

В.И. Черний, д.м.н., профессор, Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

Черепно-мозговая травма в аспекте доказательной медицины

В мире ежегодно на 2% увеличивается число пострадавших с черепно-мозговыми травмами (ЧМТ), из них 1,5 млн погибает и 2,4 млн становится инвалидами (Л.Б. Лихтерман, 2006).

Лечение больных с ЧМТ ежегодно обходится в 40 млрд долларов.

В Украине за последние 10 лет частота ЧМТ выросла более чем вдвое, что составляет более 200 тыс. человек ежегодно (Н.Е. Полищук с соавт., 2002). По данным Ю.А. Зозули, одна четверть больных с ЧМТ нуждается в лечении в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), при этом летальность в зависимости от тяжести заболевания колеблется от 43,6 до 61%. Это касается прежде всего пациентов с тяжелой ЧМТ (оценка состояния пациента при поступлении в отделение менее 8 баллов по шкале комы Глазго (ШКГ)).

В настоящее время общепринято, что лечение тяжелой ЧМТ должно базироваться на научной обоснованности комплекса интенсивной терапии. Такой комплекс предусматривает использование в основном тех методов, эффективность которых объективно доказана с помощью рандомизированных контролируемых исследований, ограничивает или исключает применение сомнительных и неэффективных методов.

Такие организации, как NICE (National Institute for Clinical Excellence) и BTF (Brain Trauma Foundation), регулярно выпускают протоколы и рекомендации ведения пациентов с тяжелой ЧМТ. Данные этих протоколов основаны на многоцентровых проспективных рандомизированных исследованиях и соответствуют принципам доказательной медицины.

Анализируя большое количество современных протоколов по лечению ЧМТ, необходимо отметить, что практические рекомендации основаны на трех уровнях доказательств: 1-й — стандарт, который необходимо применять обязательно; 2-й — рекомендация, применять желательно; 3-й — опциональная информация, которая применяется по усмотрению.

Таким образом, медицина, основанная на доказательствах, или доказательная медицина («evidence-based medicine»), использует, как правило, данные 1 и 2-го классов. Для ЧМТ в силу недостаточного количества исследований 1-го и даже 2-го класса рекомендации на уровне стандартов сформулированы только для разделов гипервентиляции, применения глюкокортикоидов и роли противосудорожной терапии. Остальные пункты сформулированы на уровне опций (вариантов, мнений).

Из доказательств 1-го уровня установлено, что применение гормонов при ЧМТ увеличивает летальность на 4%. Поэтому они не рекомендуются к применению.

Из доказательств 2-го уровня приняты рекомендации, касающиеся следующих положений: необходимо избегать гипотензии и поддерживать систолическое АД более 90 мм рт. ст.; избегать профилактической гипервентиляции (pCO_2 менее 35 мм рт. ст.); проводить мониторинг внутричерепного давления (ВЧД) всем пациентам с оценкой по ШКГ менее 8 баллов и с имеющимися нарушениями на компьютерной томографии; поддерживать ВЧД на уровне не более 20 мм рт. ст.

Рекомендуется установка желудочкового катетера как наиболее безопасный, реальный и относительно недорогой способ мониторинга ВЧД (ошибка метода ± 2 мм в пределах от 0–20 мм рт. ст.). Для профилактики раннего судорожного синдрома (до 7 дней) рекомендовано применение антиконвульсантов. Не рекомендуется профилактическое применение противосудорожных препаратов для предупреждения отсроченных судорог. Кормление больных с ЧМТ необходимо начинать в первые трое суток (полный калораж).

Из доказательств 3-го уровня рекомендуется избегать гипоксии: pO_2 должно быть более 60 мм рт. ст., а сатурация более 90%. В случае применения гипервентиляции необходимо мониторировать уровень кислорода в луковиче яремной вены.

На основании приведенных научных данных BTF регулярно выпускает протоколы и рекомендации по ведению пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой. Приведем один из них.

Основные положения протокола BTF

1. Критерии включения: возраст более 14 лет, оценка по ШКГ менее 8 баллов.

2. Поступление в нейрореанимационное отделение.

3. Оформление истории болезни.

