

DOI: 10.26693/jmbs03.02.134

УДК 617.51-001.4

Царев А. В.

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

ГУ «Днепропетровская медицинская академия МОЗ Украины»
Кафедра анестезиологии и интенсивной терапии, Днепр, Украина

resuscitation9@gmail.com

В работе представлены результаты изучения переносимости и безопасности использования терапевтической гипотермии (2 группа, $n = 12$) у пациентов с тяжелой ЧМТ, в сравнении с группой контроля (1 группа, $n = 12$). Не было выявлено межгрупповых различий частоты использования вазопрессорной поддержки: 41,7% и 33,3% в 1-й и 2-й группах пациентов соответственно. Выявлено достоверное увеличение суточного диуреза на этапе 24 часов в группе с применением терапевтической гипотермии ($1991,6 \pm 160,5$ мл/сут.) по сравнению с контрольной группы ($1738,3 \pm 264,8$ мл/сут.) ($p < 0,05$), что было обусловлено необходимостью проведения инфузии 4°C 0,9% раствора NaCl для индукции терапевтической гипотермии. Об этом свидетельствовал больший объем инфузионной терапии во 2 группе ($2504,1 \pm 110,7$ мл/сут.) в сравнении с 1 группой ($1718,333 \pm 205,0$ мл/сут.) ($p < 0,05$). Аналогичное увеличение диуреза во 2 группе было зарегистрировано и на этапе 48 часов: $1908,3 \pm 125,5$ мл/сут. в сравнении с $1633,3 \pm 228,5$ мл/сут. у пациентов 1 группы, что объяснялось возникновением холодового диуреза. В связи с чем, для поддержания эуволемии, использовался больший объем инфузионной терапии: $1708,3 \pm 180,1$ мл/сут и $1479,167 \pm 108,8$ мл/сут. во 2-й и 1-й группе пациентов соответственно ($p < 0,05$). Осложнений при применении терапевтической гипотермии выявлено не было.

Ключевые слова: черепно-мозговая травма, терапевтическая гипотермия, 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

Вступление. 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 [4, 6].

Гипотермия снижает скорость церебрального потребления кислорода на 5% при снижении T_{co} на каждый 1°C . При тяжелой ЧМТ снижение T_{co} на 1°C позволяет снизить на 5,9% потребление энергии головным мозгом. Низкие температуры также предотвращают повышенную проницаемость гематэнцефалического барьера за счет ингибирования матрикса металлопротеиназами и предохранения протеинов базального слоя [1, 4, 5].

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 [7]. Продемонстрировано благоприятное влияние ТГ (33°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 [3].

Цель исследования: изучение переносимости и безопасности терапевтической гипотермии в комплексе интенсивной терапии у пациентов с тяжелой ЧМТ, 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».

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 [2];

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 возможность 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.

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.

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 фарма-

кологическое предупреждение развития холодовой дрожи по следующей схеме:

1) Пропофол в дозе 20–50 мкг/кг/мин. внутривенно через перфузор, в случае гемодинамической стабильности. В случае отсутствия толерантности АД к введению препарата или исходной гемодинамической нестабильности, в качестве альтернативы использовали комбинацию тиопентала натрия и натрия оксибутирата;

2) Непрерывная инфузия фентанила в дозе 25–100 мкг/ч через перфузор;

3) При продолжающейся холодовой дрожи, несмотря на вышеуказанную медикацию – внутривенный болюс 10–20 мг сибазона;

4) Сульфат магния 2–4 г внутривенно капельно;

5) 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, до достижения T_{co} 36,5 °С.

Пациентам обеих групп проводилась механическая вентиляция легких через эндотрахеальную трубку.

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

У всех пациентов оценивались такие показатели как АД систолическое (АДсист.), АД диастолическое (АДдиаст.), среднее артериальное давление (САД), число сердечных сокращений (ЧСС), T_{co} и уровень неврологического дефицита по шкале ком Глазго. Анализировали частоту использования вазопрессорной поддержки в 1–2 сутки, объем диуреза и объем инфузионной терапии на этапах 24 и 48 часов проведения интенсивной терапии.

От каждого человека получено письменное согласие на проведение исследования, согласно рекомендациям этических комитетов по вопросам биомедицинских исследований, законодательства

Таблица 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
АДсист. исходно, мм рт.ст.	140,83 ± 10,37	134 ± 13,81	0,10
АДдиаст. исходно, мм рт.ст.	83,33 ± 4,72	80 ± 7,07	0,18
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, °С	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

Таблиця 2 – Обьем инфузионной терапии и использование вазопрессорной поддержки

Показатели	1 группа (n = 12)	2 группа (n = 12)	p
Использование вазопрессорной поддержки, n	5	4	0,34
Диурез, мл/сут.:			
24 часа	1738,3 ± 264,8	1991,6 ± 160,5*	0,006
48 часов	1633,3 ± 228,5	1908,3 ± 125,5*	0,001
Объем инфузионной терапии, мл/сут.:			
24 часа	1718,333 ± 205,0	2504,1 ± 110,7*	0,00001
48 часов	1479,167 ± 108,8	1708,3 ± 180,1*	0,0007

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

Украины об охране здоровья и Хельсинкской декларации 2000 г., директивы Европейского общества 86/609 об участии людей в медико-биологических исследованиях.

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.

При оценке показателей на момент включения пациентов в исследование, нами не было выявлено достоверных межгрупповых различий исходного уровня неврологического дефицита, уровня АД-сист., АДдиаст., САД, ЧСС и Tco (**табл. 1**).

В результате проведенного исследования, не было выявлено достоверных межгрупповых различий частоты использования в процессе интенсивной терапии вазопрессорной поддержки с целью достижения целевых значений гемодинамики: 41,7% и 33,3% в первой и второй группах соответственно (**табл. 2**). Это указывало на хорошую переносимость технологии терапевтической гипотермии, использование которой не ассоциировалось с развитием гемодинамической нестабильности у пациентов.

При анализе объема суточного диуреза было выявлено достоверное его увеличение в группе с применением терапевтической гипотермии на этапе 24 часов, по сравнению с пациентами контрольной группы (p < 0,05). Увеличение диуреза на данном этапе было обусловлено необходимостью у пациентов второй группы исследования для индукции терапевтической гипотермии проведения инфузии 4 °C 0,9% раствора NaCl в дозе 30 мл/кг массы тела. О чем свидетельствовал достоверно больший объем инфузионной терапии на этапе 24 часов в группе пациентов с применением терапевтической гипотермии (p < 0,05). При этом необходимо отметить, что у ряда пациентов этой же группы, которым было проведено ургентное нейрохи-

рургическое вмешательство по поводу удаления эпидуральной либо субдуральной гематомы, объем инфузии 4 °C 0,9% раствора NaCl был значительно меньшим. Это было обусловлено тем, что они поступали с исходно более низкими значениями Tco и в связи с чем у данных пациентов более быстро достигалась целевая температура.

Аналогичная динамика была выявлена и на этапе 48 часов наблюдения. Так, в группе пациентов с использованием терапевтической гипотермии было выявлено достоверное увеличение объема диуреза (p < 0,05). Это было связано с развитием, так называемого холодного диуреза в процессе поддержания терапевтической гипотермии. В связи с чем, проводилось восполнение объема жидкости для поддержания эуволемии, что отражалось достоверно более большим объемом инфузионной терапии в группе пациентов которым проводилась терапевтическая гипотермия, в сравнении с контрольной группой. Каких либо осложнений при индукции и поддержании терапевтической гипотермии выявлено не было. Также, не было зарегистрировано случаев развития почечной дисфункции у пациентов второй группы, что отслеживалось до момента выписки пациентов из лечебного учреждения.

Необходимо отметить, что на момент выписки из лечебного учреждения летальных исходов не было ни в одной группе обследованных пациентов.

Таким образом, полученные результаты исследования свидетельствовали о хорошей переносимости и безопасности использованного с целью нейропротекции способа терапевтической гипотермии в комплексе интенсивной терапии тяжелой ЧМТ.

Выводы

1. Не было выявлено достоверных межгрупповых различий частоты использования в процессе интенсивной терапии вазопрессорной поддержки которая составляла 41,7% и 33,3% в первой и второй группах пациентов соответственно.
2. Выявлено достоверное увеличение объема суточного диуреза на этапе 24 часов в группе с применением терапевтической гипотермии (1991,6 ± 160,5 мл/сут.) по сравнению с пациентами контрольной группы (1738,3 ± 264,8 мл/сут.) (p < 0,05), что было обусловлено необходимостью проведения инфузии 4 °C 0,9% раствора NaCl для индукции терапевтической гипотермии. Об этом свидетельствовал достоверно больший

объем инфузионной терапии в группе пациентов с применением терапевтической гипотермии (2504,1 ± 110,7 мл/сут.) в сравнении с контрольной группой (1718,333 ± 205,0 мл/сут.) (p < 0,05).

3. Аналогичная динамика увеличения диуреза в группе с применением терапевтической гипотермии была зарегистрирована и на этапе 48 часов: 1908,3 ± 125,5 мл/сут. в сравнении с 1633,3 ± 228,5 мл/сут. у пациентов контрольной группы. Данные изменения носили достоверный характер и объяснялись возникновением холодового диуреза. В связи с чем, для поддержания еуволемии, использовался достоверно более больший

объем инфузионной терапии в группе пациентов с проведением терапевтической гипотермии (1708,3 ± 180,1 мл/сут.), в сравнении с контрольной группой (1479,167 ± 108,8 мл/сут.) (p < 0,05).

4. Осложнений в группе пациентов с применением терапевтической гипотермии выявлено не было.

Перспективы дальнейших исследований.

Дальнейшие исследования будут сосредоточены на изучение влияния целевого температурного менеджмента у пациентов с тяжелой ЧМТ с целевой Tco 34,5 °C на изменения сердечного ритма и частоту развития аритмий.

References

1. Bao L, Xu F. Fundamental research progress of mild hypothermia in cerebral protection. *Springerplus*. 2013; 2(1): 306. doi: 10.1186/2193-1801-2-306.
2. 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.
3. Crompton EM, Lubomirova I, Cotlarcius I. 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.
4. Kochanek PM, Jackson TC. The brain and hypothermia – from Aristotle to Target Temperature Management. *Crit Care Med*. 2017; 45: 305-10. doi: 10.1097/CCM.0000000000002205.
5. Lundbye JB (Ed.) *Therapeutic Hypothermia after Cardiac Arrest. Clinical Application and Management*. Heidelberg–New York–London: Springer; 2012. 122 p. <https://doi.org/10.1007/978-1-4471-2951-6>.
6. Nielsen N, Wetterslev J, Cronberg T, Erling D, Gasche Y, Hassager C, Horn J, et al. Target temperature management at 33 °C versus 36 °C after cardiac arrest. *NEJM*. 2013; 369: 2197-206. doi: 10.1056/NEJMoa1310519.
7. 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.

УДК 617.51-001.4

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

Царьов О. В.

Резюме. В роботі представлені результати вивчення переносимості та безпеки використання терапевтичної гіпотермії (2 група, n = 12) у пацієнтів з тяжкою черепно-мозковою травмою, в порівнянні з групою контролю (1 група, n = 12). Не було виявлено міжгрупових відмінностей частоти використання вазопресорної підтримки: 41,7% і 33,3% в 1-й та 2-й групах пацієнтів відповідно. Виявлено достовірне збільшення добового діурезу на етапі 24 годин в групі із застосуванням терапевтичної гіпотермії (1991,6 ± 160,5 мл/доб.) у порівнянні з контрольною групою (1738,3 ± 264,8 мл/доб.) (p < 0,05), що було обумовлено необхідністю проведення інфузії 4 °C 0,9% розчину NaCl для індукції терапевтичної гіпотермії. Про це свідчив більший обсяг інфузійної терапії у 2 групі (2504,1 ± 110,7 мл/доб.) у порівнянні з 1 групою (1718,333 ± 205,0 мл/доб.) (p < 0,05). Аналогічне збільшення діурезу в 2 групі було зареєстровано і на етапі 48 годин: 1908,3 ± 125,5 мл/доб. в порівнянні з 1633,3 ± 228,5 мл/доб. у пацієнтів 1 групи, що пояснювалося виникненням холодового діурезу. У зв'язку з чим, для підтримки еуволемії, використовувався більший обсяг інфузійної терапії: 1708,3 ± 180,1 мл/доб. та 1479,167 ± 108,8 мл/доб. у 2-й та 1-й групі пацієнтів відповідно (p < 0,05). Ускладнень при застосуванні терапевтичної гіпотермії виявлено не було.

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

UDC 617.51-001.4

Evaluation of Therapeutic Hypothermia Tolerability in the Complex of Intensive Therapy of Severe Traumatic Brain Injury

Tsarev A. V.

Abstract. The article presents the results of studying neurological outcomes in 24 patients aged 20 to 66 with severe traumatic brain injury (TBI).

The purpose of the study was to research the tolerability and safety of therapeutic hypothermia in the intensive care of patients with severe TBI, in comparison with the control group.

Materials and methods. The patients were divided into 2 groups. Group 1 (n = 12) patients were examined 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. Group 2 (n = 12) patients were examined with the therapeutic hypothermia "Blanketrol II" (CSZ) with using 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, there was an analgesia and pharmacological prevention of cold shiver development. The body core temperature was continuously measured by means of an esophageal temperature sensor connected to the "Blanketrol-II" during induction, maintenance of therapeutic hypothermia, and warming of patients.

Criteria for the involving patients in the study: the first 24 hours from the moment of receiving severe TBI (both with the carrying out and 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 and discussion. As a result of the study, there were no significant intergroup differences in the frequency of vasopressor support: 41.7% and 33.3% in the Group 1 and Group 2, respectively. This indicated a good tolerability of therapeutic hypothermia, the use of which was not associated with the development of hemodynamic instability in patients.

A significant increase in the volume of diuresis at 24 hours was revealed in the Group 2 (1991.6 ± 160.5 ml/day) compared with the Group 1 (1738.3 ± 264.8 ml/day) ($p < 0.05$), which was due to the need to infuse 4 °C with 0.9% NaCl solution to induce therapeutic hypothermia. This was evidenced by a significantly higher volume of infusion therapy in the group of patients with therapeutic hypothermia (2504.1 ± 110.7 ml/day) compared with the Group 1 (1718.333 ± 205.0 ml/day) ($p < 0,05$). A similar dynamics of diuresis increase in the Group 2 were registered and at the stage of 48 hours: 1908.3 ± 125.5 ml/day in comparison with 1633.3 ± 228.5 ml/day in patients of the Group 1. These changes were of a valid nature and were explained by the onset of cold diuresis. In connection with this, for the maintenance of euvoemia, a significantly higher volume of infusion therapy was used in Group 2 (1708.3 ± 180.1 ml/day), compared with Group 1 (1479.167 ± 108.8 ml/day) ($p < 0.05$).

Conclusion. Thus, therapeutic hypothermia in patients with severe TBI was characterized by good tolerability and safety. Complications in the group of patients using therapeutic hypothermia were not revealed.

Keywords: traumatic brain injury, therapeutic hypothermia, intensive care.

Стаття надійшла 18.01.2018 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування