

DOI: 10.26693/jmbs02.06.111

УДК 617.51-001.4

Царев А. В.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ГИПОТЕРМИИ В КОМПЛЕКСЕ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ ТЯЖЕЛОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ

ГУ «Днепропетровская медицинская академия МОЗ Украины»,

Кафедра анестезиологии и интенсивной терапии, Днепр

resuscitation9@gmail.com

В статье представлены результаты изучения неврологических исходов у пациентов с тяжелой ЧМТ при использовании терапевтической гипотермии (ТГ) ($n=12$) в комплексе интенсивной терапии с целевым значением температуры ядра тела – $34,5\text{ }^{\circ}\text{C}$, в сравнении с группой контроля ($n=12$). Было выявлено раннее восстановление сознания (первые 5 суток) у 16,7% пациентов контрольной группы и 41,7% в группе ТГ ($p>0,05$). Динамика неврологического восстановления на 10 сутки с момента получения ЧМТ была достоверно лучше в группе ТГ по шкале ком Глазго: $12,5\pm 1,70$ по сравнению с $11,16\pm 1,86$ баллами в контроле ($p<0,05$). Аналогичная динамика была выявлена на момент выписки пациентов из лечебного учреждения: $11,75\pm 2,08$ и $13,33\pm 1,92$ баллов в первой и второй группах соответственно ($p<0,05$). При выписке из лечебного учреждения неврологическое восстановление на уровне СРС 1-2 отмечено у 58,3%, а на уровне СРС 3-4 у 41,7% пациентов в обеих группах. Средние значения исходов по шкале СРС на момент выписки из лечебного учреждения составили в контрольной группе $2,58\pm 1,11$ в группе ТГ $2,16\pm 0,9$ ($p>0,05$).

Ключевые слова: черепно-мозговая травма, терапевтическая гипотермия, неврологические исходы, интенсивная терапия.

Связь работы с научными программами, планами, темами. Работа выполнена в рамках НИР «Определение оптимальных методов анестезии и обеспечения периоперационного периода в различных областях хирургии, разработка новых подходов к интенсивной терапии пациентов в критических состояниях, на основании изучения патофизиологических изменений гомеостаза», № гос. регистрации 0117U004203.

Введение. При черепно-мозговой травме (ЧМТ) на протяжении периода ишемии, повреждение головного мозга определяется двумя основными факторами. Первый – степень выключения

тканевого кровотока в момент ишемии, а второй – длительность самого ишемического периода. Реципрокное взаимодействие между кровотоком и ишемизированной тканью обуславливает тканевое повреждение. Данные неблагоприятные аспекты восстановления перфузии характеризуются как реперфузионное повреждение [4].

В настоящее время терапевтическая гипотермия (ТГ) рассматривается как наиболее многообещающий физический метод нейропротекторной защиты головного мозга. В последние годы международной консенсусной конференцией предложена концепция целевого температурного менеджмента (Target Temperature Management). Профиль целевого температурного менеджмента включает в себя три различные фазы: 1) индукция; 2) поддержание; 3) реверсия – возврат к температурному статусу, поддерживаемому внутренним физиологическим контролем [3, 5].

Молекулярно-клеточные механизмы действия охлаждения организма при повреждении головного мозга, также связаны с ослаблением проапоптотических сигналов, таких как цитохром с реализующих активацию каспаз (каспазозависимый апоптоз). Происходит активация антиапоптотических механизмов (Erk $\frac{1}{2}$ путь, Akt путь), повышение экспрессии p53, что способствует репарации после фокальной ишемии. Низкие температуры также предотвращают повышенную проницаемость гематоэнцефалического барьера за счет ингибирования матрикса металлопротеиназами и предохранения протеинов базального слоя [3, 4, 7, 8].

Активно проводятся исследования ТГ при ЧМТ, так было показано, что ТГ применяемая с целью снижения внутричерепной гипертензии, способна улучшить исходы у пациентов с ЧМТ, при этом была выявлена взаимосвязь длительности лечебной гипотермии и скорости согревания с исходами [6]. В недавнем мета-анализе [2] было продемонстрировано благоприятное влияние ТГ ($33\text{ }^{\circ}\text{C}$) длительностью 72 часов, с последующим

медленным согреванием на исход ЧМТ, в виде снижения уровня летальности на 18%, а также улучшения неврологического исхода на 35% по сравнению с нормотермическими пациентами с ЧМТ в группе контроля [2].

