температурой тела, ИВЛ переводят из режима гипервентиляции в нормовентиляцию, прекращают введение ноотропных и седативных препаратов, наркотиков, нейролептиков, миорелаксантов, салуретиков, манитола; для поддержания нормоволемии корректируют инфузионную терапию. При этом у врачей ИТ возникают морально-этические противоречия, обусловленные необходимостью усиления динамического мониторинга гемо- и ликвороциркуляции в ГМ и изменением ИТ «уходящего» пациента ради его подготовки к санкционированному забору органов для трансплантации. После «лечения» органов донора специализированные бригады хирургов проводят трансплантацию органов и их сохранение для трансплантации реципиентам.

Особенности посмертной диагностики СМ. Роль патологоанатома/судебно-медицинского эксперта заключается в том, чтобы подтвердить/снять диагноз СМ у умершего донора органов при раннем вскрытии с микроскопическим исследованием коры и ствола ГМ, поврежденных и дислоцированных отделов мозга, верхнешейных сегментов СпМ, а также гипофиза.

Нами ранее [20–23] частично опубликованы результаты расширенных клинических и патоморфологических исследований ЦНС 53 больных 16–44 лет, из которых 22 были реанимированы после 3–20-минутной однократной КС или 3–6-кратной КС, суммарной длительностью 15–30 минут; 15 были оживлены после апноэ; эти больные прожили в коме на ИВЛ и жизнеобеспечивающей ИТ от 2 до 63 суток до биологической смерти. Учитывая данные ежедневного неврологического и клинко-биохимического мониторинга реанимированных больных (углубление комы по шкале Глазго, снижение артерио-венозной разницы по кислороду в наружной сонной артерии/ярменной вене, стойко высокую ВЧГ, отсутствие кровотока в полости черепа по данным церебральной ангиографии и компьютерной томографии, наличие ЭЭГ изоэлектрического типа, отсутствие рефлексов ствола мозга), а также результаты ранних патологоанатомических вскрытий с расширенным патогистологическим исследованием 15 отделов ГМ и СпМ (кора теменной и затылочной доли больших полушарий, подкорковые ганглии, эпиталамус, гипоталамус, гипофиз, перивентрикулярные отделы III, IV и боковых желудочков, сосудистые сплетения, мост, ростральный и каудальный отделы продолговатого мозга, мозжечок, верхне-шейные отделы СпМ) выделены [20–23] две патологоанатомические формы СМ: тотальный некроз ГМ (37 умерших в возрасте 16–44 года) и субтотальный некроз ствола мозга и мозжечка (16 умерших в возрасте 16–35 лет), имеющие клинко-морфологические различия.

Тотальный некроз ГМ (рис. 1а) развивается при прогрессирующей ВЧГ в связи с быстрым набуханием и увеличением объема ГМ, обуславливающим его глобальную ишемию. В 59 % наблюдений ВЧГ манифестировала после остановки сердца и дыхания (при эмболическом ишемическом инфаркте ГМ, остром гнойном менингите, массивном кровоизлиянии в полушарие ГМ). В 41 % наблюдений ВЧГ развивалась скрыто и клинически проявилась внезапным апноэ центрального генеза при работающем сердце (при эклампсии, воздушной и амниотической церебральной эмболии, карциноматозе оболочек ГМ, субарахноидальном кровоизлиянии вследствие разрыва аневризмы церебральной артерии или артерио-венозной мальформации). В условиях ИВЛ и жизнеобеспечивающей ИТ у больных быстро прогрессировало набухание и увеличение объема ГМ с прекращением кровотока во всех интракраниальных магистральных артериях.

Морфологические изменения при тотальном некрозе ГМ имеют такую динамику. К концу 2 суток ГМ малокровен, увеличен в объеме из-за набухания, субарахноидальный ликвор отсутствует, продолговатый мозг и нижние миндалины Мзч смещены в шейно-дуральную воронку. При микроскопии во всех отделах ГМ, ствола и Мзч обнаруживают спавшиеся микрососуды с расширенными периваскулярными пространствами, ишемический некроз глиоцитов, а также некроз и цитоллизис нейронов без реактивного глиального сателлитоза. У умерших через 3–4 суток при вскрытии обнаруживают колликативный некроз

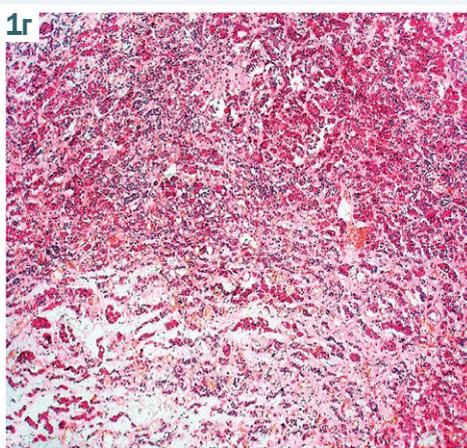
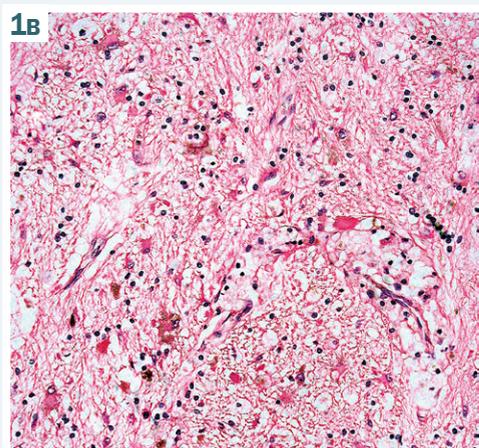
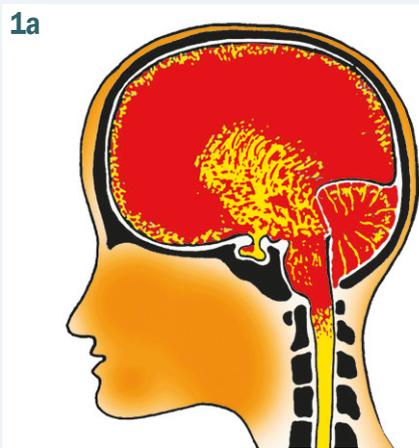


Рис. 1. Тотальный некроз головного мозга.

1а: схема тотального некроза ГМ,

1б: ареактивный некроз сохранившегося фрагмента коры больших полушарий через 5 суток после КС;

1в: зона демаркации в 4-м шейном сегменте спинного мозга через 5 суток после КС;

1г: зона демаркации при некрозе части аденогипофиза через 5 суток после КС.

Окраска: **1б, в, г** – гематоксилином и эозином.

Ув.: **1б** ×120; **1в** ×400; **1г** ×200.

ГМ, а через 5–8 суток – аутолитический распад ГМ с частичной анатомической сохранностью некротизированных крупных сосудов, мозговых оболочек и прилежащих небольших участков коры больших полушарий, а также небольших фрагментов межзубчатого мозга, моста и продолговатого мозга. При микроскопии в частично сохранившихся участках мозга обнаруживаются тени аутолизированных нейронов, глиоцитов и сосудов (*рис. 1б*), распад миелиновых волокон. Обширные разрушения ГМ у больных, длительно находившихся в коме на ИВЛ после черепно-мозговой травмы или инсульта, описаны в публикациях P. Mollaret, M. Goulon (1959) [2], R. D. Adams, M. Jéquier (1969) [6], W. Kramer (1963) [3], H. Schneider, W. Masshoff, G. A. Neuhaus (1969) [24], H. Schneider (1970) [25], И. Г. Людковской, Л. М. Поповой (1978) [26], А. Е. Walker (1978) [27], J. L. Bernet (1992) [28], J. M. Maith (2009) [29].