4. Установка монитора ВЧД, вентрикулометрия.

Показатель ВЧД в последние годы приобрел весомое значение и стал, по сути, краеугольным камнем в терапии тяжелой ЧМТ. Все современные протоколы и рекомендации по лечению тяжелой ЧМТ основаны на постоянном мониторинге ВЧД, поддержании его в пределах нормы и быстрой коррекции. Благодаря внедрению протоколов, основанных на принципах доказательной медицины, сейчас в США у 85% больных с тяжелой ЧМТ ведется мониторинг ВЧД, что за 10 лет привело к значительному снижению смертности и улучшению исходов.

5. Искусственная вентиляция легких (ИВЛ). Целевое $pCO_2=35$ мм рт. ст., недопущение гипервентиляции.

6. Установка катетера в лучевой артерии (для прямого измерения артериального давления — АД) и в легочной артерии.

7. Оптимизация положения головы для снижения ВЧД.

8. Активное поддержание нормотермии.

9. Аналгоседация (морфин + лоразепам).

10. Управление АД и ВЧД так, чтобы церебральное перфузионное давление (ЦПД) было более 70 мм рт. ст. и ВЧД менее 20 мм рт. ст. Если ВЧД более 20 мм рт. ст., рекомендуется следующий алгоритм:

- дренаж вентрикулостомы;
- углубить аналгоседацию;
- инфузия кристаллоидов с целью нормализации внутрисосудистого объема;
- ввести миорелаксанты;
- ввести маннитол внутривенно болюсно в дозе 0,5–1 мл/кг;
- мониторинг осмолярности сыворотки крови (каждые 4–6 ч), пока осмолярность менее 320 мОм/л.

11. Если сохраняется повышенное ВЧД, провести консультацию с нейрохирургами о целесообразности применения пентобарбиталовой комы.

12. Обеспечить продолжительный прикроватный ЭЭГ-мониторинг.

За прошедшие пять лет в протоколах появился целый ряд новых положений:

1. Мониторинг содержания кислорода в ткани мозга.

Исследование ВЧД дает ограниченную информацию о церебральном кровотоке, доставке кислорода и метаболизме. Для предупреждения церебральной ишемии рекомендуется определять сатурацию кислорода в крови яремной вены и мониторировать уровень кислорода в ткани мозга (3-й уровень доказательств).

Сатурация крови кислородом в луковиче яремной вены (SjO_2) в норме составляет 54–75%. Изменения SjO_2 интерпретируются следующим образом. Если SjO_2

меньше 75%, то мозговой кровоток превышает метаболические потребности мозга. Это следствие относительной или абсолютной гиперемии и не исключает наличия очаговой ишемии. Если SjO_2 меньше 50%, то мозговой кровоток снижен, отмечается относительная гипоперфузия с увеличенной экстракцией кислорода. Если SjO_2 меньше 40%, то мозговой кровоток резко редуцирован — угроза ишемии мозга, неадекватная доставка мозгу кислорода.

Оценка церебральной оксигенации может осуществляться методом прямого определения напряжения кислорода в ткани мозга ($ptiO_2$) и методом церебральной оксиметрии.

Преимуществом метода прямого определения напряжения кислорода в ткани мозга является возможность постоянного определения $ptiO_2$. Для диагностики ишемии головного мозга необходимо учитывать, что нормальные значения $ptiO_2$ составляют 25–30 мм рт. ст., а ишемический порог — 8–15 мм рт. ст. К недостаткам метода относится локальный характер измерений и хрупкость датчиков прибора.

Возможны осложнения, связанные с риском повреждения функционально важных областей мозга и кровеносных сосудов и опасностью гнойно-септических осложнений.

Преимуществом метода церебральной оксиметрии (rSO_2) является неинвазивность, простота использования, возможность диагностики ишемии и гиперемии мозга, контроль за оксигенацией мозга при проведении различных манипуляций (интубация трахеи, трахеостомия, санация трахео-бронхиального дерева, фибробронхоскопия). К недостаткам необходимо отнести относительность получаемых данных, сложность интерпретации результатов, регионарный характер методики (косвенные показатели).

2. Профилактическая гипотермия.