Цель исследования: изучение неврологических исходов у пациентов с тяжелой ЧМТ при использовании терапевтической гипотермии в комплексе интенсивной терапии в сравнении с группой контроля.

Объект и методы исследования. Нами были обследованы 24 пациента в возрасте от 20 до 66 лет с диагнозом тяжелая черепно-мозговая травма, которым проводилась интенсивная терапия в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) политравмы КУ «Днепропетровская областная клиническая больница им. И. И. Мечникова».

Проведенные исследования полностью соответствуют законодательству Украины и отвечают принципам Хельсинкской декларации прав человека, Конвенции Союза Европы относительно прав человека и биомедицины (подтверждено заключением комиссии по биоэтике, протокол № 3, 2006 г). От родственников каждого пациента получено письменное согласие на проведение исследования.

Были определены следующие показания к проведению ТГ: первые 24 часа с момента получения тяжелой ЧМТ (как с проведением так без проведения оперативного нейрохирургического вмешательства), исходный уровень неврологического дефицита, который оценивался по шкале ком Глазго, в диапазоне 5–7 баллов (что соответствовало коме 1–2 степени).

Критериями исключения были: возраст ≤ 18 лет, уровень неврологического статуса по шкале ком Глазго ≥ 8 и ≤ 4 баллов на момент начала исследования, беременность, рефрактерная артериальная гипотензия с использованием высоких доз вазопрессоров.

Все пациенты, включенные в исследование, были разделены на 2 группы: I (n=12) – данным пациентам осуществлялся стандартный комплекс интенсивной терапии, согласно последних рекомендаций «Руководства по лечению тяжелой черепно-мозговой травмы – 2016» (Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury 4th Edition) в условиях реанимационного отделения стационара [1];

II группа (n=12) – в стандартный комплекс интенсивной терапии была включена терапевтическая гипотермия с использованием неинвазивной технологии охлаждения с помощью гипотерма «Blanketrol-II» (CSZ, США) для достижения целевого значения температуры ядра тела – 34,5 °С. Гипотерм «Blanketrol-II» конструктивно имеет воз-

можность подключения 3-х одеял, в которых циркулирует охлажденная вода. Одеяла при проведении ТГ располагаются над и под пациентом. Аппарат «Blanketrol-II» автоматически обеспечивает достижение и поддержание целевой температуры, путем обратной связи, а также осуществляет динамический мониторинг температуры тела (ядра) пациента, воды в одеяле и заданных параметров.

Пациентам обеих групп проводилась механическая вентиляция легких через эндотрахеальную трубку.

У всех пациентов осуществлялось непрерывное мониторирование поверхностной температуры тела при помощи кардиомонитора. При индукции, поддержании ТГ, а также согревании пациентов температура ядра тела непрерывно измерялась посредством эзофагального температурного датчика подключавшегося к гипотерму «Blanketrol-II».

Индукция терапевтической гипотермии проводилась внутривенной капельной максимально быстрой инфузией 4 °С 0,9% раствора NaCl в дозе 30 мл/кг массы тела (но не более 2500 мл), с последующим поддержанием ТГ гипотермом «Blanketrol-II» через одеяла с циркулирующей холодной водой. В фазе индукции проводилась аналгоседация и фармакологическое предупреждение развития холодовой дрожи по следующей схеме:

- Пропофол в дозе 20–50 мкг/кг/мин внутривенно через перфузор, в случае гемодинамической стабильности. При нетолерантности АД к введению препарата или исходной гемодинамической нестабильности, в качестве альтернативы использовали комбинацию тиопентала натрия и натрия оксибутирата.
- Дополнительно непрерывная инфузия фентанила в дозе 25–100 мкг/ч через перфузор;
- При продолжающейся холодовой дрожи, несмотря на вышеуказанную медикацию, – внутривенный болюс 10–20 мг сибазона;
- Сульфат магния 2–4 г внутривенно капельно;
- Норкурон 0,1 мг/кг внутривенно болюсно.