Наличие у пациентов при тотальном некрозе ГМ внутричерепной глобальной церебральной ишемии подтверждает демаркация мертвой нервной ткани от живой в зонах с сохранным кровообращением, которую обнаруживают у умерших в шейных сегментах СпМ, в гипофизе, в оптических нервах и стволах черепных нервов.

Тотальный некроз ГМ сопровождается некрозом 1–2 шейных сегментов СпМ вследствие прекращения их кровоснабжения из передней и задней спинальных артерий, которые локализованы в полости черепа

и сдавливаются ущемленными миндалинами Мзч. На уровне 3–5 шейных сегментов СпМ, которые снабжаются кровью из внечерепных радикулярных артерий – ветвей подключичных артерий, а также из сегментарных артерий аорты, кровообращение сохраняется. На этом уровне формируется зона демаркации с наличием в ней на 5–6 сутки активированных микроглиоцитов и «тучных» астроцитов, нагруженных гемосидерином, а также капилляров с признаками неоангиогенеза: почками роста и сосудистыми «отпрысками» (*рис. 1в*). Наиболее вероятно, что высвобождающиеся из некротизированных клеток производные арахидоновой кислоты (простагландины, лейкотриены) обуславливают появление в зоне демаркации мелких кровоизлияний и привлекаемых макрофагов, фагоцитирующих микроглиоцитов и астроцитов [29]. Наличие демаркационных изменений в шейных сегментах СпМ также обнаруживали G. Schneider, F. Matakas (1971) [30], R. Schröder (1983) [31], C. Machado et al. (1993) [32], C. Machado, J. Korein (2008) [33], J. M. Maith (2009) [29].

Обычно также развивается некроз верхних 2/3 или половины передней доли гипофиза (*рис. 1а*) вследствие прекращения его кровоснабжения из верхних гипофизарных артерий (исходящих из внутричерепных сегментов внутренних сонных артерий, а также из трабекулярных артерий, исходящих из задней соединительной артерии Вилизиевого круга),

которые опускаются к гипофизу вдоль его ножки и ущемляются при увеличении объема мозга в узком отверстии фиброзной диафрагмы турецкого седла. Нижняя часть аденогипофиза и нейрогипофиз менее доступны ВЧГ, поскольку они снабжаются кровью из сосудов, исходящих из пещеристых сегментов внутренних сонных артерий, которые «спрятаны» в костном сифоне сонных борозд клиновидных костей. Микроскопические изменения в демаркационной зоне аденогипофиза эволюционируют от полнокровия сосудов с миграцией нейтрофилов через моноцитарно-макрофагальную инфильтрацию до активации на 5–8 сутки фибробластов и начала рубцевания некроза. Некроз и демаркационные зоны в гипофизе описаны H. Schneider et al. (1969) [7], W. F. McCormick, N. S. Halmi (1970) [34], И. Г. Людковской, Л. М. Поповой (1978) [26], N. Ujihira et al. (1993) [35], E. F. Wijdicks, E. A. Pfeifer (2008) [36], J. M. Maith (2009) [29].

Своеобразные зоны демаркации появляются в стволах экстракраниальных отделов зрительных нервов и ствольных черепных нервов на границе их выхода из соответствующих отверстий черепа. Внутричерепные отделы зрительных нервов снабжаются кровью из задних цилиарных артерий, исходящих из передней мозговой артерии, кровотока в которой прекращается при высокой ВЧГ, в то время как экстракраниальные отделы зрительных нервов продолжают снабжаться кровью через пиальную сосудистую сеть, сформированную из ветвей центральной артерии сетчатки и глазной артерии. В зоне демаркации в экстракраниальных отделах зрительных и черепных нервов в первые 3 суток обнаруживают кровоизлияния и набухание миелиновых оболочек нервных стволов, на 5–8 сутки – распад миелиновых оболочек, после чего в дальнейшем остаются нервные волокна, лишённые миелина, и очаговые скопления лимфоцитов под периневрием. Демаркационные зоны в зрительных нервах описывали G. Schneider, F. Matakas (1971) [30], И. Г. Людковская, Л. М. Попова (1978) [26], J. M. Maith (2009) [29].

Субтотальный некроз ствола мозга и мозжечка (рис. 2а) представляет собой вторичный дислокационно-ишемический некроз ствола и Мзч, который развивается у молодых людей (16–38 лет) при локальной ВЧГ в задней черепной ямке с блокадой кровотока в бассейне основной артерии ГМ [20–23]. Патоморфологические исследования такой формы СМ другие патологоанатомы не проводили. Причины локальной ВЧГ: эмболический инфаркт Мзч, прогрессирующая опухоль Мзч или оболочек ствола, острое вспучивание ГМ при пункции опухоли Мзч, а также кровоизлияние в заднюю черепную ямку из врожденной аневризмы основной артерии, из венозного синуса твердой мозговой оболочки (при гнойно-деструктивном мезотимпаните), послеоперационное кровотечение в ложе удаленной опухоли Мзч. Особенности симптоматики: первый сигнал начала мозговой катастрофы – внезапная центральная остановка дыхания и затем сердца, быстрое углубление комы после реанимации. Доминируют симптомы разрушения кардио-респираторного центра (КРЦ): исчезает окулоцефалический рефлекс (феномен «головы и глаз куклы»), а также

калорический окуловестибулярный рефлекс; на 2 сутки проявляется тотальная арефлексия. Быстро блокируется подпаутинное ликворное пространство, рано нарастает окклюзионная гидроцефалия и ВЧГ. Снижается артерио-венозная разница по кислороду в притекающей и оттекающей от мозга крови, из-за снижения потребления мозгом кислорода резко возрастает его напряжение в ликворе, развивается гипергликемия. Регистрируют нестабильную гемодинамику, иногда возникает аритмия, фибрилляция предсердий и желудочков. Накануне биологической смерти развивается декомпенсированный алкалоз крови и ликвора, глубокая гипоксемия артериальной и венозной крови, а также некорректируемая артериальная гипотензия. Постоянной ИТ жизнь больных поддерживается от 3 до 8 суток.

При вскрытии умерших больных обнаруживают субтотальный колликвационный распад Мзч, анатомически сохранными остаются его сосуды и оболочки. В верхних миндалинах мозжечка имеется борозда от их вклинения в отверстие намета Мзч. Водопровод среднего мозга обтурирован размягченной нервной тканью, в дне 4 желудочка нередко обнаруживают кровоизлияния дислокационного генеза. Ствол обескровлен, при разрезах выворачивается за мозговые оболочки в виде размягченного белого детрита, несмотря на ареактивный некроз (рис. 2б), полная колликвация ствола, богатого миелинизированными волокнами, не успевает развиваться. В шейно-дуральной воронке наблюдают размягченные остатки дислоцированных нижних миндалин Мзч и продолговатого мозга. При микроскопии в Мзч обнаруживают ареактивный некроз и аутолиз спавшихся микрососудов, нейронов, глиоцитов (рис. 2в); в оставшихся остатках ствола на территории ядер черепно-мозговых нервов и ретикулярной формации определяют спавшиеся капилляры и полные некрозы ткани с миелинолизисом без реактивных изменений глии. В белом веществе ствола мозга доминирует миелинолизис с такой динамикой: на 2 сутки – значительное набухание миелиновых оболочек нервных волокон, на 3–4 сутки формируются баллоноподобные вздутия миелина, на 4–7 сутки отмечают множество сотоподобных полостей на месте разрушенных аксонов и их миелиновых оболочек (рис. 2г). Некроз ствола обычно распространяется на 1–2 шейные сегменты СпМ, при этом на уровне 3–5 сегментов формируется зона сосудисто-глиальной демаркации умеренной интенсивности.

Ростральнее моста в структурах промежуточного и среднего мозга демаркационную сосудисто-глиальную реакцию не наблюдают. В гипофизе, в экстракраниальных отделах зрительного и черепных нервов некрозы и демаркационные изменения отсутствуют. В коре и в других отделах больших полушарий ГМ определяют ишемические изменения и селективные некрозы нейронов, локусы невосстановленного мозгового кровотока и репаративные изменения, характерные для постреанимационной энцефалопатии. Это свидетельствует об отсутствии у этих пациентов глобальной ВЧГ до наступления смерти, а также о сохранении определенного кровотока в сосудистых бассейнах средних мозговых артерий, снабжающих

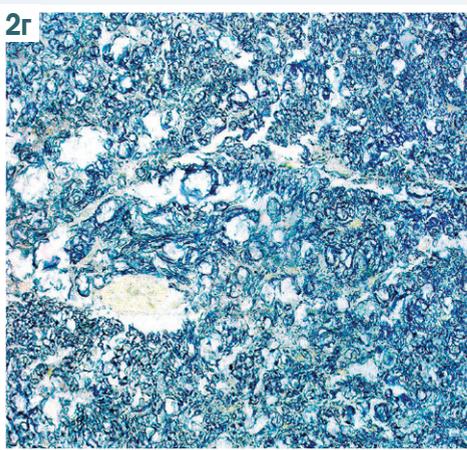
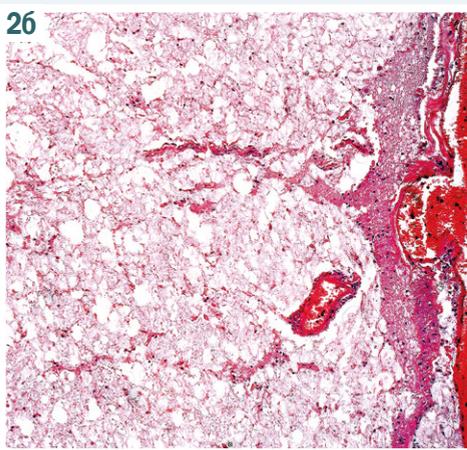


Рис. 2. Субтотальный некроз ствола головного мозга и мозжечка:

2а: схема некроза;

2б: ареактивный некроз ткани ствола мозга через 6 суток после КС;

2в: ареактивный некроз ткани мозжечка через 6 суток после КС;

2г: распад миелина нервных волокон ствола мозга 6 суток после КС.

Окраска: **2б, в** – гематоксилином и эозином, **2г** – по Крутшау.
Ув.: **2б** ×200; **2в** ×120; **2г** ×240.

кровью структуры большого мозга. Косвенно об этом свидетельствуют также немногочисленные наблюдения больных с тромбозом основной артерии мозга, с поражениями ствола мозга или Мзч, у которых, несмотря на кому и утрату рефлексов ствола мозга, сохранялась ЭЭГ активность мозга на протяжении 168 часов [37], вызванные соматосенсорные потенциалы [38] и супратенториальный мозговой кровоток, который в течение 2–6 суток эволюционировал от сохранения к утрате [39].

Но что же является причиной биологической смерти больных, которые доживают до 8 суток на ИВЛ и ИТ, несмотря на развитие некроза ствола мозга? А. Mohandas, S. N. Chou [40] предположили, что точкой невозврата к жизни у больных после КС при смерти у них ствола ГМ является необратимое нарушение стволовой регуляции сердечно-сосудистой системы. Сравнительные патоморфологические исследования КРЦ ствола мозга на уровне ростральной и каудальной части моста, на верхнем уровне продолговатого мозга (рис. 3а), в 3 группах неврологически обследованных больных, умерших от утраты функций ствола мозга при постреанимационной энцефалопатии (85 больных), субтотальном некрозе ствола мозга и Мзч (16 больных), массивном полушарном кровоизлиянии/инфаркте мозга (62 больных) показали, что некротические изменения обнаруживают во всех ядерных образованиях КРЦ: в медиальных парабрахимальных ядрах дорсолатераль-

ной части моста (в зоне пневмотаксического центра), в зоне апнейстического центра, локализованного среди клеток ретикулярной формации латеральных отделов продолговатого мозга, а также в зоне генератора ритма дыхания, включающего гигантоклеточные ядра ретикулярной формации, ядра солитарного тракта и двойного ядра вентральной респираторной группы продолговатого мозга [41]. Некротические изменения охватывают ядра голубого пятна, а также хеморецепторные нейроны, локализованные у вентролатеральной поверхности продолговатого мозга. Некрозы определяют в нейронных образованиях сердечно-сосудистого центра продолговатого мозга: в ядрах солитарного тракта, в двойных ядрах и в дорсальных моторных ядрах блуждающего нерва, в латеральных и гигантоклеточных ядрах ретикулярной формации. В этих ядрах КРЦ при постреанимационной энцефалопатии развиваются селективные некрозы нейронов, а при субтотальном некрозе ствола мозга и мозжечка – ареактивные некрозы всей нервной ткани (рис. 3б). Результаты исследований на экспериментальных животных [42,43] показали, что ранняя асинапсия в ретикулярной формации ствола мозга обуславливает начало коматозного состояния, которое углубляется по мере селективной гибели ретикулярных нейронов, некроза и апоптоза нейронов КРЦ ствола. Основные клинические симптомы тяжелого повреждения КРЦ ствола мозга, отмеченные у реанимированных больных: апноэ или неэффективность

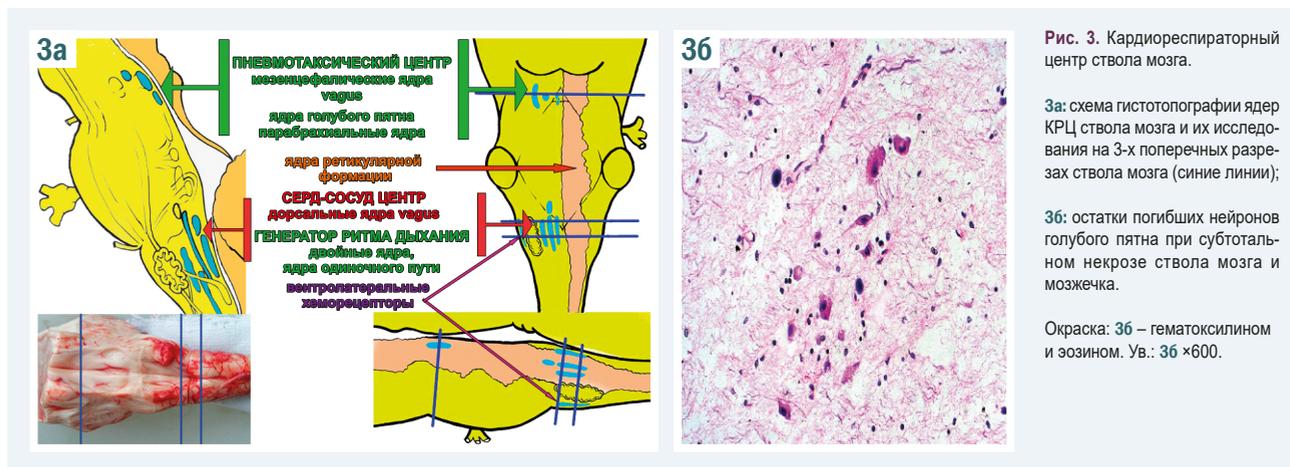


Рис. 3. Кардиореспираторный центр ствола мозга.

3а: схема гистотопографии ядер КРЦ ствола мозга и их исследования на 3-х поперечных разрезах ствола мозга (синие линии);

3б: остатки погибших нейронов голубого пятна при субнуклеарном некрозе ствола мозга и мозжечка.

Окраска: 3б – гематоксилином и эозином. Ув.: 3б ×600.

спонтанного дыхания, раннее углубление комы и общей арефлексии, нарушения сердечного ритма, а также некорректируемая артериальная гипотензия [41]. По данным J. K. Gordon, J. McKinlay [44], со смертью ствола мозга ассоциированы такие патофизиологические изменения, как гемодинамическая нестабильность потенциальных доноров, ранняя ВЧГ с кратковременной артериальной гипертензией, сменяющаяся гипердренергическим состоянием с легочной гипертензией и ишемией миокарда после смещения ствола мозга в большое затылочное отверстие. У трети пациентов возникает рефлекс Кушинга (гипертония с брадикардией). В последующем из-за потери симпатической активности СпМ снижается вазомоторный тонус, снижается сердечный выброс и перфузия миокарда, развивается тяжелая гипотензия.

Однако как же объяснить наличие сердечной деятельности у больных с разрушающимся стволом мозга, находящихся до 8 суток на ИВЛ и жизнеобеспечивающей ИТ? Наиболее вероятно, что даже при значительных повреждениях КРЦ ствола мозга относительная автономность сердечной деятельности объясняется многоуровневой (в том числе и спинальной) нейрогенной ее регуляцией, а также наличием в сердце автономной нейроэндокринной системы (синусового и атриовентрикулярного генераторов ритма сердца, пептидсинтезирующих клеток предсердий, электровозбудимой проводящей системы сердца). Не менее важный аспект танатогенеза этой категории пациентов – дезинтеграция взаимодействия между стволовым КРЦ и другими структурами мозга. Известно, что ядра солитарного тракта ствола мозга играют важную роль не только в контроле артериального давления, но и в ауторегуляции мозгового кровообращения [45], поэтому при повреждении этих ядер глобально нарушается ауторегуляция мозгового кровотока и возможность нормального функционирования ГМ в целом. Установлено [41], что необратимые деструктивные изменения в ядрах КРЦ моста и продолговатого мозга, регулирующие частоту сердечных сокращений, тонус сосудов и артериальное давление, а также генерирующего ритм дыхания с его пневмотаксическими и апнейстическими особенностями, – определяющий критерий необратимой остановки сердца и невозможности восстановления

спонтанного дыхания при наступлении биологической смерти человека.

Применение медицинских стандартов диагностики смерти мозга при трансплантации органов.

Медицинские стандарты диагностики смерти человека как «смерти целостного мозга» (включая ствол мозга) законодательно приняты в США (кроме штата Невада), в 26 странах Евросоюза (ЕС) (за исключением Великобритании и Ирландии) [46], в России [47], Украине [48], а также в Китае, Японии, Южной Корее, Тайване, Гонконге, Сингапуре, Индии [49]. Во всех этих странах соблюдают предварительные условия диагностики СМ, а также, с определенными вариациями, выполняют клинические тесты диагностики СМ (отсутствие рефлексов ствола мозга и тест на апноэ). Время наблюдения между двумя тестированиями составляет от 6 до 48 часов в странах Азии, от 6 до 24 часов в США, 12 часов в Греции и Литве, от 2 до 12 часов в 24 странах ЕС, не менее 6 часов в Украине и России, всего 1 час в Дании [46,49,50]. Вспомогательные тесты, подтверждающие необратимость СМ, в 2015 г. обязательно использовали только в 29 % из 94 опрошенных стран мира [51]. Применение всех вспомогательных тестов абсолютно обязательно лишь во Франции, Греции, Италии, Люксембурге, Голландии, Швеции, Китае, Южной Корее и Японии [46,49]. В диагностике СМ важное значение также имеет число и профессиональная квалификация диагностов. Во всех странах Азии для подтверждения СМ требуется 2 или более врача; в 26 % стран ЕС – 2 врача; в 32 % стран ЕС – 3 врача; в Индии требуется 4 врача, в России и Украине – консилиум из 3–6 врачей [46,49]. Чаще всего СМ диагностируют врачи интенсивной терапии, реже неврологи и нейрохирурги.

Медицинские стандарты диагностики смерти человека как «смерти ствола мозга» законодательно приняты в Великобритании (с 1976 г.), Ирландии (с 1988 г.), Канаде (с 2003 г.), Австралии, Новой Зеландии, Филиппинах, Таиланде, Индонезии, Малайзии, Шри-Ланке, Мьянме и Вьетнаме [52–54]. Поэтому в этих странах требуются прежде всего клинические доказательства причины и необратимости глубокой комы, а также неврологическое тестирование отсутствия рефлексов ствола мозга, включая тест на апноэ. Клиническое определение СМ включает 3

последовательных и взаимозависимых этапа [54,55]. Обязательно должны быть выполнены предварительные условия: не должно быть никаких сомнений в том, что коматозное состояние пациента обусловлено необратимым повреждением ГМ с известной этиологией, исключены потенциально обратимые причины комы и апноэ (гипотермия, эффекты лекарственных препаратов, метаболические или эндокринные нарушения). Затем при условии, что у пациента в течение 4 часов фиксируют расширенные зрачки и отсутствуют рефлексы черепных нервов, дважды проводят клиническое тестирование 7 рефлексов ствола мозга и тест на апноэ.

Вспомогательные тесты, подтверждающие необратимость СМ, проводят в Великобритании, Ирландии, Канаде, Австралии и Новой Зеландии, когда невозможно выполнить предварительные условия диагностики СМ, когда СМ у коматозного больного невозможно однозначно установить только по неврологическим стволовым тестам, или для минимизации сроков наблюдения между двумя неврологическими тестированиями [53,54,56]. Смерть ствола мозга должна быть диагностирована двумя врачами интенсивной терапии, которые должны присутствовать в каждом из двух клинических тестирований, необходимых для определения смерти. В Великобритании диагноз смерти мозга у детей в возрасте до 2 месяцев запрещен.

Таким образом, концепции «смерти целостного мозга» (включая ствол мозга) и «смерти ствола мозга» с момента их легализации открыли возможности для стремительного развития трансплантации органов в большинстве стран мира. Однако они смогли удовлетворить только 10 % годовой потребности в трансплантированных органах во всем мире [57]. Поэтому нехватку доноров органов с начала XX века развивает концепция донорства после циркуляторной смерти человека [58], определяемой по утрате кровообращения, дыхания и сознания.

Заключение

Разработка интенсивной терапии критических состояний больных, находящихся на грани жизни и смерти, привела к законодательному принятию единообразных критериев смерти человека, дающих право врачам считать человека умершим и прекратить безуспешную реанимационную терапию. Медицинская, этическая и юридическая проблема о возможностях жизнеобеспечивающей ИТ и условиях ее прекращения у безнадежных больных была решена в 80-е годы прошлого столетия принятием в большинстве стран концепции о смерти человека как смерти его мозга. Законодательно закреплены 2 варианта СМ (смерть целостного мозга и смерть ствола мозга), позволяющие считать человека мертвым, имеют свои клинико-неврологические параметры, а также стандарты и протоколы диагностики. Описаны 2 патологоанатомические формы СМ: тотальный некроз ГМ, а также субтотальный некроз ствола мозга и Мзч, имеющие четкие патогенетические и патоморфологические различия. Доказано, что необратимые деструктивные изменения в ядрах КРЦ моста и продолговатого мозга,

регулирующего частоту сердечных сокращений, тонус сосудов и артериальное давление, а также генерирующего ритм дыхания с его пневмотаксическими и апнейстическими особенностями, – определяющий критерий необратимой остановки сердца и невозможности восстановления спонтанного дыхания при наступлении биологической смерти человека. Концепция СМ дала толчок развитию трансплантации органов от умерших доноров и возрастающему спросу на донорские органы, для восполнения дефицита которых с начала XX столетия возрождена концепция циркуляторной смерти человека, клинически определяемой по утрате кровообращения, дыхания и сознания. Применяющиеся в настоящее время 3 стандарта смерти человека имеют недостаточно изученные медицинские аспекты и нерешенные этические проблемы, над которыми работают ученые во всех странах мира.

Конфликт интересов: отсутствует.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 21.01.2020

Після доопрацювання / Revised: 30.01.2020

Прийнято до друку / Accepted: 06.02.2020

Сведения об авторах:

Туманский В. А., д-р мед. наук, профессор каф. патологической анатомии и судебной медицины, проректор по научной работе, Запорожский государственный медицинский университет, Украина, заслуженный деятель науки и техники Украины.

Туманская Л. М., канд. мед. наук, доцент каф. патологической анатомии и судебной медицины, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Відомості про авторів:

Туманський В. О., д-р мед. наук, професор каф. патологічної анатомії та судової медицини, проректор з наукової роботи, Запорізький державний медичний університет Україна, заслужений діяч науки і техніки України.

Туманська Л. М., канд. мед. наук, доцент каф. патологічної анатомії та судової медицини, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Information about authors:

Tumanskyi V. O., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Pathologic Anatomy and Forensic Medicine, Vice-Rector for Research, Zaporizhzhia State Medical University, Honored Worker of Science and Technology of Ukraine.

Tumanska L. M., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Pathologic Anatomy and Forensic Medicine, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Список литературы

- [1] De Georgia M. A. History of brain death as death: 1968 to the present. *Journal of Critical Care*. 2014. Vol. 29, Iss. 4. P. 673-678. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2014.04.015>
- [2] Mollaret P., Bertrand I., Mollaret H. Coma depasse et necroses nerveuses centrales massives. *Revue Neurologique (Paris)*. 1959. Vol. 101. P. 116-139.
- [3] Kramer W. From reanimation to deanimation (Intravital death of the brain during artificial respiration). *Acta Neurologica Scandinavica*. 1963. Vol. 39, Iss. 2. P. 139-153. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.1963.tb05315.x>
- [4] Towbin A. The respirator brain death syndrome. *Human Pathology*. 1973. Vol. 4, Iss. 4. P. 583-594. [https://doi.org/10.1016/S0046-8177\(73\)80067-X](https://doi.org/10.1016/S0046-8177(73)80067-X)

- [5] Moskopp D. Das Konzept des Hirntodes wurde in Europa zwischen 1952 und 1960 entwickelt. Eine Uebersicht zur Historie. *Nervenheilkunde*. 2017. Vol. 36. P. 423-432.
- [6] Adams R. D., Jéquier M. The brain death syndrome: Hypoxic panencephalopathy. *Schweizerische Medizinische Wochenschrift*. 1969. Vol. 99, Iss. 3. P. 65-73.
- [7] Schwab R. S., Potts F., Bonazzi A. EEG as an aid in determining death in the presence of cardiac activity ethical, legal, and medical aspects. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*. 1963. Vol. 15. P. 147-148.
- [8] Haid B. Religioes-sittliche Fragen betreffend die Wiederbelebung (Resuscitation, Reanimation). *Der Anaesthetist*. 1958. Vol. 7. P. 241-243. [in German].
- [9] Pius XII Discours en réponse à trois questions de morale médicale sur la reanimation. *Acta Apostolica Sedis*. 1957. Vol. 49. P. 1027-1033.
- [10] Lynn J. Guidelines for the determination of death. Report of the medical consultants on the diagnosis of death to the President's Commission for the Study of Ethical Problems in Medicine and Biomedical and Behavioral Research. *Jama-Journal of the American Medical Association*. 1981. Vol. 246, Iss. 19. P. 2184-2188.
- [11] Machado C. Conceptual Approach to Human Death on Neurological Grounds. *Brain Death. A Reappraisal*. Springer, New York, 2007. P. 32-70. https://doi.org/10.1007/978-0-387-38977-6_3
- [12] Brain death, the determination of brain death, and member guidance for brain death accommodation requests: AAN position statement / J. A. Russell, L. G. Epstein, D. M. Greer et al. *Neurology*. 2019. Vol. 92, Iss. 5. P. 228-232. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000006750>
- [13] Evidence-based guideline update: Determining brain death in adults: Report of the quality standards subcommittee of the American Academy of Neurology / E. F. M. Wijdicks, P. N. Varelas, G. S. Gronseth, D. M. Greer. *Neurology*. 2010. Vol. 74, Iss. 23. P. 1911-1918. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181e242a8>
- [14] Clinical report – Guidelines for the determination of brain death in infants and children: An update of the 1987 task force recommendations / T. A. Nakagawa, S. Ashwal, M. Mathur et al. *Pediatrics*, 2011. Vol. 128, Iss. 3. P. e720-e740. <https://doi.org/10.1542/peds.2011-1511>
- [15] Jain S., DeGeorgina M. Brain death-associated reflexes and automatisms. *Neurocritical Care*. 2005. Vol. 3, Iss. 2. P. 122-126. <https://doi.org/10.1385/ncc.3:2:122>
- [16] Spontaneous and reflex movements in 107 patients with brain death / G. Saposnik, J. Maurino, R. Saizar, J. A. Bueri. *American Journal of Medicine*. 2005. Vol. 118, Iss. 3. P. 311-314. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2004.09.013>
- [17] Spinal reflexes in brain death / Y. Beckmann, Y. Ciftci, T. K. Incesu et al. *Acta Neurologica Belgica*. 2014. Vol. 114, Iss. 4. P. 303-306. <https://doi.org/10.1007/s13760-014-0284-0>
- [18] Pathophysiologic changes after brain death and organ preservation: The intensivist's and anesthesiologist's role / R. Domi, H. Sula, I. Ohri, H. Laho. *Journal of Anesthesia and Clinical Research*. 2013. Vol. 4, Iss. 3. P. 302-305. <https://doi.org/10.4172/2155-6148.1000302>
- [19] Gordon J. K., McKinlay J. Physiological changes after brain stem death and management of the heart-beating donor. *Continuing Education in Anaesthesia. Critical Care and Pain*. 2012. Vol. 12, Iss. 5. P. 225-229. <https://doi.org/10.1093/bjaceaccp/mks026>
- [20] Пермяков Н. К., Туманский В. А. Постреанимационная энцефалопатия. *Архив патологии*. 1984. Т. 46, № 9. С. 5-16.
- [21] Пермяков Н. К., Хуча А. В., Туманский В. А. Постреанимационная энцефалопатия. Москва: Медицина, 1986. 240 с.
- [22] Туманский В. А., Туманская Л. М. Синдром смерти мозга: патогенез, экспертная оценка ранних стадий развития, патологоанатомические формы. *Реаниматология на рубеже XXI века*. Москва, 1996. С. 176-177.
- [23] Туманский В. А., Туманская Л. М. Синдром смерти мозга: морфогенез и критерии патологоанатомической диагностики. *Судинні і онкологічні захворювання: морфогенез та екологічний патоморфоз* : матеріали 6-го Конгресу патологів України (30 вересня – 2 жовтня 1998). Вінниця. 1998. С. 95-99.
- [24] Schneider H., Masshoff W., Neuhaus G. A. Klinische und morphologische Aspekte des Hirntodes. *Hin Wochenschr*. 1969. Vol. 47, Iss. 16. P. 844-859.
- [25] Schneider H. Der Hirntod. Begriffsgeschichte und Pathogenese. *Nervenarzt*. 1970. Vol. 41, Iss. 8. P. 381-387.
- [26] Людковская И. Г., Попова Л. М. Морфология и патогенез «смерти головного мозга» при инсульте. *Архив патологии*. 1978. Т. 40, № 9. С. 48-54.
- [27] Walker A. E. Pathology of brain death. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1978. Vol. 315. P. 272-280. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1978.tb50345.x>
- [28] Bernat J. L. Brain-death – occurs only with destruction of the cerebral hemispheres and the brain-stem. *Archives of Neurology*. 1992. Vol. 49, Iss. 5. P. 569-570. <https://doi.org/10.1001/archneur.1992.00530290161027>
- [29] Maith J. M. Der Hirntod des Menschen: Forensische Neuropathologie. Inaugural dissertation zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel. Kiel. 2009. S. 1-157.
- [30] Schneider H., Matakas, F. Pathological changes of the spinal cord after brain death. *Acta neuropathologica*. 1971. Vol. 18, Iss. 3. P. 234-247.
- [31] Schroder R. Later changes in brain-death – Signs of partial recirculation. *Acta Neuropathologica*. 1983. Vol. 62, Iss. (1-2). P. 15-23. <https://doi.org/10.1007/bf00684915>
- [32] Short latency somatosensory evoked potentials in brain-dead patients using restricted low cut filter setting / C. Machado, P. Valdes, O. Garcia et al. *Journal of Neurosurgical Sciences*. 1993. Vol. 37, Iss. 3. P. 133-140.
- [33] Korein J., Machado, C. Brain death – Updating a valid concept for 2004. *Brain Death and Disorders of Consciousness*. 2004. Vol. 550. P. 1-14.
- [34] McCormick W. F., Halmi N. S. The hypophysis in patients with coma dépassé ("respirator brain"). *American Journal of Clinical Pathology*. 1970. Vol. 54, Iss. 3. P. 374-383. <https://doi.org/10.1093/ajcp/54.3.374>
- [35] Ujihira N., Hashizume Y., Takahashi A. A neuropathological study on respirator brain. *Clinical Neurology*. 1993. Vol. 33, Iss. 2. P. 141-149.
- [36] Wijdicks E. F. M., Pfeifer E. A. Neuropathology of brain death in the modern transplant era. *Neurology*, 2008. Vol. 70, Iss. 15. P. 1234-1237. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000289762.50376.b6>
- [37] Wijdicks E. F. M. The clinical determination of brain death: Rational and reliable. *Seminars in Neurology*. Thieme Medical Publishers, 2015. P. 103-104. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1547531>
- [38] Wagner W., Ungersböck K., Perneczky A. Preserved cortical somatosensory evoked potentials in apnoeic coma with loss of brain-stem reflexes: case report. *Journal of Neurology*. 1993. Vol. 240, Iss. 4. P. 243-246. <https://doi.org/10.1007/BF00818712>
- [39] Primary Posterior Fossa Lesions and Preserved Supratentorial Cerebral Blood Flow: Implications for Brain Death Determination / P. N. Varelas, P. Brady, M. Rehman et al. *Neurocritical Care*. 2017. Vol. 27, Iss. 3. P. 407-414. <https://doi.org/10.1007/s12028-017-0442-3>
- [40] Mohandas A., Chou S. N. Brain death. A clinical and pathological study. *Journal of neurosurgery*. 1971. Vol. 35, Iss. 2. P. 211-218. <https://doi.org/10.3171/jns.1971.35.2.0211>
- [41] Клинико-морфологическая характеристика кардио-респираторного центра ствола головного мозга в динамике постреанимационной болезни и церебрального полушарного инсульта, осложненного вторичным стволочным синдромом / В. А. Туманский, В. И. Дарий, Л. М. Туманская и др. *Патология*. 2005. Т. 2, № 3. С. 82-91.
- [42] Туманская Л. М. Динамика субмикроскопических изменений нейронов и глии ретикулярной формации ствола головного мозга после острой гипоксической гипоксии. *Структурно-функциональные основы организации мозга*. Вып. 7. Москва, 1976. С. 153-156.
- [43] Туманская Л. М. Ультраструктура дендритов нейронов ретикулярной формации ствола головного мозга при острой гипоксической гипоксии. *Архив анатомии, гистологии и эмбриологии*. 1978. Т. 74, № 3. С. 67-72.
- [44] Gordon J. K., McKinlay J. Physiological changes after brain stem death and management of the heart-beating donor. *Continuing Education in Anaesthesia. Critical Care and Pain*. 2012. Vol. 12, Iss. 5. P. 225-229. <https://doi.org/10.1093/bjaceaccp/mks026>
- [45] Дыхательный центр и регуляция его деятельности супрабульбарными структурами : монография / Н. А. Меркулова, А. Н. Иношкин, В. И. Беляков и др. Самара: Изд-во «Самарский университет», 2007. 170 с.
- [46] Variability in Brain Death Determination in Europe: Looking for a Solution / G. Citerio, I. A. Crippa, A. Bronco et al. *Neurocritical Care*. 2014. Vol. 21, Iss. 3. P. 376-382. <https://doi.org/10.1007/s12028-014-9983-x>
- [47] Стулин И. Д., Мусин П. С., Солонский Д. С., Синкин М. В. Современная клинико-инструментальная диагностика смерти мозга. *Трансплантология*. 2014. № 1. С. 24-35.
- [48] Про внесення змін до деяких законодавчих актів України, що регулюють питання трансплантації анатомічних матеріалів людині : Закон України від 20.12.2019 № 418-IX. <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/418-20?lang=uk>
- [49] Brain death: The asian perspective / H. C. Chua, T. K. Kwek, H. Morihara, D. Gao. *Seminars in Neurology*. 2015. Vol. 35. P. 152-161. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1547539>
- [50] Variability of brain death policies in the United States / D. M. Greer, H. H. Wang, J. D. Robinson et al. *JAMA Neurology*. 2016. Vol. 73, Iss. 2. P. 213-218. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.3943>
- [51] Brain death declaration: Practices and perceptions worldwide / S. Wahlster, E. F. M. Wijdicks, P. V. Patel et al. *Neurology*. 2015. Vol. 84, Iss. 18. P. 1870-1879. <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000001540>
- [52] Citerio G., Murphy P. G. Brain death: The European perspective. *Seminars in Neurology*. 2015. Vol. 35. P. 139-144. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1547533>
- [53] The ANZICS Statement on Death and Organ Donation (Edition 3.2) / Australian and New Zealand Intensive Care Society. Melbourne: ANZICS, 2013. P. 1-68.

- [54] Smith, M. Brain death: The United Kingdom perspective. *Seminars in Neurology*. 2015. Vol. 35, Iss. 2. P. 145-151. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1547534>
- [55] Confirmation of brainstem death / E. J. Cameron, A. Bellini, M. S. Damian, D. P. Breen. *Practical Neurology*. 2016. Vol. 16, Iss. 2. P. 129-135. <https://doi.org/10.1136/practneurol-2015-001297>
- [56] Norris S. Organ Donation and Transplantation in Canada. Legal and Social Affairs Division: Publication no. 2011-113-E. Parliamentary Information and Research Service, 2014. <http://www.lop.parl.gc.ca/content/lop/researchpublications/2011-113-e.pdf>
- [57] Manyalich M., Nelson H., Delmonico F. L. The need and opportunity for donation after circulatory death worldwide. *Current Opinion in Organ Transplantation*. 2018. Vol. 23, Iss. 1. P. 136-141. <https://doi.org/10.1097/MOT.0000000000000486>
- [58] The circulatory-respiratory determination of death in organ donation / J. L. Bernat, A. M. Capron, T. P. Bleck et al. *Critical Care Medicine*. 2010. Vol. 38, Iss. 3. P. 963-970. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181c58916>

References

- [1] De Georgia, M. A. (2014). History of brain death as death: 1968 to the present. *Journal of Critical Care*, 29(4), 673-678. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2014.04.015>
- [2] Mollaret, P., Bertrand, I., & Mollaret, H. (1959). Coma dépasse et necroses nerveuses centrales massives. *Revue Neurologique (Paris)*, 101, 116-139.
- [3] Kramer, W. (1963). From reanimation to deanimation (Intravital death of the brain during artificial respiration). *Acta Neurologica Scandinavica*, 39(2), 139-153. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.1963.tb05315.x>
- [4] Towbin, A. (1973). The respirator brain death syndrome. *Human Pathology*, 4(4), 583-594. [https://doi.org/10.1016/S0046-8177\(73\)80067-X](https://doi.org/10.1016/S0046-8177(73)80067-X)
- [5] Moskopp, D. (1971). Das Konzept des Hirntodes wurde in Europa zwischen 1952 und 1960 entwickelt. Eine Übersicht zur Historie [The compendium of cerebral death developed in Europe between 1952 and 1960. Review to history]. *Nervenheilkunde*, 36, 423-432. [in German].
- [6] Adams, R. D., & Jéquier, M. (1969). The brain death syndrome: Hypoxic panencephalopathy. *Schweizerische Medizinische Wochenschrift*, 99(3), 65-73.
- [7] Schwab, R. S., Potts, F., & Bonazzi, A. (1963). EEG as an aid in determining death in the presence of cardiac activity ethical, legal, and medical aspects. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 15, 147-148.
- [8] Haid, B. (1958). Religioes-sittliche Fragen betreffend die Wiederbelebung (Resuscitation, Reanimation). *Der Anaesthesist*, 7, 241-243. [in German].
- [9] Pius XII (1957). Discours en réponse à trois questions de morale médicale sur la reanimation. *Acta Apostolica Sedis*, 49, 1027-1033.
- [10] Lynn, J. (1981). Guidelines for the determination of death. Report of the medical consultants on the diagnosis of death to the President's Commission for the Study of Ethical Problems in Medicine and Biomedical and Behavioral Research. *Jama-Journal of the American Medical Association*, 246(19), 2184-2188.
- [11] Machado, C. (2007). Conceptual Approach to Human Death on Neurological Grounds. In : C. Machado. *Brain Death. A Reappraisal*. Springer, New York, NY. https://doi.org/10.1007/978-0-387-38977-6_3
- [12] Russell J. A., Epstein L. G., Greer D. M., Kirschen M., Rubin M. A., & Lewis A. (2019). Brain death, the determination of brain death, and member guidance for brain death accommodation requests. *Neurology*, 92(5), 228-232. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000006750>
- [13] Wijdicks, E. F. M., Varelas, P. N., Gronseth, G. S., & Greer, D. M. (2010). Evidence-based guideline update: Determining brain death in adults: Report of the quality standards subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 74(23), 1911-1918. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181e242a8>
- [14] Nakagawa, T. A., Ashwal, S., Mathur, M., Mysore, M., Kolinski, L., Rettford, L., ... Jaeschke, R. (2011). Clinical report – Guidelines for the determination of brain death in infants and children: An update of the 1987 task force recommendations. *Pediatrics*, 128(3), e720-e740. <https://doi.org/10.1542/peds.2011-1511>
- [15] Jain, S., & DeGeorgia, M. (2005). Brain death-associated reflexes and automatism. *Neurocritical Care*, 3(2), 122-126. <https://doi.org/10.1385/ncc:3:2:122>
- [16] Saposnik, G., Maurino, J., Saizar, R., & Bueri, J. A. (2005). Spontaneous and reflex movements in 107 patients with brain death. *American Journal of Medicine*, 118(3), 311-314. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2004.09.013>
- [17] Beckmann, Y., Ciftci, Y., Incesu, T. K., Secil, Y., & Akhan, G. (2014). Spinal reflexes in brain death. *Acta Neurologica Belgica*, 114(4), 303-306. <https://doi.org/10.1007/s13760-014-0284-0>
- [18] Domi, R., Sula, H., Ohri, I., & Laho, H. (2013). Pathophysiologic changes after brain death and organ preservation: The intensivist's and anesthesiologist's role. *Journal of Anesthesia and Clinical Research*, 4(3). <https://doi.org/10.4172/2155-6148.1000302>
- [19] Gordon, J. K., & McKinlay, J. (2012). Physiological changes after brain stem death and management of the heart-beating donor. *Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care and Pain*, 12(5), 225-229. <https://doi.org/10.1093/bjaceaccp/mks026>
- [20] Permiakov, N. K., & Tumanskii, V. A. (1984). Postreanimatsionnaya entsefalopatiya [Postresuscitation encephalopathy]. *Arkhiv patologii*, 46(9), 5-16. [in Russian].
- [21] Permiakov, N. K., Khuchua, A. V., & Tumanskii, V. A. (1986). Post-reanimatsionnaya entsefalopatiya [Postresuscitation encephalopathy]. Moscow: Meditsina. [in Russian].
- [22] Tumanskii, V. A., & Tumanskaya, L. M. (1996). Sindrom smerti mozga: patogenez, ekspertnaya otsenka rannikh stadii razvitiya, patologo-anatomicheskie formy [Brain death syndrome: pathogenesis, expert evaluation of the early stages of development, pathological forms]. In *Reanimatologiya na rubezhe XXI veka*. Moscow. [in Russian].
- [23] Tumanskii, V. A., & Tumanskaya, L. M. (1998). Sindrom smerti mozga: morfogenez i kriterii patologoanatomicheskoi diagnostiki [Brain death syndrome: morphogenesis and criteria for pathological diagnosis]. *Sudynni i onkolohichni zakhvoriuvannia: morfohenz ta ekolohichniy patomorfoz*. Vinnytsia. [in Russian].
- [24] Schneider, H., Masshoff, W., & Neuhaus, G. A. (1969). Klinische und morphologische Aspekte des Hirntodes. *Hin Wochenschr*, 47(16), 844-859.
- [25] Schneider, H. (1970). Der Hirntod. Begriffsgeschichte und Pathogenese. *Nervenarzt*, 41(8), 381-387.
- [26] Lyudkovskaya, I. G., & Popova, L. M. (1978). Morfologiya i patogenez «smerti golovno mozga» pri insulte. [Morphology and pathogenesis of «brain death» in stroke]. *Arkhiv patologii*, 40(9), 48-54. [in Russian].
- [27] Walker, A. E. (1978). Pathology of brain death. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 315, 272-280. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1978.tb50345.x>
- [28] Bernat, J. L. (1992). Brain-death – occurs only with destruction of the cerebral hemispheres and the brain-stem. *Archives of Neurology*, 49(5), 569-570. <https://doi.org/10.1001/archneur.1992.00530290161027>
- [29] Maith J. M. (2009). Der Hirntod des Menschen: Forensische Neuropathologie (Doctoral dissertation). Kiel.
- [30] Schneider, H., & Matakas, F. (1971). Pathological changes of the spinal cord after brain death. *Acta neuropathologica*, 18(3), 234-247.
- [31] Schroder, R. (1983). Later changes in brain-death – Signs of partial recirculation. *Acta Neuropathologica*, 62(1-2), 15-23. <https://doi.org/10.1007/bf00684915>
- [32] Machado, C., Valdes, P., Garcia, O., Coutin, P., Miranda, J., & Roman, J. (1993). Short latency somatosensory evoked potentials in brain-dead patients using restricted low cut filter setting. *Journal of Neurosurgical Sciences*, 37(3), 133-140.
- [33] Korein, J., & Machado, C. (2004). Brain death – Updating a valid concept for 2004. *Brain Death and Disorders of Consciousness*, 550, 1-14.
- [34] McCormick, W. F., & Halmi, N. S. (1970). The hypophysis in patients with coma dépassé ("respirator brain"). *American Journal of Clinical Pathology*, 54(3), 374-383. <https://doi.org/10.1093/ajcp/54.3.374>
- [35] Ujihira, N., Hashizume, Y., & Takahashi, A. (1993). A neuropathological study on respirator brain. *Clinical Neurology*, 33(2), 141-149.
- [36] Wijdicks, E. F. M., & Pfeifer, E. A. (2008). Neuropathology of brain death in the modern transplant era. *Neurology*, 70(15), 1234-1237. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000289762.50376.b6>
- [37] Wijdicks, E. F. M. (2015, April 1). The clinical determination of brain death: Rational and reliable. *Seminars in Neurology*. Thieme Medical Publishers, Inc. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1547531>
- [38] Wagner, W., Ungersböck, K., & Pernecky, A. (1993). Preserved cortical somatosensory evoked potentials in apnoeic coma with loss of brainstem reflexes: case report. *Journal of Neurology*, 240(4), 243-246. <https://doi.org/10.1007/BF00818712>
- [39] Varelas, P. N., Brady, P., Rehman, M., Afshinnik, A., Mehta, C., Abdelhak, T., & Wijdicks, E. F. (2017). Primary Posterior Fossa Lesions and Preserved Supratentorial Cerebral Blood Flow: Implications for Brain Death Determination. *Neurocritical Care*, 27(3), 407-414. <https://doi.org/10.1007/s12028-017-0442-3>
- [40] Mohandas, A., & Chou, S. N. (1971). Brain death. A clinical and pathological study. *Journal of Neurosurgery*, 35(2), 211-218. <https://doi.org/10.3171/jns.1971.35.2.0211>
- [41] Tumanskii V. A., Darii, V. I., Tumanskaya, L. M., Tertyshnyi, S. I., & Evseev, A. V. (2005). Kliniko-morfologicheskaya kharakteristika kardio-respiratornogo tsentra stvola golovno mozga v dinamike postreanimatsionnoi bolezni i tserebralnogo polusharnogo insulta, oslozhnennogo vtorichnym stvolovym sindromom [Clinical and morphological characteristics of the cardio-respiratory center of the brain stem in the dynamics of postresuscitation disease and cerebral hemispheric stroke complicated by secondary stem syndrome]. *Patologiya*, 2(3), 82-91. [in Russian].
- [42] Tumanskaya, L. M. (1976). Dinamika submikroskopicheskikh izmenenii neironov i glii retikulynnoi formatsii stvola golovno mozga posle

- ostroi gipoksicheskoi gipoksii [Dynamics of submicroscopic changes in neurons and glia of the reticular formation of the brain stem after acute hypoxic hypoxia]. In *Strukturno-funktsionalnye osnovy organizatsii mozga* (pp. 153-156). Moscow. [in Russian].
- [43] Tumanskaya, L. M. (1978). Ultrastruktura dendritov neuronov retikulyarnoi formatsii stvola golovnogo mozga pri ostroi gipoksicheskoi gipoksii [Ultrastructure of neurons dendrites of the reticular formation of the brain stem in acute hypoxic hypoxia]. *Arkhiv anatomii, gistologii i embriologii*, 74(3), 67-72. [in Russian].
- [44] Gordon, J. K., & McKinlay, J. (2012). Physiological changes after brain stem death and management of the heart-beating donor. *Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care and Pain*, 12(5), 225-229. <https://doi.org/10.1093/bjaceaccp/mks026>
- [45] Merkulova, N. A., Inyushkin, A. N., Belyakov, V. I., Zainulin, R. A., & Inyushkina, E. M. (2007). *Dykhatel'nyi tsentr i regulyatsiya ego deyatel'nosti suprabulbarnymi strukturami* [Respiratory center and regulation of its activity by suprabulbar structures]. Samara: Izd-vo 'Samarskii universitet'. [in Russian].
- [46] Citerio, G., Crippa, I. A., Bronco, A., Vargiolu, A., & Smith, M. (2014). Variability in Brain Death Determination in Europe: Looking for a Solution. *Neurocritical Care*, 21(3), 376-382. <https://doi.org/10.1007/s12028-014-9983-x>
- [47] Stulin, I. D., Musin, R. S., Solonsky, D. S., & Sinkin, M. V. (2014). Sovremennaya kliniko-instrumental'naya diagnostika smerti mozga [Modern clinical and instrumental diagnosis of brain death]. *Transplantologiya*, (1), 24-35. [in Russian].
- [48] *Verkhovna Rada of Ukraine*. (2019, December 20). *Pro vnesennia zmin do deiakykh zakonodavchykh aktiv Ukrainy, shcho rehuliuut pytannia transplantatsii anatomichnykh materialiv liudyni : zakon Ukrainy 20.12.2019 No 418-IX*. <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/418-20?lang=en>
- [49] Chua, H. C., Kwek, T. K., Morihara, H., & Gao, D. (2015, April 1). Brain death: The asian perspective. *Seminars in Neurology*. Thieme Medical Publishers, Inc. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1547539>
- [50] Greer, D. ., Wang, H. H., Robinson, J. D., Varelas, P. N., Henderson, G. V., & Wijidicks, E. F. M. (2016). Variability of brain death policies in the United States. *JAMA Neurology*, 73(2), 213-218. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2015.3943>
- [51] Wahlster, S., Wijidicks, E. F. M., Patel, P. V., Greer, D. M., Hemphill, J. C., Carone, M., & Mateen, F. J. (2015). Brain death declaration: Practices and perceptions worldwide. *Neurology*, 84(18), 1870-1879. <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000001540>
- [52] Citerio, G., & Murphy, P. G. (2015, April 1). Brain death: The European perspective. *Seminars in Neurology*. Thieme Medical Publishers, Inc. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1547533>
- [53] Australian and New Zealand Intensive Care Society. (2013). *The ANZICS Statement on Death and Organ Donation (Edition 3.2)*. Melbourne: ANZICS.
- [54] Smith, M. (2015). Brain death: The United Kingdom perspective. *Seminars in Neurology*, 35(2), 145-151. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1547534>
- [55] Cameron, E. J., Bellini, A., Damian, M. S., & Breen, D. P. (2016). Confirmation of brainstem death. *Practical Neurology*, 16(2), 129-135. <https://doi.org/10.1136/practneurol-2015-001297>
- [56] Norris, S. (2014). *Organ Donation and Transplantation in Canada*. Legal and Social Affairs Division: Parliamentary Information and Research Service. Publication no.: 2011-113-E. <http://www.lopparl.gc.ca/content/loppresearchpublications/2011-113-e.pdf>
- [57] Manyalich, M., Nelson, H., & Delmonico, F. L. (2018). The need and opportunity for donation after circulatory death worldwide. *Current Opinion in Organ Transplantation*, 23(1), 136-141. <https://doi.org/10.1097/MOT.0000000000000486>
- [58] Bernat, J. L., Capron, A. M., Bleck, T. P., Blosser, S., Bratton, S. L., Childress, J. F., ... White, D. B. (2010). The circulatory-respiratory determination of death in organ donation. *Critical Care Medicine*, 38(3), 963-970. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181c58916>