В последние годы гипотермия как метод нейропротекции все больше привлекает внимание. Гипотермия оказывает следующие положительные эффекты: уменьшает уровень мозгового метаболизма, степень неврологических осложнений ЧМТ, разрушение ткани, аксональное повреждение, отек, микрососудистую дисфункцию. Благодаря этим множественным эффектам в данный момент проводятся два крупных исследования 3-й фазы по гипотермии при ЧМТ. Поэтому до сих пор остается открытым вопрос об оптимальной температуре, длительности лечения и минимизации системных осложнений (BTF, 2007). Кроме того, благодаря гипотермии можно существенно расширить терапевтическое окно для антиоксидантов (Baganova et al., 2008), комбинированное использование метода гипотермии и антиоксидантов потенцирует защиту сосудов.

В то же время гипотермия, расширяющая терапевтическое окно для лечения ЧМТ, способствует замедлению фармакодинамических свойств препаратов. При понижении температуры тела на 1°С снижается уровень церебрального метаболизма на 5–7%, что позволяет контролировать



В.И. Черний

уровень ВЧД. При снижении температуры у больных с ЧМТ до уровня 32–35°С более 48 ч снижается смертность (3-й уровень доказательств).

3. Профилактика инфекционных осложнений при тяжелой ЧМТ применяется если:

- катетер стоит больше 5 дней;
- есть сопутствующие системные инфекции;
- открытая ЧМТ;
- катетер поврежден и протекает.

4. Профилактика венозных тромбозов, которые при тяжелой ЧМТ встречаются в 20% наблюдений. Рекомендуются традиционные мероприятия: механическая компрессия конечностей, бинты, чулки и применение низкомолекулярных или нефракционированных гепаринов (3-й уровень доказательств).

5. Гиперосмолярная терапия.

Рекомендуется введение маннитола в дозе 0,25–1,0 мг/кг для снижения ВЧД, избегая гипотензии (2-й уровень доказательств). Рассматривается тщательное мониторирование ВЧД при применении маннитола (3-й уровень доказательств).

В настоящее время гипертонический раствор является очень популярным препаратом, который применяют при ЧМТ. Маннитол, создающий осмолярный градиент, мобилизует воду вокруг интактного гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) и нормализует местный мозговой кровоток. Гипертонический раствор оказывает аналогичный, иногда более сильный осмолярный градиент, также снижающий ВЧД. Для интенсивной терапии повышенного ВЧД гиперосмолярные растворы следует вводить каждые 4–6 ч или непрерывно, потому что феномен «рикошета» может привести к обратному изменению онкотического давления и перемещению жидкости во внутриклеточное пространство мозга.

Гипертонический раствор, применяющийся при ЧМТ с целью нормализации ВЧД и АД, улучшает органный кровоток, обладает положительным инотропным эффектом и убирает воду из области интактного ГЭБ путем дегидратации эндотелиальных клеток и эритроцитов (Tommasino and Picozzi, 2007). Кроме того, гипертонический раствор уменьшает адгезию лейкоцитов и выраженность воспалительного ответа на повреждение. Благодаря увеличению плазменного объема и нормализации сосудистой ауторегуляции путем воздействия на сосудистый эндотелий уменьшается церебральный отек и выраженность иммунологической реакции на повреждение.

Гипертонические растворы широко использовались на догоспитальном этапе и в ОРИТ, проводились клинические исследования по их применению при ЧМТ. Гипертонические растворы рекомендуются в сочетании с основной терапией ЧМТ для уменьшения процессов нейронального и диффузного аксонального повреждения.

В некоторых исследованиях было проведено сравнение эффективности маннитола и гипертонических растворов.

Продолжение на стр. 50.

В.И. Черний, д.м.н., профессор, Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

Черепно-мозговая травма в аспекте доказательной медицины

Продолжение. Начало на стр. 49.

Вияснилось, що гіпертонічні розчини знижують і утримують ВЧД на нормальному рівні більш ефективно. Осмотерапія, застосовувана тривале час, призводить до електролітних порушень, зокрема до гіпернатріємії, СН, флебітам. Сьогодні немає достовірних доказів переваг гіпертонічних розчинів над маннітолом. Исследованиями не рекомендується введення особливо гіпертонічних розчинів по причині ризику гіпернатріємії, замість цього пропонується комбіноване введення маннітолу, гідроксиетилкрахмалу і гіпертонічних розчинів. Тщательний контроль інфузійної терапії, електролітного статусу і осмолярності (менше 320 ммоль/л) – обов'язкові умови для використання гіпертонічних розчинів.

6. Аналгоседация применяется на основании доказательств 2-го уровня:

1) рекомендуется пропופол для седации и контроля за ВЧД;

2) не рекомендуется профилактическое применение барбитуратов при наличии всплесков на ЭЭГ;

3) рекомендуются высокие дозы барбитуратов для контроля за ВЧД, однако необходимо помнить о стабильности гемодинамики;

4) следить за возможным развитием синдрома, связанного с длительной инфузией пропופола, проявляющегося гиперкалиемией, гепатомегалией, липидемией, метаболическим ацидозом, недостаточностью миокарда, рабдомиолизом, почечной недостаточностью и смертью.

7. Поддержание церебральной перфузии.

Так как оптимальный уровень церебральной перфузии до сих пор не известен, то следует избегать агрессивных попыток достижения уровня ЦПД до 70 мм рт. ст. путем инфузионной терапии и введения вазопрессоров, потому что резко возрастает риск острого респираторного дистресс-синдрома (2-й уровень доказательств).

8. К сожалению, ни один прокол лечения ЧМТ, основанный на доказательной медицине, не акцентирует внимание на инфузионной терапии. Тем не менее поддержание нормального коллоидно-осмотического давления крайне важный момент интенсивной терапии тяжелой черепно-мозговой травмы.

Введение альбумина пациентам, находящимся в критическом состоянии, в последнее время считалось нежелательным элементом терапии, увеличивающим смертность. Однако последние метаанализы показали отсутствие неблагоприятных реакций на введение альбумина, более того, установлено, что гиперонкотический 20% раствор альбумина улучшает органную функцию, оцениваемую по шкале SOFA. Альбумин быстро оказывает ожидаемый эффект: переход жидкости из интерстициального пространства в сосудистое русло, тем самым высоко онкотическое давление в плазме снижает ВЧД путем уменьшения капиллярной фильтрации жидкости в мозговую ткань через поврежденный ГЭБ. Таким образом, альбумин снова приобретает важное место в терапии пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой.

Необходимо отметить, что постоянно ведутся разработки новых направлений интенсивной терапии ЧМТ.

9. Декомпрессионная краниотомия.

Это метод, по поводу которого в настоящее время нет однозначного мнения. Применяется уже более века как метод контроля за степенью отека мозга и для снижения ВЧД. Несмотря на популярность этой проблемы (более 250 работ

за последние 10 лет), техника декомпрессионной краниотомии не претерпела изменений. Она не улучшает исход ЧМТ и имеет множество побочных эффектов. По последним данным, размер краниотомии должен быть не менее 15 на 15 см.

10. Мониторинг.

Мониторинг при тяжелой ЧМТ крайне важен, так как развитие осложнений связано с отсутствием адекватного мониторинга. Мониторинг строго показан пациентам с аналгоседацией, находящимся на ИВЛ. Кроме стандартного системного мониторинга, важно постоянное мониторирование ВЧД и ЦПД. Предпочтительно применение внутрижелудочковых катетеров, легко обслуживаемых, безопасных и позволяющих осуществлять дренаж ликвора. Субдуральные и эпидуральные катетеры не рекомендуются использовать.

Интенсивная терапия с исследованием мониторинга церебрального перфузионного давления использует следующую идеологию: CPP = MAP – ICP (где CPP – Cerebral Perfusion Pressure; MAP – Mean Arterial Pressure; ICP – Intracranial Pressure). Основная цель интенсивной терапии – достижение CPP (церебрального перфузионного давления) до 70 мм рт. ст., при этом ICP (интракраниальное давление) должно быть ниже 25 мм рт. ст. в первые сутки, а MAP (среднее артериальное давление) должно быть около 95 мм рт. ст.

Стабильная или улучшающаяся неврологическая симптоматика предусматривает следующие физиологические параметры: SjO₂ и rSO₂ 55-75%; PtiO₂ > 20 мм рт. ст.; ВЧД не более 20-25 мм рт. ст., CPP не менее 60 мм рт. ст.; РаСО₂ 33-40 мм рт. ст.; РаО₂ не менее 140 мм рт. ст.; ЦПД 5-10 мм рт. ст. При этом осмолярность в плазме крови в норме или выше, а концентрация глюкозы, калия и натрия в плазме крови в пределах нормы.

Интересны исследования в области монотерапии ЧМТ, где в более чем 130 экспериментальных исследованиях был получен позитивный результат (Marklund et al., 2006). В крупном исследовании, проведенном Американским национальным институтом инсульта, была сделана попытка комбинирования шести наиболее успешных новых нейротропных препаратов с комплексом классической интенсивной терапии ЧМТ с целью создания эффективной нейропротекции. Особо подчеркивается важность проведения полного комплекса лечения в первые 72 ч после травмы.

Из множества крупных мировых исследований, проводящихся в данный момент, привлекает внимание успешное использование австралийскими и американскими исследователями эритропоэтина при тяжелой ЧМТ. Эритропоэтин – это гликопротеиновый гормон с цитокиноподобным эффектом. Это гемопоэтический фактор роста, синтезирующийся в почках и печени. Его синтетический аналог используется для терапии хронической анемии, связанной с почечной недостаточностью, онкопатологией и СПИДом. Он проникает через гематоэнцефалический барьер и оказывает нейропротективное действие на ЦНС. В данный момент отчетливо наблюдается рост интереса к этому препарату с целью снижения частоты использования препаратов крови и связанных с этим осложнений (Cogwin et al., 2002).

Крупное исследование, проведенное в 2007 году, показало снижение смертности у пациентов с травмой при использовании эритропоэтина. Введение препарата оказывало нейропротективный эффект во всех исследованиях, моделировавших травму ЦНС. Терапевтическое

окно эритропоэтина составляет 6 ч (Brines et al., 2000; Cherian et al., 2007). Если препарат был введен не более чем через 6 ч после травмы, у него наиболее мощно проявлялись следующие эффекты: уменьшение нейронального апоптоза, противовоспалительный эффект, уменьшение церебрального вазоспазма и улучшение мозгового кровотока. Даже в случае отсроченного введения эритропоэтин оказывал нейростимулирующий и ангиостимулирующий эффект, увеличивал уровень гематокрита, в результате пациенты не нуждались в переливании препаратов крови. Ранее применение препарата, до 24 ч после травмы, уменьшает степень вторичного повреждения мозга и улучшает неврологический исход.

Единственным серьезным побочным эффектом эритропоэтина является риск тромбоза глубоких вен (Cogwin et al., 2007). Однако анализ группы пациентов, которым с целью профилактики вводился гепарин, показал, что этот способ нивелирует риск развития тромбозов глубоких вен, связанных с применением эритропоэтина. Кроме того, в сочетании с L-аргинином, он существенно улучшает мозговой кровоток (Cherian et al., 2007), а введение стероидов, напротив, ослабляет противовоспалительный эффект эритропоэтина (Gorio et al., 2005).

Определенный интерес в изучении нейропротекции представляет цитиколин. Метаанализ результатов исследования выявил умеренную эффективность цитиколина, клинические исследования его эффективности продолжаются. Это препарат, обладающий быстрыми нейропротективными эффектами, потенцирующий восстановление неврологического статуса после ЧМТ и инсульта. Он не имеет побочных эффектов, его фармакокинетика и биодоступность хорошо изучены. Данные, собранные в результате исследований на животных, показали, что цитиколин оказывает множественный эффект, направленный на минимизацию нейронального повреждения после ЧМТ, потенцирование синтеза фосфатидилхолина, блокирование оксидативного стресса и процессов апоптоза, активацию холинергической и допаминергической нейропередачи. Столь множественные положительные механизмы действия цитиколина делают его отличным кандидатом в новые перспективные препараты для лечения тяжелой ЧМТ. В настоящее время проводится крупное мультицентровое исследование эффективности цитиколина при ЧМТ. Кроме того, он уже прошел доклинические испытания при терапии инсульта в комбинации с актилизе (tPA) и урокиназой.

При ЧМТ цитиколин следует комбинировать с препаратами, снижающими степень нейронального и диффузного аксонального повреждения, обладающими противовоспалительным эффектом. К таким препаратам причисляют гипертонический раствор, статины, прогестерон, эритропоэтин, циклоспорин А.

Статинами называют вещества, являющиеся ингибиторами синтеза холестерина. В настоящее время появились доказательства нейропротекторных свойств статинов, не связанных с действием на холестерин. К примеру, в острой стадии ЧМТ статины оказывают противовоспалительный эффект, благодаря чему уменьшается вероятность развития церебрального отека и внутричерепной гипертензии. Статины также обладают эндотелиопротекторными свойствами, благодаря чему восстановление церебральной перфузии после травмы происходит значительно быстрее. В подострой и хронической стадии заболевания, статины

оказывают эффект на нейро- и ангиогенез, способствуют скорейшему восстановлению неврологических функций. Статины хорошо переносятся пациентами, введение легко контролируемо, побочные эффекты хорошо изучены (миопатия и увеличение трансаминаз) и корригируются.

Новый препарат в этом списке нейропротекторов – это прогестерон. Он хорошо известен и широко используется в акушерстве и гинекологии, однако достоверно изучено наличие рецепторов к нему в ЦНС у мужчин и женщин. Прогестерон влияет на нейрональную дифференцировку в период беременности. С точки зрения терапии ЧМТ прогестерон защищает и восстанавливает гемато-энцефалический барьер, уменьшает церебральный отек путем уменьшения вазогенного и цитотоксического отека, нормализует ауторегуляцию воды в мозговой ткани (аквопориновые каналы), блокирует воспалительный каскад и синтез провоспалительных цитокинов в ответ на нейротравму, уменьшает свободно-радикальное и липидное окисление и, наконец, уменьшает выраженность апоптоза.

Два исследования 2-й фазы доказали его эффективность (Xiao et al., 2008). Для достижения максимального эффекта от применения прогестерона при ЧМТ его следует комбинировать с другими препаратами, оказывающими сочетанное действие: защита мозговых сосудов, угнетение глутаматного каскада и выброса кальция, защита митохондрий, защита от токсического воздействия продуктов распада гемоглобина и свободно-радикального окисления, улучшение церебрального кровотока, модулирование каллекреин-кининовой системы, защита аксональных структур и цитоскелета, уменьшение диффузного аксонального повреждения. Особенно эффективна комбинация прогестерона с гипотермией.

Таким образом, для современной нейротравматологии с общей тенденцией к утяжелению ЧМТ, сопровождающихся все более длительной комой и грубыми посткоматозными психическими нарушениями, решающее значение приобретает применение препаратов, способствующих ускорению выхода из комы и последующему восстановлению психической деятельности больных.

Главной целью лечения пациента как на догоспитальном этапе, так и в специализированном отделении интенсивной терапии является предупреждение и ограничение повреждения мозга, обеспечение его восстановления путем уменьшения отека и нормализации ВЧД.

Общими задачами лечения является адекватная оксигенация, перфузия, питание, гликемический контроль и нормотермия. Должна проводиться защита мозга от судорог. Не рекомендуется гипервентиляция для контроля ВЧД, усиливающая степень ишемии. Осмотерапия по-прежнему является общепринятым и доказавшим свою эффективность способом регуляции ВЧД, не заменяющим декомпрессионную краниотомию, которая должна проводиться как можно раньше.

Исход пациентов с ЧМТ зависит от возраста, неврологического статуса, тяжести травмы и качества ухода, которое, в свою очередь, зависит от уровня развития здравоохранения. В терапии пациентов с тяжелой ЧМТ важно не только лечение в специализированном отделении, но и догоспитальная помощь, быстрая доставка в специализированный центр, госпитальный лечебно-реабилитационный комплекс.

Таким образом, уровень качества лечения больных с ЧМТ зависит не только от соответствующей интенсивной терапии, но и от качества организации медицинской помощи.

Список литературы находится в редакции