

УДК 618.3-06:616.8-009.24]+615.225.2

ЧЕРНИЙ Т.В., СТЕЦИК В.Ю., ЧЕРНИЙ В.И.

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

ЧЕРЕПНО-МОЗГОВАЯ ТРАВМА В АСПЕКТЕ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ: ОБЗОР АКТУАЛЬНЫХ МЕЖДУНАРОДНЫХ РЕКОМЕНДАЦИЙ

Резюме. Авторы статьи провели анализ современных рекомендаций Фонда черепно-мозговой травмы Brain Trauma Foundation и ERABI team (Evidence-Based Review of Moderate to Severe Acquired Brain Injury). В статье обобщены основные пункты существующих международных рекомендаций с новыми исследованиями в области лечения пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой; обсуждаются вопросы мониторинга внутричерепного давления и пути медикаментозного и нефармакологического воздействия на этот показатель. Кроме того, уделено внимание вопросам поддержания оптимального системного АД, терморегуляции, профилактике судорог. Вопросы нейропротекции также обсуждаются в данном материале.

Ключевые слова: черепно-мозговая травма, рекомендации, нейропротекция, внутричерепное давление.

Черепно-мозговая травма (ЧМТ) является одной из наиболее распространенных причин инвалидизации и смертности во всем мире. Кроме того, эта нозология экономически обременительна, учитывая широкую распространенность ЧМТ среди взрослого трудоспособного населения [1]. В 2004 году Фонд черепно-мозговой травмы Brain Trauma Foundation (ВТФ) провел совещание всех авторов рекомендаций по ЧМТ с целью унифицирования и совместного обновления рекомендаций, опубликования и внедрения нововведений со стороны тех, кто непосредственно заинтересован в повышении эффективности лечения пациентов с острой ЧМТ. Был проведен систематический обзор литературы, нацеленный на оценку влияния использования рекомендаций на смертность и заболеваемость при ЧМТ [4]. Результаты указывают на то, что неукоснительное применение протоколов лечения на базе отделения интенсивной терапии (ОИТ) определяет более благоприятный исход, снижает смертность и количество койко-дней [1, 4–9]. Нами были изучены существующие рекомендации ВТФ (актуальное на данный момент 3-е издание подготовлено в 2007 году) [2] и рекомендации ERABI team (Evidence-Based Review of Moderate to Severe Acquired Brain Injury), которые датируются 2013 годом [3].

Мониторинг. В рекомендациях ВТФ [2] с уровнем доказательности II указано, что мониторинг внутричерепного давления (ВЧД) должен проводиться у всех небезнадежных пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой (оценка по шкале комы Глазго [GCS] после реанимации 3–8 баллов) и с аномальными данными сканирования методом компьютерной томографии (КТ) (наличие гематом, ушибов, отека, грыжеобразования или сдавления базальных цистерн). Уровень

доказательности III — мониторинг ВЧД показан пациентам с тяжелой ЧМТ и при нормальной картине КТ-сканирования, если при поступлении отмечаются по крайней мере две из следующих особенностей: возраст старше 40 лет, унилатеральные либо билатеральные нарушения позы или систолическое артериальное давление (АД) < 90 мм рт.ст.

Уровень доказательности III — насыщение гемоглобина кислородом в яремной вене (< 50 %) или давление кислорода в тканях головного мозга (< 15 мм рт.ст.) являются пороговыми значениями. Церебральная оксигенация измеряется путем мониторинга насыщения гемоглобина в яремной вене и кислородного потенциала тканей головного мозга. Сатурация кислорода в луковиче яремной вены (SjO₂) в норме составляет 54–75 %. В последних рекомендациях упоминается метод прямого определения напряжения кислорода в ткани мозга (ptiO₂). Для диагностики ишемии головного мозга необходимо учитывать, что нормальные значения ptiO₂ составляют 25–30 мм рт.ст., а ишемический порог — 8–15 мм рт.ст. [10].

После поступления пациента в отделение интенсивной терапии главными целями являются восстановление и сохранение как можно большего количества функций центральной нервной системы (ЦНС). Однако краткосрочными целями терапии являются борьба с повышением ВЧД и оптимизация церебрального перфузионного давления (ЦПД). В рекомендациях ВТФ с уровнем доказательности II указано, что коррекция должна начинаться при пороговых значениях внутричерепного давления, превышающих 20 мм

© Черний Т.В., Стецик В.Ю., Черний В.И., 2014

© «Медицина неотложных состояний», 2014

© Заславский А.Ю., 2014

рт.ст. Уровень III — для определения необходимости в лечении нужно использовать в совокупности величины ВЧД и данные клиники и церебральной КТ.

Влияние ВЧД на исход заболевания при тяжелой черепно-мозговой травме (ТЧМТ) заключается в использовании этого показателя для определения ЦПД, а также в качестве индикатора масс-эффекта. Поскольку ЦПД в значительной степени можно корректировать манипуляциями с артериальным давлением, более определяющим для порога ВЧД является вопрос грыжеобразования. Цель состоит в уравнивании риска грыжеобразования и ятрогенного риска, возникающего в результате слишком агрессивного лечения.

Следует избегать агрессивных попыток поддерживать церебральное перфузионное давление выше 70 мм рт.ст. с помощью жидкостей и вазопрессоров вследствие риска респираторного дистресс-синдрома взрослых (РДСВ-синдрома, ARDS-синдрома) — рекомендации уровня II. С уровнем доказательности III рекомендуют избегать значений ЦПД менее 50 мм рт.ст. Целевые значения ЦПД находятся в диапазоне 50–70 мм рт.ст. Пациенты с сохраненной системой ауторегуляции давления переносят и более высокие величины ЦПД. Вспомогательный мониторинг церебральных параметров, таких как кровотоки, оксигенация или обмен веществ, облегчает коррекцию ЦПД.

Внутривенная седация и анальгезия являются мероприятиями первой линии для терапии повышенного ВЧД. Пациенты с ТЧМТ часто агитированы и возбуждены, поэтому необходимо применение седации независимо от показателя ВЧД. Пропофол стал широко использоваться в качестве нейроседативного средства, поскольку действие этого седативно-гипнотического анестезирующего агента быстро начинается и продолжается недолго. Кроме того, показано, что пропофол подавляет мозговой метаболизм и потребление кислорода, а значит, обладает предполагаемым нейропротективным действием. Как и другие препараты для седации, пропофол может вызвать гипотензию, которая негативно отразится на перфузии мозговой ткани. В рекомендациях ВТФ с уровнем доказательности 2 пропофол рекомендуется для контроля внутричерепного давления [2]. Однако в высоких дозах он может приводить к значительному росту заболеваемости вследствие развития синдрома длительной инфузии пропофола [12].

ВТФ-протокол с уровнем доказательности 2 гласит, что с целью контроля повышенного внутричерепного давления, не поддающегося максимальному стандартному медикаментозному и хирургическому лечению, рекомендуется назначение барбитуратов в высоких дозах при условии стабильной гемодинамики у пациента.

Гиперосмолярный препарат маннитол и гипертонический раствор натрия хлорида являются препаратами первой линии для терапии острого повышения ВЧД. Главным механизмом действия этих препаратов является мобилизация воды из ткани мозга во внутрисосудистый сектор благодаря осмотическому градиенту. Существуют доказательства того, что маннитол оказывает положительное влияние на реологические

свойства крови. В противовес этому гипертонический раствор натрия хлорида может негативно воздействовать на ряд клеточных систем (например, микроциркуляция, иммунная система). Традиционно маннитол является препаратом выбора, он рекомендуется в ВТФ-протоколе с уровнем доказательности 2. Маннитол назначается внутривенно болюсно в дозировке 0,25–1 г/кг, при необходимости инфузию можно повторить. Однако последние исследования показывают, что более высокие дозы маннитола (1,4 г/кг) могут быть эффективнее, чем стандартные (0,7 г/кг) — указанные в текущих рекомендациях ВТФ [17]. Длительная инфузия маннитола не рекомендуется. Побочные эффекты включают расстройства диуреза, развитие острого повреждения почек, электролитные расстройства. Маннитол может проникать через гематоэнцефалический барьер, что приводит к ребаунд-эффекту и неконтролируемому повышению ВЧД. Для предотвращения нефротоксичности данный препарат необходимо назначать при осмолярности плазмы не выше 320 мОсм/л. Маннитол необходимо хранить в подогреваемом шкафу для предотвращения кристаллизации.

Гипертонический раствор натрия хлорида не рекомендуется к применению в последнем протоколе ВТФ ввиду отсутствия значимой доказательной базы. Однако в результате последнего метаанализа выяснилось, что гипертонический раствор более эффективен, чем маннитол, для контроля повышенного ВЧД [11, 17]. И в последнем протоколе ERAVI team сказано, что гипертонический раствор NaCl снижает ВЧД более эффективно, чем манитол. Кроме того, гипертонический раствор NaCl может применяться в неотложной помощи для ресусцитации у пациентов с ЧМТ, так как приводит к повышению церебральной оксигенации [17].

Системная гипертензия/гипотензия. У пациентов с тяжелой ЧМТ гипотензия (систолическое артериальное давление ниже 90 мм рт.ст.) ассоциируется с худшими исходами заболевания, включающими высокую смертность. Единичные эпизоды гипотензии значительно повышают риск смертности. Идеальный уровень системного артериального давления у пациентов с тяжелой ЧМТ неизвестен. Однако АД ниже 90 мм рт.ст. должно быть скорректировано с максимальной скоростью. В рекомендациях ВТФ не указано препаратов и способов коррекции повышенного АД. Но в случаях, когда терапия необходима, следует применять короткодействующие препараты с быстрым развитием эффекта. В ряде исследований установлено, что препарат нитроглицерин эффективен у пациентов с ЧМТ и гипертензией, он не оказывает пагубного воздействия на оксигенацию головного мозга.

Стратегии нейропротекции. В дополнение к разработкам методов контроля ВЧД и ЦПД проведено много исследований препаратов с потенциально нейропротективным воздействием для блокирования каскада вторичного повреждения мозговой ткани. Гипотезы, которые поддерживаются в данных исследованиях, направлены на скаведжинг свободных радикалов, антиоксидантное и противовоспалительное воздействие, ингибирование поступления свободных ионов кальция в нейроны различными механизмами.

Однако практически все большие клинические испытания в этой области были безуспешными.

В последних проспективных плацебо-контролируемых исследованиях по использованию прогестерона у пациентов с тяжелой ЧМТ показано, что у больных улучшаются исходы и снижается летальность. С точки зрения терапии ЧМТ прогестерон защищает и восстанавливает гематоэнцефалический барьер, уменьшает церебральный отек путем уменьшения вазогенного и цитотоксического отека, нормализует ауторегуляцию воды в мозговой ткани (аквапориновые каналы), блокирует воспалительный каскад и синтез провоспалительных цитокинов в ответ на нейротравму, уменьшает свободнорадикальное и липидное окисление и, наконец, уменьшает выраженность апоптоза. В метаанализе, проведенном ERABI, есть данные, что применение прогестерона позволяет снизить 30-дневную смертность у пациентов с ЧМТ. Прогестерон улучшает оценки по Шкале исходов Глазго и модифицированной Шкале функциональной самостоятельности (FIM) к 3 и 6 месяцам после травмы. В настоящее время проходят 2 больших исследования — ProTECTIII (завершится в 2015 году) и SyNAPSe (на момент написания статьи завершено, но результаты находятся в стадии обработки). По окончании этих исследований можно будет делать более значимые выводы о целесообразности применения прогестерона у пациентов с ЧМТ.

Несколько новых препаратов показали свою эффективность при исследованиях на моделях ЧМТ, дальнейшие их испытания продолжаются. Так, интересно, что статины показали свою эффективность в снижении функционального неврологического дефицита в преклинических исследованиях. Применение β -блокаторов и эритропоэтина ассоциируется со снижением летальности в обсервационных исследованиях. Однако на данный момент только начинаются клинические исследования данных препаратов у пациентов с ЧМТ.

Существуют некоторые небольшие исследования, целью которых является сокращение времени выхода пациента из комы и уменьшение неврологического дефицита. Метилфенидат улучшает когнитивные функции (память, скорость обработки информации), но не устраняет расстройства высшей нервной деятельности. В некоторых исследованиях показано, что агитация и агрессия пациентов во время пребывания в клинике могут быть купированы β -блокаторами. Ограниченное количество исследований показывает, что амантадин ускоряет выход пациента из комы. Недавнее рандомизированное исследование установило, что применение амантадина у пациентов после ЧМТ сокращает сроки реабилитации. В последнем метаанализе ЕСАВІ, проведенном в 2013 году, говорится, что амантадин может улучшить сознание и познавательную функцию у коматозных пациентов с ЧМТ [3].

В плане нейропротективного действия интересен эритропоэтин. Проведены клинические исследования, в которых показано, что назначение эритропоэтина улучшает восстановление функций ЦНС у пациентов после инсульта и ЧМТ [18]. Совсем недавно

было показано, что спираль В (аминокислотные остатки 58–82) эритропоэтина и 11-а-пептид, состоящий из смежных аминокислот, образуют комплекс Helix В, а нейропротективное действие эритропоэтина обуславливается этими неэритрогенными протеинами. При применении данных пептидов в клинической практике возможно снижение повреждения ткани мозга без возникновения побочных эффектов от применения эритропоэтина, таких как рост гематокрита.

Нефармакологические вмешательства. Установлено, что подъем изголовья кровати на 30 градусов является оптимальным, снижает ВЧД и повышает ЦПД. Это стало стандартом в терапии пациентов с тяжелой ЧМТ [13].

В протоколе ВТФ по лечению пациентов с ЧМТ с уровнем доказательности II рекомендуется не проводить профилактическую гипервентиляцию (PaCO_2 25 мм рт.ст. или ниже). В ходе рандомизированного исследования установлено, что исход через 3 и 6 месяцев был значительно менее благоприятным в тех случаях, когда применялась профилактическая гипервентиляция, по сравнению с теми случаями, когда она не применялась. Также применения гипервентиляции следует избегать в первые 24 ч после травмы, когда мозговой кровоток часто критически ослаблен. Для достижения клинического эффекта гипервентиляции достаточно удерживать PaCO_2 на уровне 30–35 мм рт.ст. А в метаанализе, проведенном ЕСАВІ в 2013 году, говорится, что гипервентиляция при показателях PaCO_2 ниже 34 мм рт.ст. может привести к увеличению гипоперфузии мозговой ткани [14].

Гипотермия/гипертермия. Гипертермия распространена у пациентов с ЧМТ ввиду нарушения центральной терморегуляции. Данное состояние ассоциируется с ухудшением управляемости ВЧД и худшими неврологическими исходами, что подтверждено в обсервационных исследованиях. Однако неясно, приводит ли нормализация температуры тела к улучшению контроля ВЧД. Сейчас многими авторами рекомендуется проводить агрессивную фармакологическую и нефармакологическую терапию, направленную на борьбу с гипертермией [13, 14]. Что касается гипотермии, то в рекомендациях ВТФ обобщенные данные показывают, что профилактическая гипотермия незначительно связана со сниженной смертностью по сравнению с нормотермическим контролем [16]. Однако предварительные результаты дают основание предполагать, что наблюдается большее снижение риска смертности, когда целевая температура поддерживается более 48 часов (уровень доказательности 3). Профилактическая гипотермия связана со значительно более высокими баллами по шкале оценки исхода Глазго по сравнению с баллами при нормотермическом контроле (уровень доказательности 3) [2].

Профилактика судорог. Пациенты с ЧМТ имеют высокий риск развития судорог. Ключевое рандомизированное исследование показало эффективность фенитоина для предотвращения ранних судорог. Однако исследование применения данного препарата для профилактики поздних судорог признано неадекватным [15]. Поэтому в рекомендациях ВТФ с уров-

нем доказательности II фенитоин рекомендуется для профилактики только ранних судорог у пациентов с факторами риска их развития. В предыдущей редакции рекомендаций ВТФ рекомендовалось применение карбамазепина для терапии судорожного синдрома. Однако в последних, актуальных рекомендациях этого пункта нет. Вальпроат также не рекомендуют применять для предотвращения поздних посттравматических судорог (уровень доказательности 2).

Нутритивная поддержка. В рекомендациях ВТФ имеется пункт, который гласит: питание пациентов должно быть таким, чтобы к 7-му дню после травмы достичь полного возмещения калорий. Последние исследования указывают на то, что нутритивная поддержка в первые 5 дней после ЧМТ связана со снижением летальности.

Таким образом, патогенетическая интенсивная терапия тяжелой черепно-мозговой травмы должна основываться на базисной терапии, выполненной в соответствии с современными международными рекомендациями. Кроме того, именно комплексная терапия, включающая методы фармакологической и нефармакологической нейропротекции, может обеспечить успех в лечении данного контингента больных.

Список литературы

1. Потапов А.А. К изучению социально-экономических последствий нейротравмы / А.А. Потапов, Н.А. Потапова, Л.Б. Лихтерман // *Проблемы социальной гигиены и история медицины*. — 2011. — № 4. — С. 3-10.
2. *Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury*, 3rd ed. // *J. Neurotrauma*. — 2007. — 24 (suppl. 1). — S1-S106.
3. *Evidence-Based Review of Moderate to Severe Acquired Brain Injury* // *Executive Summary*. — 2013. — V. 9.
4. Lu J. Mortality from traumatic brain injury / J. Lu, A. Marmarou, S. Choi et al. // *Acta Neurochir*. — 2005. — 95. — 281-285.
5. Ghajar J. Survey of critical care management of comatose, head-injured patients in the United States / J. Ghajar, R.J. Hariri, R.K. Narayan et al. // *Crit. Care Med*. — 1995. — 23. — 560-567.
6. Alistair D. Nichol a, b, D. James Cooper a, b. Can we improve neurological outcomes in severe traumatic brain injury? Something old

(early prophylactic hypothermia) and something new (erythropoietin). *Injury* // *Int. J. Care Injured*. — 2009. — 40. — 471-478.

7. Heschdorfer D., Ghajar J., Iacono L. Predictors of compliance with the evidence-based guidelines for traumatic brain injury care: a survey of United States trauma centers // *J. Trauma*. — 2002. — 52. — 1202-1209.
8. Fakhry S.M., Trask A.L., Waller M.A. et al. IRTIC Neurotrauma Task Force: Management of brain-injured patients by an evidence-based medicine protocol improves outcomes and decreases hospital charges // *J. Trauma*. — 2004. — 56. — 492-493.
9. Palmer S., Bader M., Qureshi A. et al. The impact on outcomes in a community hospital setting of using the AANS traumatic brain injury guidelines. *American Association of Neurological Surgeons* // *J. Trauma*. — 2001. — 50. — 657-664.
10. Vitaz T., McIlvoy L., Raque G. et al. Development and implementation of a clinical pathway for severe traumatic brain injury // *J. Trauma*. — 2001. — 51. — 369-375.
11. Clifton G.L., Miller E.R., Choi S.C. et al. Fluid thresholds and outcome from severe brain injury // *Crit. Care Med*. — 2002. — 30. — 739-745.
12. Kang T.F. Propofol infusion syndrome in critically ill patients // *Ann. Pharmacother*. — 2002. — 36. — 1453-1456.
13. Meyer M.J., Megyesi J., Meythaler J., Murie-Fernandez M., Aubut J.A., Foley N. et al. Acute management of acquired brain injury part I: an evidence-based review of non-pharmacological interventions // *Brain Inj*. — 2010. — 24. — 694-705.
14. Meyer M.J., Megyesi J., Meythaler J., Murie-Fernandez M., Aubut J.A., Foley N. et al. Acute management of acquired brain injury part II: an evidence-based review of pharmacological interventions // *Brain Inj*. — 2010. — 24. — 706-711.
15. Meyer M.J., Megyesi J., Meythaler J., Murie-Fernandez M., Aubut J.A., Foley N. et al. Acute management of acquired brain injury part III: an evidence-based review of interventions used to promote arousal from coma // *Brain Inj*. — 2010. — 24. — 722-9.
16. Clifton G.L., Valadka A., Zygun D., Coffey C.S., Drever P., Fourwinds S. et al. Very early hypothermia induction in patients with severe brain injury (the National Acute Brain Injury Study: Hypothermia II): a randomised study // *Lancet Neurol*. — 2011. — 10. — 131-9.
17. Sakellariadis N., Pavlou E., Karatzas S., Chroni D., Vlachos K., Chatzopoulos K. et al. Comparison of mannitol and hypertonic saline in the treatment of severe brain injuries // *J. Neurosurg*. — 2011. — 114. — 545-8.
18. Talving P., Lustenberger T., Kobayashi L., Inaba K., Barmpras G., Schnuriger B. et al. Erythropoiesis stimulating agent administration improves survival after severe traumatic brain injury: a matched case control study // *Ann. Surg*. — 2010. — 251. — 1-4.

Получено 20.05.14 ■

Черній Т.В., Стєцик В.Ю., Черній В.І.
Донецький національний медичний університет
ім. М. Горького

ЧЕРЕПНО-МОЗКОВА ТРАВМА В АСПЕКТІ ДОКАЗОВОЇ МЕДИЦИНИ: ОГЛЯД АКТУАЛЬНИХ МІЖНАРОДНИХ РЕКОМЕНДАЦІЙ

Резюме. Автори статті провели аналіз сучасних рекомендацій Фонду черепно-мозкової травми Brain Trauma Foundation і ERABI team (Evidence — Based Review of Moderate to Severe Acquired Brain Injury). У статті узагальнено основні пункти існуючих міжнародних рекомендацій з новими дослідженнями в галузі лікування пацієнтів з тяжкою черепно-мозковою травмою; обговорюється питання моніторингу внутрішньочерепного тиску і шляхи медикаментозного і нефармакологічного впливу на цей показник. Крім того, приділено увагу питанням підтримки оптимального системного АТ, терморегуляції, профілактиці судом. Питання нейропротекції також обговорюються в даному матеріалі.

Ключові слова: черепно-мозкова травма, рекомендації, нейропротекція, внутрішньочерепний тиск.

Cherniy T.V., Stetsik V.Yu., Cherniy V.I.
Donetsk National Medical University named after M. Gorky,
Donetsk, Ukraine

TRAUMATIC BRAIN INJURY IN TERMS OF EVIDENCE-BASED MEDICINE: AN OVERVIEW OF CURRENT INTERNATIONAL GUIDELINES

Summary. The authors analyzed the current guidelines of Brain Trauma Foundation and ERABI team (Evidence-Based Review of Moderate to Severe Acquired Brain Injury). The article summarizes the main points of the existing international guidelines with new researches on the treatment of patients with severe traumatic brain injury; discusses intracranial pressure monitoring and ways of non-pharmacological and pharmacological impact on this indicator. In addition, attention is paid to maintain optimal systemic blood pressure, temperature regulation, prevention of seizures. Questions of neuroprotection are also discussed in this material.

Key words: traumatic brain injury, guidelines, neuroprotection, intracranial pressure.