Длительность поддержания целевого значения T_{co} при проведении терапевтической гипотермии у всех пациентов составляла 24 часа, с последующей реверсией к температурному статусу, поддерживаемому внутренним физиологическим контролем. Скорость согревания была 0,3 °С/час. Значение T_{co}, равное 36,5 °С, считалось достижением нормотермии, которая продолжала контролироваться для поддержания эутермии и недопущения возникновения гипертермии, при развитии которой она немедленно купировалась.

Указанные группы были репрезентативными по основным клиническим и половозрастным характеристикам (табл. 1).

Таблиця 1 – Характеристика пациентов в группах исследования

Показатели	I группа (n=12)	II группа (n=12)	P
Возраст, лет	38,6±9,46	39,3±8,77	0,19
Соотношение мужчины / женщины, n	11/1	10/2	0,27
Среднее АД исходно, мм рт.ст.	103,05±6,31	98,61±9,47	0,10
ЧСС исходно, уд/мин	85,33±15,34	84,08±12,02	0,41
Температура ядра тела исходно, °C	36,5±0,38	36,45±0,45	0,10
Исходная оценка по шкале ком Глазго, баллы	6,41±0,75	6,33±0,74	0,39

У всех пациентов оценивался неврологический статус по шкале ком Глазго на следующих этапах: исходно, на 5, 10 сутки и на момент выписки из лечебного учреждения.

Были изучены межгрупповые различия по раннему восстановлению сознания, которое оценивалось на основании времени начала выполнения команд пациентами в первые 5 суток с момента получения ЧМТ; также позднему восстановлению сознания – выполнение команд >5 суток с момента получения ЧМТ.

Исходы перенесенной ЧМТ определялись по шкале CPC (Cerebral Performance Categories):

CPC 1 – функциональное состояние мозга в норме. Возможны незначительные психологические или неврологические нарушения, не оказывающие существенного влияния на функцию мозга. Трудоспособность сохранена;

CPC 2 – умеренные нарушения функции мозга в виде гемиплегии, судорог, атаксии, дизартрии, стойких нарушений памяти или умственной деятельности, но при этом сознание сохранено, пациент способен к самообслуживанию. Частичная потеря трудоспособности;

CPC 3 – тяжелые нарушения функции мозга, при этом сознание сохранено, но познавательные способности ограничены – пациент нуждается в уходе (тяжелые нарушения памяти, тетраплегия, деменция). Инвалидизация;

CPC 4 – сознание отсутствует – кома, вегетативное состояние;

CPC 5 – смерть мозга.

Исходы перенесенной ЧМТ по шкале CPC оценивались на следующих этапах исследования: максимальный балл в момент нахождения пациента в ОРИТ и балл на момент выписки из лечебного учреждения.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием табличного

процессора LibreOffice.org (версия 5.3.5.1.) и статистических онлайн калькуляторов (<http://www.socscistatistics.com>).

Результаты исследований и их обсуждение.

В I и II группах пациентов не было выявлено достоверных различий исходного уровня неврологического дефицита (**табл. 2**). Летальных исходов не было ни в одной группе обследованных пациентов.

Раннее восстановление сознания, под которым понималось выполнение инструкций в первые 5 суток с момента получения тяжелой ЧМТ, в контрольной группе было зарегистрировано у 2 пациентов (16,7%), в то же время в группе с применением терапевтической гипотермии у 5 пациентов (41,7%). При этом межгрупповые различия уровня неврологического дефицита на 5 сутки исследования не носили достоверный характер.

Таблиця 2 – Динамика неврологического статуса по шкале ком Глазго

Этап	I группа (n=12)	II группа (n=12)	P
Исходно	6,41±0,75	6,33±0,74	0,39
5 сутки	9,58±1,60	10,33±1,84	0,15
10 сутки	11,16±1,86	12,5±1,70*	0,047
На момент выписки из лечебного учреждения	11,75±2,08	13,33±1,92*	0,039

Примечание: * – достоверность различий показателей между группами (p<0,05).

Напротив динамика неврологического восстановления на 10 сутки с момента получения тяжелой ЧМТ была достоверно лучше в группе с использованием в комплексе интенсивной терапии терапевтической гипотермии. Так, при бальной оценке пациентов по шкале ком Глазго было получено 11,16±1,86 и 12,5±1,70 баллов, соответственно в первой и второй группах (p<0,05). Достоверное улучшение динамики неврологического восстановления при оценке по шкале ком Глазго, было выявлено в группе с применением терапевтической гипотермии и на момент выписки пациентов из лечебного учреждения.

Интегративным показателем качества и полноты восстановления неврологических функций при проведении интенсивной терапии является исход перенесенной ЧМТ включающий сохранение мыслительных функций, способности к самообслуживанию и последующей трудоспособности, что нами оценивалось по шкале CPC (**табл. 3**). При анализе лучших баллов по шкале исходов CPC в период нахождения пациентов в условиях ОРИТ, хорошее неврологическое восстановление, что соответствовало CPC 1-2, в первой группе было получено у 25%, по сравнению с 50% во второй группе пациентов. Плохое неврологическое восстановление,

Таблиця 3 – Неврологічні исходи по шкалі CPC

Етап	I група (n=12)	II група (n=12)
CPC 1 в ОРИТ (n)	0	8,3% (1)
CPC 1 при виписці (n)	16,7% (2)	33,3% (4)
CPC 2 в ОРИТ (n)	25% (3)	41,7% (5)
CPC 2 при виписці (n)	41,7% (5)	25% (3)
CPC 3 в ОРИТ (n)	33,3% (5)	41,7% (5)
CPC 3 при виписці (n)	8,3% (1)	33,3% (4)
CPC 4 в ОРИТ (n)	33,3% (4)	8,3% (1)
CPC 4 при виписці (n)	33,3% (4)	8,3% (1)

соответствующее CPC 3-4 в первой группе было выявлено у 75%, а во второй группе у половины обследованных пациентов. Полученные данные коррелировали с динамикой неврологического статуса при оценке по шкале ком Глазго в группах исследования.

При анализе влияния использованных вариантов интенсивной терапии на исходы течения тяжелой ЧМТ на момент выписки из лечебного учреждения между группами исследования, различий выявлено не было. Так, хорошее неврологическое восстановление на уровне CPC 1-2 было выявлено у 58,3%, а плохое неврологическое восстановление, соответствовавшее CPC 3-4 у 41,7% пациентов в обеих группах исследования. Однако, при анализе плохих исходов, в группе с применением терапевтической гипотермии отмечалась тенденция к уменьшению тяжести неврологического повреждения, по сравнению с контрольной группой пациентов. Так, самый неблагоприятный исход полученной тяжелой ЧМТ, в виде задержки неврологического восстановления на уровне апаллического синдрома или акинетического мутизма соответствовавшего CPC – 4 в первой группе развился у 33,3%, в то время как во второй группе у 8,3% пациентов.

Однако в целом, исход полученной тяжелой ЧМТ согласно средних значений по шкале CPC на момент выписки из лечебного учреждения достоверно не отличался и составил $2,58 \pm 1,11$ и $2,16 \pm 0,9$ соответственно в первой и второй группах (P 0,18).

Ограничениями данного исследования является малая выборка пациентов и гетерогенность травматического повреждения головного мозга, что требует проведения дополнительных исследований.

Таким образом, полученные результаты исследования свидетельствовали о лучшей динамике неврологического восстановления пациентов при использовании в комплексе интенсивной терапии тяжелой ЧМТ терапевтической гипотермии.

Выводы

1. Раннее восстановление сознания – в первые 5 суток с момента получения тяжелой ЧМТ, было выявлено у 16,7% пациентов контрольной группы, и 41,7% – в группе с применением терапевтической гипотермии ($p > 0,05$).
2. Динамика неврологического восстановления на 10 сутки с момента получения тяжелой ЧМТ была достоверно лучше в группе с использованием терапевтической гипотермии и составила по шкале ком Глазго $12,5 \pm 1,70$ по сравнению с $11,16 \pm 1,86$ баллами в контрольной группе. Аналогичная динамика была выявлена на момент выписки пациентов из лечебного учреждения: $11,75 \pm 2,08$ и $13,33 \pm 1,92$ баллов в первой и второй группах соответственно ($p < 0,05$).
3. При анализе лучших баллов по шкале исходов CPC за период нахождения пациентов в условиях ОРИТ, хорошее неврологическое восстановление (CPC 1-2) в первой группе было выявлено у 25%, во второй группе у 50% пациентов. При выписке из лечебного учреждения неврологическое восстановление на уровне CPC 1-2 было отмечено у 58,3%, а на уровне CPC 3-4 у 41,7% пациентов в обеих группах. Средние значения по шкале CPC на момент выписки из лечебного учреждения составили $2,58 \pm 1,11$ и $2,16 \pm 0,9$ соответственно в первой и второй группах ($p > 0,05$).

Перспективы дальнейших исследований.

Дальнейшие исследования будут сосредоточены на изучение влияния целевого температурного менеджмента с целевой Tco 36 °C в первые 48 часов с момента получения тяжелой черепно-мозговой травмы на неврологические исходы.

References

1. Carney N, Totten AM, O'Reilly C, Ullman JS, Gregory WJ, Hawryluk GWJ, Bratton SL, et al. Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury, Fourth Edition. Brain Trauma Foundation. *Neurosurgery*. 2017; 80 (1): 6-15. doi: 10.1227/NEU.0000000000001432.
2. Crompton EM, Lubomirova I, Cotlarcius I, Han TS, Sharma SD, Sharma P. Meta-analysis of therapeutic hypothermia for traumatic brain injury in adult and pediatric patients. *Crit Care Med*. 2017; 45: 575-83. DOI: 10.1097/CCM.0000000000002205.
3. Kochanek PM, Jackson TC. The brain and hypothermia – from Aristotle to Target Temperature Management. *Crit Care Med*. 2017; 45: 305-10.
4. Lundbye JB (Ed.) *Therapeutic Hypothermia after Cardiac Arrest. Clinical Application and Management*. Heidelberg-NewYork-London: Springer; 2012.
5. Nielsen N, Wetterslev J, Cronberg T, Erlingd D, Gasche Y, Hassager C, Horn J, Hovdenes J, Kjaergaard J, Kuiper M, et al. Target temperature management at 33 °C versus 36 °C after cardiac arrest. *NEJM*. 2013; 369: 2197-206. DOI: 10.1056/NEJMoa1310519.

6. Peterson K, Carson S, Cairney N. Hypothermia treatment for traumatic brain injury: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Neurotrauma*. 2008; 26: 62-71. DOI: 10.1089/neu.2007.0424.
7. Polderman KH. Induced hypothermia and fever control for prevention and treatment of neurological injuries. *Lancet*. 2008; 371: 1955-65. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)60837-5.
8. White MG, Luca LE, Nonner D, Saleh O, Hu B, Barrett EF, Barrett JN. Cellular mechanisms of neuronal damage from hyperthermia. *Prog Brain Res*. 2007; 162: 347-71. DOI: 10.1016/S0079-6123(06)62017-7.

УДК 617.51-001.4

ПОРІВНЯЛЬНА ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ТЕРАПЕВТИЧНОЇ ГІПОТЕРМІЇ В КОМПЛЕКСІ ІНТЕНСИВНОЇ ТЕРАПІЇ ТЯЖКОЇ ЧЕРЕПНО-МОЗКОВОЇ ТРАВМИ

Царьов О. В.

Резюме. У статті представлені результати вивчення неврологічних наслідків у пацієнтів з важкою ЧМТ при використанні терапевтичної гіпотермії (ТГ) (n=12) в комплексі інтенсивної терапії з цільовим значенням температури ядра тіла – 34,5 °С, в порівнянні з групою контролю (n=12). Було виявлено раннє відновлення свідомості (перші 5 діб) у 16,7% пацієнтів контрольної групи і 41,7% в групі ТГ (p>0,05). Динаміка неврологічного відновлення на 10 добу з моменту отримання ЧМТ була достовірно краще в групі ТГ за шкалою ком Глазго: 12,5±1,70 у порівнянні з 11,16±1,86 балами в контролі (p<0,05). Аналогічна динаміка була виявлена на момент виписки пацієнтів з лікувального закладу: 11,75±2,08 і 13,33±1,92 балів в першій і другій групах відповідно (p<0,05). При виписці з лікувального закладу неврологічне відновлення на рівні CPC 1-2 відзначено у 58,3%, а на рівні CPC 3-4 у 41,7% пацієнтів в обох групах. Середні значення результатів за шкалою CPC на момент виписки з лікувального закладу склали в контрольній групі 2,58±1,11 в групі ТГ 2,16±0,9 (p>0,05).

Ключові слова: черепно-мозкова травма, терапевтична гіпотермія, неврологічні наслідки, інтенсивна терапія.

UDC 617.51-001.4

Comparative Evaluation of Therapeutic Hypothermia Effectiveness in the Intensive Care of Brain Severe Injury

Tsarev A.

Abstract. Current article presents the results of neurological outcomes studying in 24 patients aged 20 to 66 years with severe TBI.

The purpose of the study was to examine neurological outcomes in patients with severe TBI using therapeutic hypothermia in the intensive care in comparison with the control group.

Materials and methods. Patients divided into 2 groups were examined: I (n=12) – patients with standard intensive care complex, according to the "Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury 4th Edition, 2016" in the treatment of the ICU; II group (n=12) – with the therapeutic hypothermia "Blanketrol II" (CSZ) with the use of non-invasive technology to achieve the target core body temperature of 34.5 °C. Induction of therapeutic hypothermia was performed by intravenous drip as fast as possible infusion of 4 °C with a saline at a dose of 30 ml/kg, followed by maintenance of therapeutic hypothermia with the hypotherm "Blanketrol-II" through blankets with circulating cold water. In the induction phase, an analgesia and pharmacological prevention of cold shiver development was performed. Induction, maintenance of therapeutic hypothermia, and warming of patients, the body core temperature was continuously measured by means of an esophageal temperature sensor connected to the "Blanketrol-II".

Criteria for the inclusion of patients in the study: the first 24 hours from the moment of receiving severe TBI (both with the carrying out without an operative neurosurgical intervention), the initial level of neurological deficit, which was assessed on the Glasgow Coma Scale (GCS), in the range of 5-7 points. Exclusion criteria were: age ≤18 years, neurological status on the GCS ≥8 and ≤4 points at the time of the study, pregnancy, refractory arterial hypotension using high doses of vasopressors. Patients of both groups were mechanically ventilated.

Results. Early recovery of consciousness (the first 5 days) in 16.7% in group I and 41.7% in the group II was detected (p>0.05). The dynamics of neurologic recovery on day 10 after TBI was significantly better in the group II on the GCS: 12.5±1.70 compared with 11.16±1.86 in the group I (p<0.05). Similar dynamics was revealed at the time of discharge of patients on the GCS: 11.75±2.08 and 13.33±1.92 points in the first and second groups, respectively (p<0.05). At discharge neurologic recovery at the level of Cerebral Performance Categories (CPC) 1-2 was observed in 58.3%, and at the level of CPC 3-4 in 41.7% of patients in both groups. In the analysis of poor outcomes, in the group with the use of therapeutic hypothermia, there was a tendency to reduce the severity of the neurological damage, in comparison with the control group of patients. Thus, the most unfavorable outcome of severe TBI of CPC-4 in the first group developed in 33.3% of patients, while in the second group it was 8.3%. Mean values of outcomes on the scale of the CPC at the time of discharge from the hospital were 2.58±1.11 in group I and 2.16±0.9 in the group II (p>0.05).

Limitations of this study are a small sample of patients and heterogeneity of traumatic brain injury, which requires additional studies. Thus, the results of the study showed a better dynamics of neurologic recovery when used in a complex of intensive care for severe TBI therapeutic hypothermia.

Keywords: brain injury, therapeutic hypothermia, neurological outcomes, intensive care.

Стаття надійшла 29.09.2017 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування