

На правах рукописи

Болтаев Павел Геннадьевич

**ОЦЕНКА ИНФОРМАЦИОННОЙ ЗНАЧИМОСТИ
ОТДЕЛЬНЫХ КОМПОНЕНТОВ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО
МОНИТОРИНГА В РАННЕМ ПРОГНОЗЕ ТЯЖЕЛОЙ ЧЕРЕПНО-
МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ**

14.00.37 – анестезиология и реаниматология

АТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Екатеринбург – 2009

Работа выполнена в Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Уральская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» на базе Муниципального учреждения городская больница №36 «Травматологическая»

Научный руководитель:

заслуженный деятель науки РФ,

доктор медицинских наук, профессор

Николаев Эдуард Константинович

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор

доктор медицинских наук

Егоров Владимир Михайлович

Шень Наталья Петровна

Ведущая организация: Государственное образовательное учреждение высшего образования «Омская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»

Защита состоится 21 мая в 9-00 часов на заседании совета по защите докторских диссертаций Д 208.102.01, созданного при Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Уральская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» (620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, 3).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГОУ ВПО УГМА Росздрава (620028, г. Екатеринбург, ул. Ключевская, 17), а с авторефератом на сайте академии www.usma.ru

Автореферат разослан _____

ученый секретарь совета по защите
докторских диссертаций,
д.м.н., профессор

Руднов В.А.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы:

Составной частью всех травматических повреждений как мирного, так и военного времени в нашей стране и в странах Запада является тяжелая черепно-мозговая травма (ТЧМТ). Она остается ведущей проблемой инвалидизации и летальности в работоспособном возрасте. В структуре нейротравмы, черепно-мозговая травма составляет порядка 85%. Только в России ежегодно регистрируется свыше 90 тыс. пострадавших с черепно-мозговой травмой, из них с тяжелой до 34% (Крылов В., Симонова И., 2006.).

Летальность в данной группе больных занимает третье место после заболеваний органов кровообращения и новообразований, а среди мужчин трудоспособного возраста – первое. Одновременно с ростом ЧМТ отмечается и увеличение процента инвалидности в результате последствий травмы головы, что и определяет актуальность обозначенной проблемы (Дугиева М.З., 2004).

Принятый в клиниках России и г. Екатеринбурге (приказ №591 ГУЗО г. Екатеринбурга от 30.07.2007) рекомендательный протокол кафедры нейрохирургии Кембриджского Университета терапии упорной ВЧГ («The RESCUEicp study protocol») делает основной акцент на поддержание эффективного ЦПД. В нем четко определена стадийность лечебных действий и установлены временные интервалы между ними. Но, несмотря на все достоинства данного протокола, в нем недостаточно внимания уделяется мониторингу метаболизма (лактата ликвора и яремной оксиметрии) головного мозга при принятии тактических решений, в частности, о выполнении декомпрессивной краниотомии.

По нашему мнению, интенсивная терапия в группе пациентов с острым травматическим повреждением головного мозга должна проводиться и с учетом данного вида мониторинга, а применение агрессивной методики должно быть обусловлено возможностью коррекции не только ВЧГ, но и фиксируемых показателей метаболизма головного мозга.

Цель исследования.

Разработать принципы дифференцированного подхода к применению агрессивных методик в терапии пациентов с ТЧМТ с позиций оценки церебрального метаболизма.

Задачи исследования:

1. Исследовать возможность раннего прогноза исходов ТЧМТ посредством мониторинга метаболизма головного мозга, включающего в себя анализ лактата ликвора и данные яремной оксиметрии, как дополнение стандартного протокола лечения рефрактерной внутричерепной гипертензии.

2. На основании мониторинга метаболизма, сформулировать критерии неблагоприятного исхода для пациентов с острым повреждением головного мозга.

3. Определить показатели метаболизма, свидетельствующие о начале развития процесса необратимых изменений в клетках головного мозга и разработать принципы дифференцированного подхода к интенсивной терапии ТЧМТ с позиций оценки нарушения церебрального метаболизма.

4. На основе анализа результатов мониторинга глюкозы сыворотки крови и исследования процессов СРО, оценить значение временного фактора от момента травмы до декомпрессивной краниотомии на степень развития изменений в данных системах.

Научная новизна:

- Обоснована целесообразность контроля содержания лактата в ликворе и уровня сатурации гемоглобина в луковиче яремной вены для раннего прогнозирования ТЧМТ.

- Установлено, что величина лактата в ликворе более 4,0 ммоль/л является ранним неблагоприятным признаком начала развития необратимых нарушений метаболизма головного мозга, что подтверждается тесной обратной корреляционной зависимостью ($r=-0,84$) между величиной лактата ликвора и значениями шкалы исходов Глазго.

- На основании данных некоторых показателей мониторинга метаболизма доказано, что снижение $SjvO_2$ до $51,5\pm 6,1\%$ и уровень лактата

ликвора превышающий значение 5,88 ммоль/л, являются критериями неблагоприятного прогноза исхода течения ТЧМТ.

Практическая значимость работы заключается в том, что:

- Доказана необходимость мониторинга показателей метаболизма лактата ликвора, $SjvO_2$, т.к. они являются ранними критериями неблагоприятного прогноза исхода ТЧМТ.
- Предложены и обоснованы изменения стандартного протокола в сторону применения агрессивных методик лечения больных с рефрактерной внутричерепной гипертензией.
- Определено, что своевременно проведенная декомпрессионная краниотомия, основанная на мониторинге ВЧД и метаболизма головного мозга, позволяет добиться стабильности углеводного обмена, процессов СРО и уровня антиоксидантной защиты.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Динамический метаболический мониторинг, включающий в себя яремную оксиметрию, исследование лактата ликвора, проводимый одновременно с контролем ВЧД, позволяет оперативно отражать возникающие метаболические нарушения в клетках головного мозга и выделить группу больных с высокой вероятностью неблагоприятного исхода ТЧМТ.
2. Исходы синдрома острой церебральной недостаточности зависят от максимальных величин лактата ликвора и сатурации O_2 в луковиче яремной вены.
3. Своевременное изменение лечебного протокола рефрактерной ВЧГ, основанное как на мониторинге ВЧД, так и данных метаболизма клеток головного мозга, позволяет повысить качество интенсивной терапии и исходов ТЧМТ.
4. Коррекция нарушений углеводного обмена при своевременном применении агрессивных методик и отсутствие достоверных изменений в системе СРО, подтверждает необходимость метаболического мониторинга для пациентов с ТЧМТ.

Апробация результатов исследования:

XIII международный съезд «Применение Перфторана в медицине и биологии» г. Пущино июнь, 2003г., III съезд анестезиологов-реаниматологов Узбекистана г. Бухара – ноябрь, 2003г., Конгресс анестезиологов-реаниматологов Центрального федерального округа г. Москва, ноябрь 2003г., «Поленовские чтения» г. С.-Петербург, май 2005г., Вторая Всероссийская научно-методическая конференция г. Анапа, сентябрь, 2005г., Третья Всероссийская научно-методическая конференция г. Анапа, май 2006г., Международная конференция анестезиологов и реаниматологов Узбекистана г. Самарканд, сентябрь 2006г., Всероссийская конференция с международным участием «Реаниматология – наука о критических состояниях» (посвященная 70-летию ГУ НИИ общей реаниматологии) г. Москва, ноябрь 2006г., Городская травматологическая конференция посвященная юбилею МУ ГБ №36 «Травматологическая» г. Екатеринбург, ноябрь 2007г.

Результаты внедрения в практику:

Результаты работы внедрены в ОАР МУ ГБ № 36 «Травматологическая» и нейрохирургическом центре ГКБ №40.

Полученные автором данные используются в учебном процессе на кафедрах анестезиологии и реаниматологии УрГМА и ФПК и ППС Тюменской ГМА.

По проблеме опубликовано 15 работ в виде статей и тезисов, в том числе 1 статья в журнале рецензируемым ВАК, 2 приоритетных справки комитета РФ по патентам и изобретению.

Объем и структура работы - Диссертация состоит из введения, 4 глав, выводов, практических рекомендаций, изложена на 89 страницах машинописного текста, содержит 11 таблиц, 5 рисунков. Список литературы включает 109 отечественных и 90 иностранных источников.

Материалы и методы исследования.

Дизайн исследования: ретро-, проспективное, контролируемое, открытое. В исследование было включено 102 пациентов в возрасте от 18 до 64 лет

включительно, мужчин было 79 (78%), женщин 23 (22%), возраст от 19 до 64 лет, средний возраст составил $43 \pm 9,6$ лет. Глубина нарушения сознания оценивалась 3-8 баллов по шкале ком Глазго (средний балл $5,2 \pm 0,7$). Нейрохирургическое оперативное вмешательство в данной группе было выполнено у 81 больного (79%) (табл. 1).

Критерии включения в исследование: изолированная ТЧМТ (≤ 8 баллов по ШКГ), полное предоперационное обследование, завершенность хирургического этапа лечения и отсутствие тяжелой сопутствующей соматической патологии.

Критерии исключения из исследования: больные, у которых причина смерти была обусловлена внечерепными осложнениями (вторичные инфекционные осложнения, желудочно-кишечное кровотечение и др.) и пациенты, у которых в процессе лечения не удалось полностью выполнить необходимый мониторинг или лечебный протокол.

Интенсивная терапия ТЧМТ проводилась с применением международных стандартов «Guidelines for the management of severe head injury», используемых в ОАР МУ ГБ № 36 «Травматологическая» с 1998 года.

При не выполнении интубации на догоспитальном этапе, перевод на ВИВЛ осуществлялся сразу же при поступлении в стационар. Всем больным проводилась седативная терапия в течение первых 5-7 суток, продленная ВИВЛ. Длительность ВИВЛ составила от нескольких часов (умершие), до 16 суток.

Таблица 1

Характеристика исследуемых больных

Исследуемый параметр	Абсолютная Величина, n	Относительная Величина, %
Всего больных (n, %)	102	100%
Мужчин (n, %)	79	78%
Женщин (n, %)	23	22%
Возраст (лет)	$43,8 \pm 9,6$	
Оперировано (n, %)	81	79%
ШКГ (баллы)	$5,2 \pm 0,7$	
ИВЛ у всех больных (час.)	$73 \pm 27,4$	
Вегетативное состояние (n, %)	13	12%
Умерло (n, %)	25	25%

Сложность анализа полученных данных заключалась в том, что сроки пребывания больных с ТЧМТ в отделении реанимации составляли от нескольких часов до 22 суток. В силу этого сравнительный посуточный анализ провести не представлялось возможным.

Интервалами для исследования были выбраны:

1. Начальный интервал – 1-е сутки поступления в ОАР,
2. Промежуточный интервал – 2 – 3 и сутки нахождения в ОАР,
3. Заключительный интервал – перед переводом в профильное отделение, констатации смерти мозга или вегетативного состояния.

Исследование проходило в 2 этапа с 2001 по 2008 год.

1 этап: 2001 – 2004гг. Исследование ретроспективное. Оно заключалось в разделении всей популяции больных с ТЧМТ на группы в зависимости от типа течения основного патологического процесса на основе полного нейро- и метаболического мониторингов. В исследовании 1 этапа было включено 68 больных, соответствовавших критериям включения-исключения. В зависимости от исходов лечения, были сформированы группы, в которых был проведен анализ данных мониторинга лактата ликвора и яремной оксиметрии (табл. 2).

Таблица 2

Характеристика больных 1-го этапа исследования (n=68)

Исследуемый параметр	Благоприятный исход	Неблагоприятный исход
Всего больных (n, %)	47	21
Мужчин (n, %)	39	17
Женщин (n, %)	8	4
Возраст (лет)	43,3±9,4	46,6±2,4
Оперировано (n, %)	31	16
ШКГ (баллы)	5,3±1,1	5,0±1,1
Длительность ИВЛ (час)	72±12,1	42±18,2
Вегетативное состояние (n, %)	0	3
Умерло (n, %)	0	18

На данном этапе так же было проведено исследование оценки информационной значимости отдельных компонентов нейромониторинга в раннем прогнозе исходов ТЧМТ (SjvO₂, ЦПД, ВЧГ, длительности ликворного

лактат-ацидоза) и их значение для принятия решения о применении агрессивных методов лечения (табл. 7).

2 этап: 2005 – 2008гг. Исследование проспективное. Для исследования были сформированы 2 группы основная и контрольная. В контрольной группе лечение проводилось согласно стандартного протокола лечения рефрактерной ВЧГ (рис. 1), в основной - согласно нашего модифицированного протокола (рис. 4). При принятии решения о применении декомпрессивной краниотомии учитывались данные мониторинга метаболизма головного мозга в рамках существующего временного интервала контроля ВЧД (табл. 3).



Рис. 1. Схема стандартного протокола лечения внутричерепной гипертензии при ЧМТ и ОНМК.

Группы сопоставимы по всем параметрам (возраст, тяжесть ЧМТ, объем мониторинга, длительность периода ВЧГ). Различие определялось длительностью периода лактат-ацидоза в ликворе.

Таблица 3

Характеристика больных 2-го этапа исследования (n=34)

	Контрольная группа	Основная группа
Всего больных	18	16
Мужчин (n, %)	12	11
Женщин (n, %)	6	5
Возраст (n, %)	42,4±8	48,9±9
Оперированы (n)	18	16
ШКГ (баллы)	5,8±1,2	6,1±1,9
ИВЛ (час.)	60,7±21,1	94,0±14,6*
Вегетативное состояние (n, %)	7 (38,9%)	3 (18,8%)
Умерло (n, %)	5 (27,8%)	2 (12,5%)

*p<0,05 – достоверность отличий между группами

Инструментальный мониторинг в данной группе пострадавших включал в себя: исследование артериального давления (АД), измерение частоты сердечных сокращений (ЧСС), электрокардиографию (ЭКГ), термометрию, плетизмографию, сатурацию кислорода SpO₂, капнометрию и осуществлялся прикроватными мониторами «МПР6-03», исследование ВЧД проводилось нами тонометром низких давлений «НД-01» фирмы «Тритон-электроник-С».

Контроль клинических показателей крови и ликвора осуществлялся на автоматическом анализаторе «Advia-60» (Ireland), динамический биохимический анализ крови и ликвора проводился на фотонном калориметре «КФК-2МП», исследование КОС крови на автоматическом анализаторе газов крови «AVL- 990» (Austria). Электролиты плазмы и ликвора исследовались с помощью прибора «AVL-998-3» (Austria). Анализ лактата ликвора проводился колориметрическим методом с помощью реактивов «Bioson» на анализаторе «Cormay Multy» (Poland).

Забор ликвора для проведения исследования лактата и контроля ВЧД, осуществлялся после установки субарахноидального катетера в послеоперационном периоде. Установка катетера в конечную цистерну проводилась на уровне L₂₋₃ спинальным микрокатетером «Portex». Условием для постановки катетера являлось отсутствие признаков вклинения ствола мозга по данным КТ-исследования и поражения кожного покрова в области предполагаемой катетеризации.

КТ исследование головного мозга проводилось на рентгеновском томографе «Somatom DR-2» фирмы «Siemens» в аксиальной проекции. Мозговой кровоток оценивали методом УЗДГ с помощью аппарата «Сономед-300» фирмы АО «Спектрмед» в режиме импульсного излучения (PW) датчиком 2 мВт и мощностью 55%.

Состояние системы СРО определялось содержанием МДА, активностью СОД, АОА сыворотки крови и содержанием общего, окисленного и восстановленного глутатиона и исследовалось на базе ЦНИЛ УГМА.

Оценка тяжести ЧМТ проводилась по ШКГ с учетом клиничко-неврологического состояния (Jennett B., Teasdale G.M. 1982), исходы лечения оценивались в момент убытия больного из стационара по шкале исходов Глазго ШИГ (Jennett B., Bond M. 1975).

Архивирование и статистическое исследование материала проводилось методом вариационно-статистической обработки числового материала с помощью методики расчета средней арифметической величины (M), среднего квадратического отклонения (m_x) с последующим расчетом достоверности различий по Стьюденту (P). Достоверными признавались различия при которых критерий Стьюдента составлял $<0,05$. Обработка данных проводилась с использованием программы «Excel», пакета «Office-XP», компании «Microsoft». ROC-анализ проводился с помощью дополнительной статистической программы MedCalc Software (version 8.1.1.0). Исследование X^2 проводилось с помощью программы Statistica 6.0 («StatSoft», Inc. 1984-2005).

Результаты первого этапа исследования

При проведении анализа данных исследования оксиметрии в яремной вене у больных с благоприятным исходом регистрировалось статистически незначимое снижение насыщения гемоглобина - $SjvO_2$ на стороне наибольшего поражения головного мозга на промежуточном этапе исследования. Зарегистрированный минимум в группе $SjvO_2=62,6\%$ (табл. 4).

Таблица 4

Динамика сатурации и напряжения кислорода в яремной вене у больных с различными исходами ТЧМТ (n=68)

Исход лечения	Начальный интервал		Промежуточный интервал		Заключительный интервал	
	PjvO ₂ (mmHg)	SjvO ₂ (%)	PjvO ₂ (mmHg)	SjvO ₂ (%)	PjvO ₂ (mmHg)	SjvO ₂ (%)
Благоприятный исход (n=47)	46,8±6,1	71,2±6,4	42,8±7,2	70,4±6,4	49,4±6,8	75,1±4,4
Неблагоприятный Исход (n=21)	43,6±5,3	69,5±7,2	34,7±3,9*	51,5±6,1*	35,1±5,8*	53,1±8,1*

*p<0,05 по сравнению с группой больных с благоприятным исходом и начальным этапом.

При яремной оксиметрии в группе пациентов с неблагоприятным исходом на промежуточном и конечном этапах исследования, отмечалось достоверное снижение SjvO₂ до 51,5±6,1% (p<0,05) (табл. 4). При анализе данных мониторинга лактата ликвора у больных с благоприятным исходом выявлено, что различия величин лактата ликвора на различных этапах исследования недостоверны (табл. 5).

Таблица 5

Динамика лактата ликвора у больных с различными исходами ТЧМТ (n=68)

Исход лечения	Динамика лактата ликвора		
	Начальный интервал	Промежуточный интервал	Заключительный интервал
Благоприятный исход (n= 47)	2,6±0,4 ммоль/л	2,3±0,5 ммоль/л	1,9±0,19 ммоль/л
Неблагоприятный исход (n=21)	3,6±0,8 ммоль/л	5,5±0,6 ммоль/л*	6,5±1,8 ммоль/л*

*-p<0,05 по сравнению с начальным этапом исследования и группой с благоприятным исходом.

Для пациентов с неблагоприятным исходом (декомпенсированный и субкомпенсированные типы течения), был характерен непрерывный рост уровня лактата ликвора. К промежуточному и заключительному этапам наблюдался достоверный рост (p<0,05), в сравнении с начальным этапом и больными 1-й группы (табл. 5).

Проведенный ROC-анализ позволил установить точку (значение лактата ликвора) диагностического разделения благоприятных и неблагоприятных исходов ТЧМТ. В результате анализа с достоверно (p<0,0001) установлено, что таковой является значение лактата 5,88 ммоль/л (табл. 6; рис. 2).

Проведенный математический корреляционный анализ зависимости результатов лечения ТЧМТ по шкале исходов Глазго (ШИГ) от максимальной величины лактата показал, что исход травмы определялся максимальной величиной лактата в период нахождения в палате интенсивной терапии. При этом критерий ранговой корреляции Спирмена (R_s)=-0.84, при $p=0.0001$ (рис.3).

Таблица 6

Информационная значимость лактата ликвора при тяжелой черепно-мозговой травме (n=68) (фрагмент ROC-анализа)

Содержание лактата в ликворе	Чувствительность (95%ДИ)	Специфичность (95%ДИ.)	+LR	-LR	+PV	-PV
2,2 ммоль/л	10,5(1,6- 33,2)	100,0(81,3-100,0)		0,89	100,0	51,4
3,8 ммоль/л	68,4(43,5-87,3)	100,0 (81,3-100,0)		0,32	100,0	75,0
4,1 ммоль/л	73,7(48,8-90,8)	94,4(72,6-99,1)	13,26	0,28	93,3	77,3
5,88 ммоль/л *	100,0(82,2-100,0)	83,3(58,6-96,2)	6,00	0,00	86,4	100,0

*- точка разделения

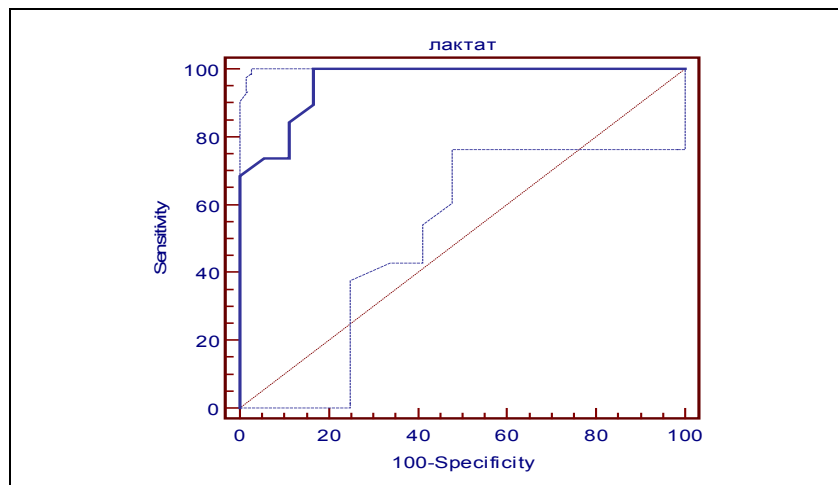


Рис. 2. ROC-анализ, зависимость исходов ТЧМТ от уровня лактата ликвора (Area under the ROC curve= 0,962; Standard error= 0,033; 95% Confidence interval= 0,84 to 0,995; $P<0,0001$).

Рост лактата в ликворе мы рассматриваем как маркер нарастающей гипоксии, характеризующий неэффективность стандартного протокола, а величину – как ее тяжесть, определяющую исход ТЧМТ. Корреляционный анализ показал, что величине лактата ликвора $>4,0$ ммоль/л соответствуют исходы по ШИГ ≤ 3 баллов. Мы полагаем, что эта величина служит ориентиром

для принятия решения о подключении агрессивных методик не дожидаясь сроков 6 часов продолжительности ВЧГ >25 mmHg.

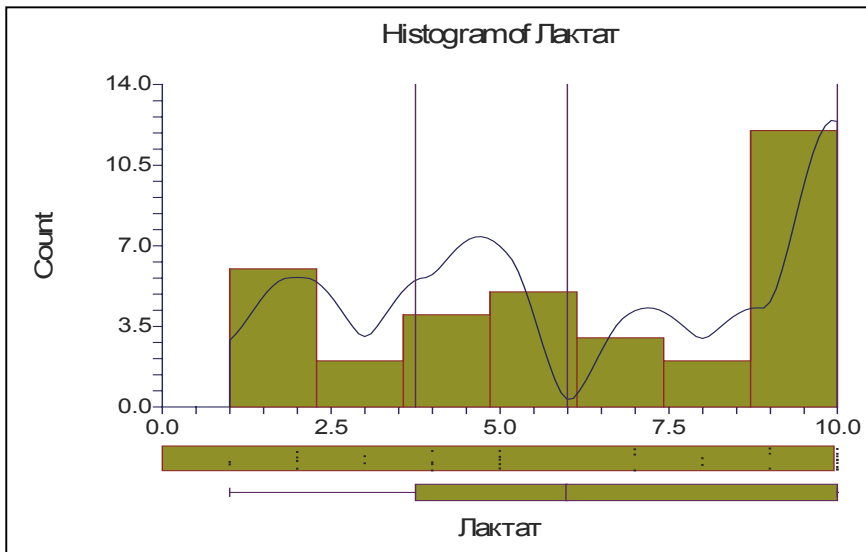


Рис. 3. Корреляция между максимальным лактатом ликвора и исходами ТЧМТ по ШИГ (критерий ранговой корреляции Спирмена (R_s)=0.84, при $p=0.0001$).

Проведенное исследование оценки информативности отдельных компонентов нейромониторинга ($SjvO_2$, ЦПД, ВЧГ, длительности высокого уровня лактата ликвора) в группе больных с неблагоприятным исходом показало, что мониторинг лактата ликвора в раннем прогнозе ТЧМТ, в ряде случаев, имеет большее значение, чем величина ВЧД и ЦПД. Достоверные различия при мониторинге лактата ликвора ($p<0,05$) получены нами через 12 часов исследования, тогда как при мониторинге ВЧД только через 18 часов (табл. 7).

По нашему мнению, это связано с современными возможностями коррекции ВЧД и ЦПД в раннем периоде острого повреждения головного мозга. В первые сутки у 18 больных (86%) отмечался четкий эффект на применение осмодиуретиков, у 19 больных (90%) применением вазопрессоров удавалось удержать ЦПД и СрАД на рекомендуемых протоколом величинах. При снижении ВЧД у 16 больных (76%) отмечалась положительная динамика при УЗДГ головного мозга – нормализовывался P_i и R_i индексы. Однако, только у 2 больных (10%) наблюдалась стабилизация лактата ликвора на первоначальных высоких цифрах и у 2 (10%) незначительное его снижение.

Таблица 7

Информативность отдельных компонентов мониторинга в первые сутки нахождения в ОАР у больных с неблагоприятным исходом ТЧМТ (n=21)

Компонент мониторинга	При поступлении в ОАР	Через 6 часов	Через 12 часов	Через 18 часов	24 часа
ВЧД (mmHg)	19,1±2,1	20,3±2,2	22,4±3,4	30,8±5,9*	31,5±2,7*
ЦПД (mmHg)	79±8,4	74±6,5	75±9,2	69±10,3	60±10,9
Пиальный индекс (Pi)	0,92±0,09	0,94±0,07	1,05±0,1	1,1±0,1	1,3±0,2*
SjvO ₂ (%)	59,5±7,2	60,2±7,1	61,4±8,2	57,3±10,2	49±3,4*
Лактат ликвора (ммоль/л)	3,6±0,8	3,9±0,7	5,3±0,3*	5,3±0,5*	5,5±0,6*

*p<0,05 в сравнении с моментом поступления в ОАР

Все пациенты, с ТЧМТ у которых при мониторинге отмечается рост величины лактата ликвора, должны быть отнесены к группе больных с «потенциально неблагоприятным исходом». Эти больные требуют строгого соблюдения лечебного протокола и именно в этой группе агрессивные методики терапии должны быть применены с учетом мониторинга как ВЧД, так и метаболизма головного мозга.

Данные второго этапа исследования

На данном этапе исследования был проведен анализ исходов ТЧМТ в зависимости от используемых протоколов: стандартного и модифицированного протоколов лечения рефрактерной ВЧГ. В модифицированном протоколе решение о производстве декомпрессивной краниотомии принималось на основании контроля ВЧГ, и данных метаболического мониторинга. Показанием к производству декомпрессии в контрольной группе послужила только некорректируемая ВЧГ>25mmHg, а в основной ВЧГ>25mmHg и ликворный лактат-ацидоз >4,0 ммоль/л при соблюденном временном интервале стандартного протокола в обеих группах. Различие в длительности ВЧГ>25mmHg между группами недостоверно (p>0,05).

В контрольную группу нами было включено 18 больных с длительностью уровня лактата ликвора >4,0 ммоль/л до производства декомпрессивной краниотомии более 6 часов (11,6±3часа). В основную группу – 16 пациентов у которых декомпрессионной краниотомии предшествовала длительность уровня лактата ликвора >4,0 ммоль/л до 6 часов (4,1±1,6часа). Группы сопоставимы по

полу, возрасту, тяжести состояния при поступлении в ОАР (табл. 3). 32 пациентам (94%) была выполнена рекраниотомия ввиду недостаточного объема оперативного лечения на первоначальном этапе при удалении внутричерепного объемного процесса, у 2-х больных (6%) произведена широкая декомпрессивная краниотомия с целью коррекции тяжелой ВЧГ согласно протоколу лечения пациентов с ВЧГ (табл. 8).

Таблица 8

Исходы лечения в зависимости от длительности высокой величины лактата ликвора в предоперационном периоде (n=34)

Исследуемый параметр	Контрольная группа	Основная группа
Всего больных	18	16
Продолжительность ВЧГ (час.)	6,7±1,5	5,8±1,3
Длительность лактат-ацидоза в ликворе >4,0 ммоль/л (час.)	11,6±3	4,1±1,6*
Неблагоприятный исход в сроках до 30 суток	7 (39%)	4 (25%)
Неблагоприятный исход в сроках после 30 суток	5 (28%)	1 (6%)*
Неблагоприятный исход в группе	12 (67%)	5 (31%)*

* p<0,05

Анализ неблагоприятных исходов показал, что на этапе нахождения в отделении интенсивной терапии нет достоверной разницы в исходах ТЧМТ между контрольной и основной группами, но при исследовании отдаленного периода (свыше 30 суток), количество неблагоприятных исходов в контрольной группе достоверно (p<0,05) выше, чем в основной (табл. 8). Исходя из полученных нами данных, мы считаем, что лекарственный протокол должен быть дополнен положением: интервал между 1-м и 5-м этапами определяется мониторингом метаболизма головного мозга, но не более 6 часов.

Принимая во внимание, что лактат ликвора это продукт анаэробного гликолиза (путь Эбдена-Мейергофа), нами в этих группах дополнительно был проведен анализ углеводного обмена. С помощью проведенного нами ROC-анализа полученных данных, мы установили точки диагностического разделения благоприятных и неблагоприятных исходов ТЧМТ. В результате

анализа установлен коридор глюкозы сыворотки $>3,2 \leq 5,8$ ммоль/л (табл. 9), где достоверность верхнего значения $p < 0,017$.

Оценка статистической значимости различия летальности была проведена в группах со значениями величины глюкозы в коридоре $>3,2 \leq 5,8$ ммоль/л и вне его. Сравнение летальности в этих группах показало достоверность исхода лечения пациентов с ТЧМТ по критерию $X^2 - \text{Chi-square}$ ($df=1$) $p = 0,0168$.

Таблица 9

Информационная значимость содержания глюкозы сыворотки крови у пациентов с ТЧМТ ($n=102$) (фрагмент ROC-анализа)

Содержание глюкозы	Чувствительность (95%ДИ)	Специфичность (95%ДИ)	+LR	-LR	+PV	-PV
$> 3,1$	97,9 (88,9- 99,7)	13,3 (2,0- 40,5)	1,13	0,16	78,3	66,7
$> 3,2 *$	95,8 (85,7- 99,4)	20,0 (4,6- 48,1)	1,20	0,21	79,3	60,0
$\leq 5,7 *$	41,7 (27,6- 56,8)	93,3 (68,0- 98,9)	6,25	0,62	95,2	33,3
$\leq 5,8$	45,8 (31,4- 60,8)	86,7 (59,5- 98,0)	3,44	0,63	91,7	33,3

*- точки разделения,

$p > 0,81$ для глюкозы $< 3,2$ ммоль/л и $p < 0,017$ для глюкозы $\leq 5,8$ ммоль/л.

Полученный коридор содержания глюкозы в плазме $>3,2$ и $\leq 5,2$ с, одной стороны, служил нам практической рекомендацией для удержания глюкозы сыворотки в заданном коридоре, а с другой, являлся дополнительным критерием (в случае невозможности стандартной терапии удержать глюкозу на данных цифрах), склоняющим нас в пользу производства расширенной краниотомии. Правильность подхода к данному анализу подтверждается самостоятельным возвратом в вышеозначенный коридор показателей глюкозы, у 79% пациентов, которым была выполнена декомпрессивная краниотомия.

Процессы СРО и уровня антиоксидантной защиты у пациентов контрольной и основной групп анализировали на основании мониторинга содержания МДА, измерения общей АОА, уровня СОД и глутаматов в плазме крови яремной вены.

Проведенный анализ системы СРО на данном этапе показал, что в контрольной группе больных, послеоперационный период сопровождается достоверным повышением активности процессов СРО (рост МДА и окисленного глутатиона) и снижением общей АОА плазмы. В то же время увеличение содержания СОД, одного из ключевых ферментов клеточной

защиты, носило кратковременный характер и после 2-х суток достоверно опускалось ниже предоперационных величин (табл. 10). В основной группе больных мы не зарегистрировали достоверного повышения активности СРО и АОА плазмы крови. Ни в одном случае АОА, в послеоперационном периоде, не опускалась ниже первоначальных величин.

Таблица 10

Состояние системы СРО у больных с ТЧМТ на втором этапе исследования (n=34).

	Контрольная группа (n=18)		Основная группа (n=16)	
	До краниотомии	После	До краниотомии	После
МДА (ммоль/л x 10 ⁻³)	0,181±0,007	0,34±0,02*	0,191±0,01	0,219±0,081
АОА	36,11±1,8	28,201±0,88*	37,173±1,41	36,129±1,57
СОД (у.ед./г%)	203,721±17,0	279,68±13,6*	210,52±13,79	264,21±52,6
ГлВос. (ммоль/л)	0,8±0,09	0,907±0,019	0,91±0,17	0,663±0,267
ГлОк. (ммоль/л)	0,52±0,07	0,902±0,019*	0,53±0,131	0,684±0,017**
ГлОб. (ммоль/л)	1,441±0,401	2,252±0,289*	1,578±0,81	0,98±0,399**

* p<0,05 в сравнении с дооперационным этапом.

** p<0,05 в сравнении с контрольной группой.

Дополнение мониторинга системы СРО к основным методам мониторинга в протокол исследования на втором этапе, по нашему мнению, расширило возможности доказательной базы места метаболического мониторинга при определении сроков производства декомпрессионной краниотомии. По данным исследования видно, что своевременно проведенная декомпрессионная краниотомия, основанная как на мониторинге ВЧД, так и лактата ликвора позволяет добиться лучшей стабильности углеводного обмена, процессов СРО и уровня антиоксидантной защиты при сохраненном метаболизме головного мозга.

Более детально существующий протокол означен нами в алгоритме коррекции структурно-метаболических нарушений у больных с ТЧМТ с учетом мониторинга метаболизма головного мозга (рис. 4).

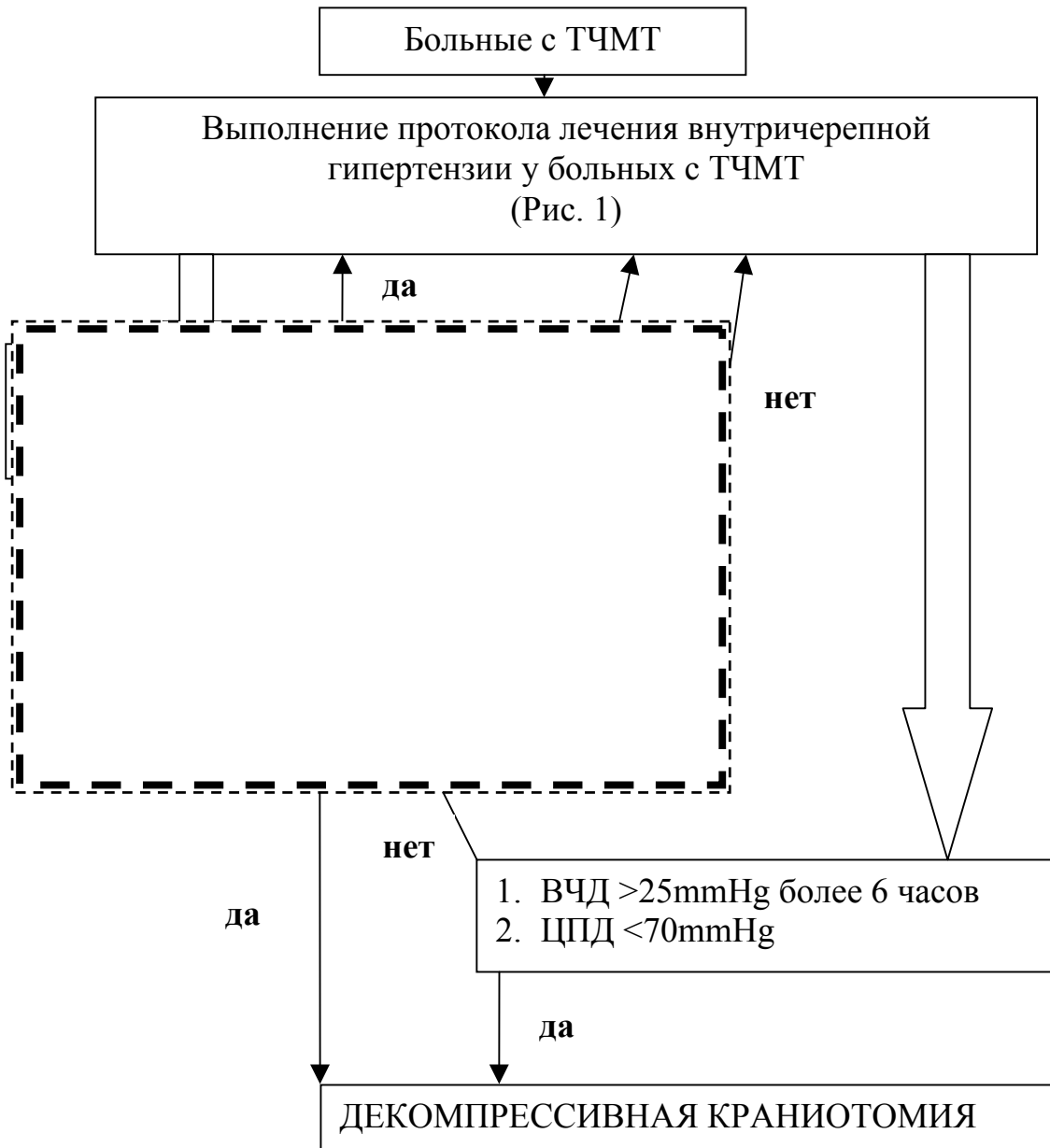


Рис. 4. Алгоритм коррекции структурно-метаболических нарушений у больных с ТЧМТ с учетом мониторинга метаболизма (выделенный фрагмент).

В случае сохраняющегося после декомпрессивной трепанации черепа ликворного лактат-ацидоза, для оптимизации транспорта O_2 , восстановления микроциркуляции и метаболизма клеток нервной системы, нами применялся препарат группы перфторуглеродов – перфторан. Препарат вводился в отдельный внутривенно установленный катетер по разработанной нами методике (приоритетные справки ФИПС 2003111908 и 2005114576). Скорость введения определялась непрерывным УЗДГ - мониторингом линейной скорости кровотока по СМА. В случае отсутствия возможности проведения данного

исследования, максимальная скорость введения составляла 25-30 мл/час. Общая необходимая доза определялась мониторингом лактата ликвора и в среднем составляет 1,2-2 мл/кг.

Анализ летальности в ОАР МУ ГБ№36 «Травматологическая» в период использования модифицированного протокола лечения рефрактерной ВЧГ показал снижение ее по сравнению с предыдущим периодом с 34% до 24%.

ВЫВОДЫ

1. Мониторинг метаболизма головного мозга, включающий в себя анализ лактата ликвора и $SjvO_2$, наряду с контролем ВЧД, является необходимым компонентом обследования больного с ТЧМТ. Начало исследования в первые 12 часов после поступления в ОАР, позволяет выделить группу больных с ожидаемым неблагоприятным исходом и своевременно принять решение об использовании агрессивных методик лечения у данной группы пациентов.

2. Снижение $SjvO_2$ до $51,5 \pm 6,1\%$ по данным яремной оксиметрии и величина лактата ликвора превышающая значение 5,88 ммоль/л достоверно определяют неблагоприятный исход течения ТЧМТ.

3. Величина лактата ликвора более 4,0 ммоль/л с тенденцией к росту и снижение $SjvO_2 < 62,6\%$ являются ранними неблагоприятными признаками, свидетельствующими о начале развития необратимых нарушений метаболизма головного мозга, что требует рассмотрения вопроса об изменении стандартного лечебного протокола лечения больного с рефрактерной внутричерепной гипертензией.

4. Основным фактором скорейшего разрешения стрессовой гипергликемии без использования методики интенсивной инсулинотерапии при ТЧМТ является своевременно выполненное радикальное оперативное вмешательство на фоне продолжающейся стандартной интенсивной терапии. Отсутствие достоверных изменений при анализе системы СРО у больных с адекватной лечебной тактикой доказывает необходимость проведения метаболического мониторинга у всех пациентов с ТЧМТ.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Всем больным, поступившим в ОАР с ТЧМТ (ШКГ < 9 баллов), для контроля за ВЧД должна осуществляться катетеризация субарахноидального пространства. Данная катетеризация так же является необходимым компонентом мониторинга метаболизма головного мозга, включающего в себя анализ лактата ликвора.

2. Яремная оксиметрия, необходимая для анализа кислородного обмена головного мозга, является обязательной для раннего прогноза ТЧМТ. В случае невозможности непрерывного мониторинга посредством оптического датчика производится ретроградная катетеризация луковицы яремной вены со стороны наибольшего поражения, согласно данным КТ-исследования.

3. Исследование лактата ликвора в первые 12 часов нахождения в ОАР должно проводиться ежечасно. Содержание лактата в ликворе более 4,0 ммоль/л с тенденцией к росту и $SjvO_2 < 62,6\%$ являются ранними неблагоприятными признаками, свидетельствующими о начале развития необратимых нарушений метаболизма головного мозга. В случае непрерывного роста величины лактата ликвора, независимо от реакции ВЧД на проводимую стандартную терапию, вопрос должен решаться в пользу ранней декомпрессионной краниотомии по одной из принятых методик.

4. Выход глюкозы сыворотки крови за границы верхнего коридора $> 5,7$ ммоль/л ($p < 0,017$) является дополнительным аргументом в пользу проведения расширенной декомпрессионной трепанации черепа. В случае позднего, в силу тех или иных причин, выполнения декомпрессионной трепанации черепа необходимо учитывать развивающиеся расстройства в системе СРО, требующих проведения дополнительной коррекции данных нарушений.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Болтаев П.Г. Реанимация и интенсивная терапия при тяжелой черепно-мозговой травме / И.Ю. Серебряков, П.Г. Болтаев, П.М. Карпов // Перспективы развития службы медицины катастроф Урала и Сибири: аспекты оказания urgentной медицинской помощи: сб. докл. - Екатеринбург, 1999. - С.311-312.

2. Болтаев П.Г. Опыт профилактики и лечения гнойно-септических осложнений при тяжелой черепно-мозговой травме / И.Ю. Серебряков, П.Г. Болтаев // Международный симпозиум, посвященный 90-летию со дня рождения Неговского В.А.: сб. докл.- М., 1999. - С.41-42.

3. Болтаев П.Г. Реанимация и интенсивная терапия тяжелой черепно-мозговой травмы в условиях реанимационного отделения городской травматологической больницы / Серебряков И.Ю., Болтаев П.Г., Карпов П.М. // Международный симпозиум посвященный 90-летию со дня рождения Неговского В.А.: сб. докл. - М., 1999. - С.42.

4. Болтаев П.Г. Влияние Бриетала на мозговой кровоток у больных с тяжелой черепно-мозговой травмой / И.Ю. Серебряков, П.Г. Болтаев // VII всероссийский съезд анестезиологов и реаниматологов: сб. докл. - СПб., 2000. - С.249.

5. Болтаев П.Г. Прогностическое значение величины лактата спинномозговой жидкости у больных с тяжелой черепно-мозговой травмой / П.Г. Болтаев, И.Ю. Серебряков, Э.К. Николаев // Материалы III съезда нейрохирургов России.: сб. докл. – СПб., 2002. – С.12.

6. Болтаев П.Г. Прогностическое значение динамического наблюдения за изменением величины лактата ликвора у больных с ТЧМТ / П.Г. Болтаев, И.Ю. Серебряков // Вестник интенсивной терапии (приложение к № 5).- 2003. - С.7-8.

7. Болтаев П.Г. Интракаротидная инфузия перфторана при некорректируемом нарушении метаболизма у больных с тяжелой черепно-мозговой травмой / П.Г. Болтаев, И.Ю. Серебряков, Э.К. Николаев // Материалы XIII Международной конф.: сб. докл. - Пушкино, 2003.- С.98-100.

8. Болтаев П.Г. Изменения церебральной гемодинамики при различных режимах ИВЛ у больных с тяжелой черепно-мозговой травмой / П.Г. Болтаев, Е.Ю. Богомолова, Ю.А. Попова // II съезд анестезиологов и реаниматологов республики Узбекистана: сб. докл.: - Бухара, 2003.- С.49-50.

9. Болтаев П.Г. Реакция системы перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы у больных с декомпенсированной формой течения тяжелой черепно-мозговой травмы при внутривенной инфузии перфторана / П.Г. Болтаев, Э.К. Николаев // Поленовские чтения: сб. докл. – СПб., 2005. - С.353-354.

10. Болтаев П.Г. Реакция системы перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы у больных с декомпенсированной формой течения тяжелой черепно-мозговой травмы при внутривенной инфузии перфторана / П.Г. Болтаев, Э.К. Николаев // Вестник интенсивной терапии (Анестезия и интенсивная терапия на догоспитальном и госпитальном этапах).-2005.- №4- С.151-152.

11. Болтаев П.Г., Николаев Э.К. Коррекция реперфузионных поражений головного мозга у больных с суб- и декомпенсированными формами течения тяжелой черепно-мозговой травмы при инфузии Перфторана / П.Г. Болтаев, Э.К. Николаев // Международная конференция анестезиологов и реаниматологов Узбекистана: сб. докл. – Самарканд, 2006.- С.55-56.

12. Болтаев П.Г. Коррекция барбитуратами реперфузионных поражений головного мозга при инфузии Перфторана у больных с суб- и декомпенсированными формами ТЧМТ / Болтаев П.Г. //IV съезд нейрохирургов России: сб. докл.- М., 2006.- С.421.

13. Болтаев П.Г. Принципы применения перфторана как корректора метаболизма у больных с изолированной тяжелой черепно-мозговой травмой / Болтаев П.Г., Николаев Э.К.// Всероссийская конференция с международным участием «Реаниматология – наука о критических состояниях» (посвященной 70-летию ГУ НИИ общей реаниматологии): сб. докл. - М., 2006.- С.104-106.

14. Болтаев П.Г. Коррекция реперфузионных поражений головного мозга у больных с суб- и декомпенсированными формами течения тяжелой черепно-мозговой травмы при инфузии Перфторана / П.Г. Болтаев //Вестник интенсивной терапии (приложение).- М.-2006.-С.15-16.

15. Болтаев П. Г. Значение мониторинга лактата ликвора яремной оксиметрии в раннем прогнозе тяжелой черепно-мозговой травмы / П. Г. Болтаев, Э. К. Николаев // Уральский медицинский журнал. – 2007. - №6.- С.21-24.

ПРИОРИТЕТНЫЕ СПРАВКИ КОМИТЕТА РФ ПО ПАТЕНТАМ

1. 2003111908/012477.
2. 2005114576/016718.

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АД – артериальное давление

АОА – антиокислительная активность

АОС – антиоксидантная система

ВЧГ – внутричерепная гипертензия

ВЧД – внутричерепное давление

ГлВос. – глутатион восстановленный

ГлОб. – глутатион общий

ГлОк. – глутатион окисленный

ДИ- доверительный интервал

ИВЛ – искусственная вентиляция легких

ИТ – интенсивная терапия

КОС – кислотно-основное состояние

МДА – малоновый диальдегид

ОАР – отделение анестезиологии и реанимации

ОЦН – острая церебральная недостаточность

ПОЛ – перекисное окисление липидов

СМА – средне-мозговая артерия

СОД – супероксиддисмутаза

СрАД – среднее артериальное давление

СРО – свободно-радикальное окисление

ТЧМТ – тяжелая черепно-мозговая травма

УЗДГ – ультразвуковая транскраниальная доплерография

ЦНС – центральная нервная система

ШИГ – шкала исходов Глазго

ШКГ – шкала комы Глазго

PaCO₂ – парциальное давление углекислоты в артерии

PaO₂ – парциальное давление кислорода в артерии

SjvO₂ – сатурация гемоглобина кислородом в луковиче яремной вены

+LR – отношение правдоподобия при положительном результате

-LR – при отрицательном результате

+PV – прогностичность положительного результата

-PV – отрицательного результата.

Болтаев Павел Геннадьевич

ОЦЕНКА ИНФОРМАЦИОННОЙ ЗНАЧИМОСТИ ОТДЕЛЬНЫХ
КОМПОНЕНТОВ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО МОНИТОРИНГА В РАННЕМ
ПРОГНОЗЕ ТЯЖЕЛОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ

14.00.37 – анестезиология и реаниматология

АТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук