

В печать. 25.02.2014

В. Давыдов



На правах рукописи

Крылов

Крылов Кирилл Юрьевич

**Оптимизация нутритивной поддержки на основании
мониторинга основного обмена и гормонального статуса
у больных с тяжелой черепно-мозговой травмой**

14.01.18 – нейрохирургия

14.01.20 – анестезиология и реаниматология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва, 2014 г.

Работа выполнена в ФГБУ «НИИ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко»
РАМН

Научные руководители:

академик РАН и РАМН,

доктор медицинский наук, профессор

Потапов Александр Александрович

доктор медицинских наук

Савин Иван Анатольевич

Официальные оппоненты:

Лазарев Валерий Александрович

доктор медицинских наук, профессор

ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России

профессор кафедры нейрохирургии

Свиридов Сергей Викторович

доктор медицинских наук, профессор

ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

заведующий кафедрой анестезиологии, реаниматологии и

интенсивной терапии лечебного факультета

Ведущая организация: Российский научно-исследовательский
нейрохирургический институт им. проф. А.Л. Поленова Минздрава России

Защита состоится «29» апреля 2014 года в 13:00 на заседании диссертационного
совета Д 001.025.01 ФГБУ «Научно-исследовательского института
нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» РАМН по адресу: 125047, г. Москва,
ул. 4-я Тверская-Ямская, д. 16.

С диссертацией и авторефератом можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ
«НИИ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» РАМН и на сайте Института:
<http://www.nsi.ru>.

Автореферат разослан «___» _____ 2014 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета Д 001.025.01
доктор медицинских наук, профессор



Черехаев Василий Алексеевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность

Черепно-мозговая травма вызывает выраженную стресс-реакцию организма, сопровождающуюся специфическим метаболическим ответом, протекающим в три фазы (R. Hartl et al., 2008): 1) Гипометаболическая фаза, или Ebb-фаза, или ранняя шоковая фаза, – снижение метаболизма; 2) катаболическая фаза или Flow-фаза; 3) стадия реконвалесценции, или анаболическая фаза.

В течение 2 фазы метаболического ответа на стресс у пациентов с ЧМТ развивается каскад патофизиологических реакций, который реализуется выбросом провоспалительных гормонов и цитокинов. (И.Е. Хорошилов и соавт., 2000, N. Newman, 2004).

Метаболическая реакция реализуется за счет выброса стрессовых гормонов (кортизола, катехоламинов, глюкагона) и провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α), который ведет к нарушению утилизации глюкозы, что активизирует выработку глюкозы из гликогена печени (гликогенолиз). Для обеспечения энергопотребностей организма развивается липолиз (разрушение триглицеридов до СЖК). Из-за гиперкатехоламинемии начинают использоваться аминокислоты, получаемые в результате катаболизма мышечной ткани для обеспечения процесса глюконеогенеза. (L. Caruso, R. Laramendi, 2004; А.Л. Костюченко, О.Г. Железный, А.К. Шведов, 2001). Такие нарушения приводят к потере белка, повышению основного обмена, гипергликемии, снижению иммунитета, что в свою очередь является основополагающим звеном в развитии недостаточности питания у 60% нейрохирургических больных (А.Л. Костюченко, О.Г. Железный, А.К. Шведов, 2001; И.Е. Хорошилов и соавт., 2000).

Мониторинг энергопотребности и потребности в белке, является необходимым звеном для профилактики неадекватного питания. Для уточнения

степени гиперметаболизма и гиперкатаболизма могут быть применены различные методики (Л.Л. Завертайло, О.А. Мальков, И.Н. Лейдерман, 2007). Наиболее точным методом определения энергопотребностей пациента в клинической практике, в настоящее время, считается непрямая калориметрия (L. Flancbaum, P. Choban, S. Sambucco et al., 1999; C.G. Campbell, E. Zander, W. Thorland, 2005).

Промедление с началом нутритивной поддержки крайне не благоприятно для пациента, а отрицательный энергетический баланс и потери белка сохраняются в течение всего времени пребывания больного в отделении реанимации (S. Villet et al., 2005).

В настоящее время, отсутствует единое мнение о сроках начала нутритивной поддержки у пациентов с тяжелой ЧМТ, методах введения и скорости целевого достижения необходимой калорийности. Эти вопросы остаются предметом постоянной дискуссии (S. Taylor, S. Fettes. C. Jewekes et al., 1999; M. Russel et al., 2002; K. Kreymann et al., 2006; S. Bratton, M.R. Bullock et al., 2007; S. Zarbock et al., 2008; S. Todd et al., 2008; В.М. Луфт, С.Ф. Багненко, Ю.А. Щербук, 2010).

Наше исследование посвящено оптимизации питания у больных с тяжелой черепно-мозговой травмой с использованием мониторинга основного обмена методом непрямой калориметрии, а также мониторинга гормонального статуса, что возможно позволит улучшить исходы заболевания, а также сократить время пребывания больного в стационаре и повысить эффективность его лечения.

Цель исследования

Разработать алгоритм проведения нутритивной поддержки у пациентов в остром периоде тяжелой черепно-мозговой травмы на основании оценки показателей энергетических затрат покоя и гормонального статуса и их динамики.

Задачи исследования

1. Изучить особенности изменений метаболизма у пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой с помощью мониторинга энергетических затрат покоя методом непрямой калориметрии.
2. Проанализировать влияние тяжести состояния при поступлении, оцениваемой по шкале комы Глазго (ШКГ) на метаболический ответ организма у пациентов в остром периоде тяжелой черепно-мозговой травмы.
3. Оценить влияние декомпрессивной трепанации черепа на метаболический ответ организма у пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой.
4. Проанализировать достоверность расчета энергетических затрат покоя определенных уравнением Харриса-Бенедикта с поправочными коэффициентами для пациентов в остром периоде тяжелой черепно-мозговой травмы.
5. Оценить влияние инфекционно-воспалительных осложнений на нарушение метаболизма у пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой.
6. Изучить толерантность желудочно-кишечного тракта у больных в остром периоде тяжелой черепно-мозговой травмы к проводимому энтеральному питанию.
7. Выявить наиболее чувствительный биохимический маркер белкового обмена и показатель смены фаз метаболического ответа на стресс у пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой.

Научная новизна

Впервые обнаружена выраженная вариабельность метаболического ответа у пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой.

Впервые показано, что у больных с уровнем сознания при поступлении 4 балла по ШКГ, что свидетельствовало о более тяжелом поражении головного мозга, метаболическая реакция на стресс была значительно ниже по сравнению с пациентами, имеющими при поступлении 5-8 баллов по ШКГ.

Впервые продемонстрировано, что проведение декомпрессивной трепанации черепа достоверно увеличивает величину энергетических затрат покоя в катаболическую фазу метаболического ответа на стресс.

Впервые выявлено влияние таких методов интенсивной терапии направленных на коррекцию внутричерепной гипертензии как гипотермия, которая снижала величину энергетических затрат покоя (ЭЗП) и приводила к развитию синдрома нарушения толерантности к энтеральному питанию (СНТЭП).

Применение гиперосмолярных растворов приводящее к развитию СНТЭП у пациентов в остром периоде тяжелой черепно-мозговой травмы.

Практическая значимость:

Продемонстрирована эффективность метода непрямой калориметрии для определения энергетических потребностей у больных в остром периоде тяжелой черепно-мозговой травмы

Использование этого метода позволяет индивидуализировать нутритивную поддержку, тем самым снизить риск осложнений проводимого искусственного питания на факторы вторичного повреждения головного мозга у пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой.

Проведение комбинированного питания на основании определения энергопотребностей методом непрямой калориметрии у больных в остром периоде тяжелой черепно-мозговой травмы позволяет безопасно для пациента добиваться полного возмещения белкового-энергетических потребностей вне зависимости от толерантности желудочно-кишечного тракта к энтеральному питанию.

Внедрение в практику

Результаты работы используются в практической деятельности отделения реанимации и интенсивной терапии и IX нейрохирургическом отделении НИИ нейрохирургии им. акад. Н.Н.Бурденко.

Апробация работы

Официальная апробация диссертации состоялась на расширенном заседании проблемной комиссии «черепно-мозговая травма» ФГБУ НИИ нейрохирургии им. акад. Н.Н.Бурденко РАМН 20 декабря 2013. Основные положения диссертации были доложены на XIV (выездной) сессии Московского научного общества анестезиологов-реаниматологов (Голицыно, март 2013), на всероссийской конференции с международным участием «Беломорский симпозиум V» (Архангельск, июнь 2013).

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 7 печатных работ: 2 статьи в журналах, рецензируемых ВАК; 5 тезисов в материалах отечественных конференциях.

Основные положения, выносимые на защиту

1. В остром периоде тяжелой черепно-мозговой травмы необходим дифференцированный подход к проведению нутритивной поддержки с учетом необходимых потребностей, функции желудочно-кишечного тракта и направленности метаболизма.
2. У пациентов в остром периоде тяжелой черепно-мозговой травмы для определения необходимых потребностей в энергии следует использовать метод непрямой калориметрии.
3. Атипичный метаболический ответ на тяжелую черепно-мозговую травму характерен для пациентов, имеющих при поступлении тяжесть состояния 4 балла по ШКГ.
4. Декомпрессивная трепанация черепа приводит к значимому изменению величины энергетических затрат покоя.
5. Стандартный расчет потребностей в энергии, в том числе с помощью уравнения Харриса-Бенедикта дополненного поправочными коэффициентами, у пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой

приводит к значительным ошибкам, ведущим, как к недостаточности питания, так и перекармливанию пациента.

6. Более чем у 3/4 пациентов в остром периоде тяжелой черепно-мозговой травмы развивается нарушение толерантности к проводимому энтеральному питанию.
7. Наиболее чувствительным маркером белкового обмена у пациентов с черепно-мозговой травмой, по сравнению с показателем общего белка и альбумина, является трансферрин.
8. Инсулинподобный фактор роста 1 является показателем смены фаз с катаболической на анаболическую у пациентов в остром периоде тяжелой черепно-мозговой травмы.

Структура и объем диссертации

Диссертация представлена на 153 страницах машинописного текста, состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, приложения и списка литературы. В работе имеется 28 таблиц, 64 рисунка, 6 формул и 1 схема. Библиографический указатель содержит 102 работы, из них 16 отечественных и 86 зарубежных.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

Согласно критериям включения в исследование было включено 30 пациентов в остром периоде тяжелой черепно-мозговой травмы.

Возраст пациентов включенных в исследование составил 33 ± 12 лет (от 17 до 63 лет).

Большинство пациентов до поступления в клинику не имели сопутствующей патологии и признаков гипотрофии. Индекс массы тела составил $26 \pm 4,9$ кг/м² (от 19 кг/м² до 36 кг/м²).

По половому признаку пациенты распределились следующим образом – мужчины – 20 и женщины – 10 человек. У 14 пациентов было диагностированы очаговые повреждения головного мозга, у 13 – диффузно-очаговые повреждения и у 4 больных диффузные повреждения головного мозга.

По тяжести состояния при поступлении больные распределились следующим образом – 8 пациентов поступило в клинику с тяжестью нарушения сознания 4 балла по ШКГ, 12 человек – 5-6 баллов по ШКГ и 10 пациентов поступило с тяжестью нарушения сознания 7-8 баллов по ШКГ.

У 16 (53,3%) пациентов развилась внутричерепная гипертензия резистентная к проводимой интенсивной терапии, в связи с чем, была декомпрессивная трепанация черепа.

Стандартный комплекс терапии внутричерепной гипертензии у 6 (20%) пациентов был дополнен управляемой гипотермией с помощью системы для катетерного внутривенного охлаждения.

Для оценки нутритивного статуса, мы использовали следующий протокол исследования:

1. Измерение антропометрических показателей – роста и массы тела;
2. Определение показателей концентрации общего белка, альбумина и трансферрина в сыворотке крови;
3. Расчет креатинин-ростового индекса;
4. Определения показателей жирового обмена в сыворотке крови (холестерина, липопротеинов низкой и высокой плотности и триглицеридов);
5. Расчет энергетических потребностей пациента по уравнению Харриса-Бенедикта с поправочными коэффициентами;
6. Расчет энергетических потребностей пациента по потерям азота с мочой;
7. Определение энергетических затрат покоя методом непрямой калориметрии (НК);
8. Выявление и оценка степени катаболизма;
9. Определение наличия и степени дисфункции ЖКТ;

10. Выявление степени стрессового ответа и маркеров направленности метаболизма с помощью определения гормонального профиля.

Всего по указанному протоколу было выполнено 94 исследования ЭЗП и потерь азота с мочой. Функция желудочно-кишечного тракта мониторировалась постоянно в течение всего срока исследования.

Статистическая обработка данных осуществлялась в программе Statistica 7.0.

Результаты исследования

1. Метаболический ответ на тяжелую черепно-мозговую травму (ЧМТ)

С позиции метаболического ответа на тяжелый стресс, острый период тяжелой черепно-мозговой травмы был разделен на 3 фазы: 1) Гипометаболическая фаза или ранняя шоковая фаза или Ebb-фаза; 2) Катаболическая фаза или Flow-фаза; 3) стадия реконвалесценции, или анаболическая фаза.

При анализе изменений метаболизма в течение острого периода не было получено статистически достоверных различий ЭЗП между фазами метаболического ответа на стресс. В гипометаболическую фазу энергетические потребности организма составляли $25,5 \pm 4,4$ ккал/кг/сут (от 18 до 34 ккал/кг/сут), незначительно увеличиваясь в катаболическую фазу, составляя $27,7 \pm 7,1$ ккал/кг/сут (от 16 до 50 ккал/кг/сут) и приходили в относительную норму в фазу анаболизма, составляя в среднем $26,9 \pm 5,6$ ккал/кг/сут (от 18 до 38 ккал/кг/сут). Выявленные тенденции к нарастанию скорости метаболизма во II фазу согласуются с данными, полученными D. Cuthbertson, который описал метаболический ответ на стресс.

Потери азота в гипометаболическую фазу соответствовали уровню легкого катаболизма и составляли в среднем $6,3 \pm 6,2$ г/сут, увеличивались в катаболическую фазу до уровня катаболизма средней тяжести, составляя $10 \pm 7,3$ г/сут, и снижались в анаболическую фазу до $9,3 \pm 7,3$ г/сут.

Плазменные концентрации белков статистически достоверно различались в зависимости от фазы ответа на стресс, различия достоверны при указанном р (таблица №1).

Таблица 1. Показатели сывороточных белков в разные фазы в остром периоде ЧМТ

Показатели	Гипометаболическая	Катаболическая	Анаболическая	р
Общий белок (г/л)	49,3±5,9	55,8±9,6*	68,2±7,2*	p<0,001
Альбумин (г/л)	26±3,9	30,6±7,3*	36,8±5,4*	p<0,001
Трансферрин (г/л)	1,7±0,2	1,6±0,35*	2,1±0,46*	p=0,01

Величина сывороточных концентраций катаболических гормонов представлены в таблице №2. Однако статистически достоверно различались только величины концентраций кортизола и ИЛ-6 (таблица №2).

Таблица 2. Сывороточные концентрации катаболических гормонов в разные фазы метаболического ответа на стресс в остром периоде тяжелой ЧМТ

Показатель	Норма	Гипометаболическая	Катаболическая	Анаболическая	р
Кортизол, нмоль/л	138 – 690	433 (163;610)	458 (284;604)	451 (330;628)*	0,01
ИЛ-6, пг/мл	< 5,9	35 (18;69)	26,4 (14;55)	11,3 (6;17)*	0.005

2. Варианты метаболического ответа на тяжелую черепно-мозговую травму

При проведении корреляционного анализа между временем, прошедшим с момента получения травмы, и ЭЗП не было получено достоверной зависимости. ($r=0,03$, $r^2=0,0014$, $p=0,72$) Показатель ЭЗП варьировал от 54 до 214% (от 16 до 50 ккал/кг/сут) от расчетного показателя (рисунок №1). Также получена высокая вариабельность показателя ЭЗП в каждой фазе (таблица №3).

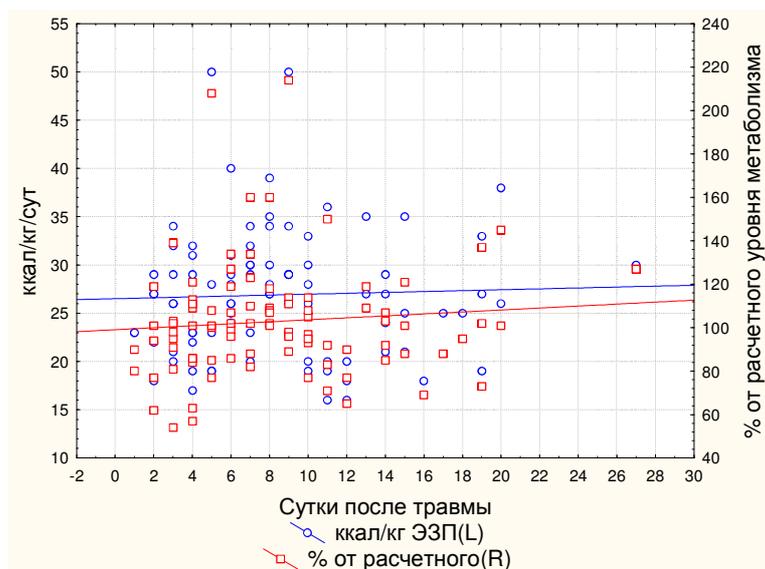


Рисунок 1. Взаимосвязь энергетических затрат покоя и суток, прошедших от момента травмы

Таблица 3. Коэффициент вариабельности ЭЗП в разные фазы метаболического ответа на стресс в остром периоде тяжелой ЧМТ

Показатель	Гипометаболическая	Катаболическая	Анаболическая
Ккал/кг/сут	17,3%	26,4%	20,8%
% от расчетного уровня метаболизма	22,6%	27,2%	19,8%

В гипометаболической фазе количество наблюдений гиперметаболизма не превышало 35%, а в катаболической фазе число случаев гиперметаболизма превышало половину и составляло 51%, но в анаболическую фазу составило 61%.

Выраженность катаболизма нарастала от гипометаболической до анаболической, составляя в гипометаболическую фазу 46% всех наблюдений, при этом степень тяжелого катаболизма не превышала 30% всех наблюдений, а в катаболическую фазу катаболизм наблюдался уже в более чем 70% случаев и большинство случаев (48,4%) были представлены гиперкатаболизмом (т.е. потерями азота свыше 10 г/сут).

Во всех анализируемых наблюдениях была получена высокая вариабельность энергетических затрат покоя в течение всего острого периода

тяжелой ЧМТ. В ряде измерений в катаболическую фазу метаболического ответа, уровень энергетических потребностей достигал 50ккал/кг/сут, но также в эту фазу отмечалось снижение потребностей организма в энергии до 16 ккал/кг. Вариабельность ЭЗП у пациентов, по нашему мнению, в остром периоде тяжелой ЧМТ связана как с тяжестью полученной травмы, так и с особенностями проводимой интенсивной терапии. Было оценено влияние ряда методов интенсивной терапии, проводимой у пациентов в остром периоде тяжелой ЧМТ, на изменение скорости метаболизма (таблица 4).

Таблица 4. Влияние седации, аналгезии и гипотермии на величину ЭЗП

Метод	Медиана ЭЗП (25;75 °%), ккал/кг/сут	Медиана (25;75 °%), в процентах от расчетного
Седация	26 (21;30)	94,5 (85;111)
Аналгезия	26 (23;29)	100 (86;108)
Гипотермия	22 (19;24)	88 (75;92)

Применение седативных препаратов, наркотических анальгетиков, гипотермии изменяет метаболизм пациента и приводит к значительным отклонениям от классического метаболического ответа на тяжелую ЧМТ. У шести пациентов, включенных в проведенное исследование, в остром периоде тяжелой ЧМТ для коррекции внутричерепной гипертензии, комплекс интенсивной терапии был дополнен управляемой внутривенной гипотермией. В ходе проведенного исследования у этих пациентов мы регистрировали снижение энергетических потребностей в ответ на снижение температуры тела на 12%.

3. Сравнение величины энергетических затрат покоя измеренных методом НК и рассчитанных по уравнению Харриса-Бенедикта с поправочными коэффициентами

Для того, чтобы приблизить расчетные данные об ЭЗП к реальным потребностям пациента в критическом состоянии, используются поправочные коэффициенты к классическому уравнению Харриса-Бенедикта.

При сравнении предложенных расчетных методов измерения энергетических потребностей получена корреляция между ЭЗП определенными методом НК и рассчитанных по уравнению Харриса-Бенедикта ($r=0,65$, $r^2=0,43$, $p<0,0001$). При вычислении процента ошибки выявлено значительное расхождение ($97,4\pm 40\%$, от 3 до 209%) измеренных и расчетных показателей.

При сравнении показателей ЭЗП, полученных разными методами в гипометаболическую фазу метаболического ответа на стресс, установлено, что ЭЗП, определенные методом НК, были статистически достоверно ниже ($p=0,0005$) и составили 1807 ± 474 ккал/сут, тогда как показатель ЭЗП, рассчитанный по формуле Харриса-Бенедикта, составил 3734 ± 858 ккал/сут. Ошибка в расчете в гипометаболической фазе в среднем составляла $111\pm 42,5\%$ (от 30 до 190%).

Также в катаболическую фазу показатель ЭЗП, рассчитанный по уравнению Харриса-Бенедикта, был статистически достоверно выше ($p<0,0001$), составляя 3715 ± 824 ккал/сут, тогда как ЭЗП, определенные методом НК, составляли 1985 ± 630 ккал/сут. Ошибка в эту фазу составила $95\pm 38\%$ (от 3,2 до 209%).

В анаболическую фазу показатели также статистически достоверно различались ($p=0,00006$). Показатель ЭЗП, измеренный методом НК, составил 1930 ± 479 ккал/сут, а тот же показатель, рассчитанный по уравнению Харриса-Бенедикта, составил 3597 ± 563 ккал/сут. Отклонение от реальных значений составляло $94,5\pm 45\%$ (от 27 до 200%) (рисунок № 2).

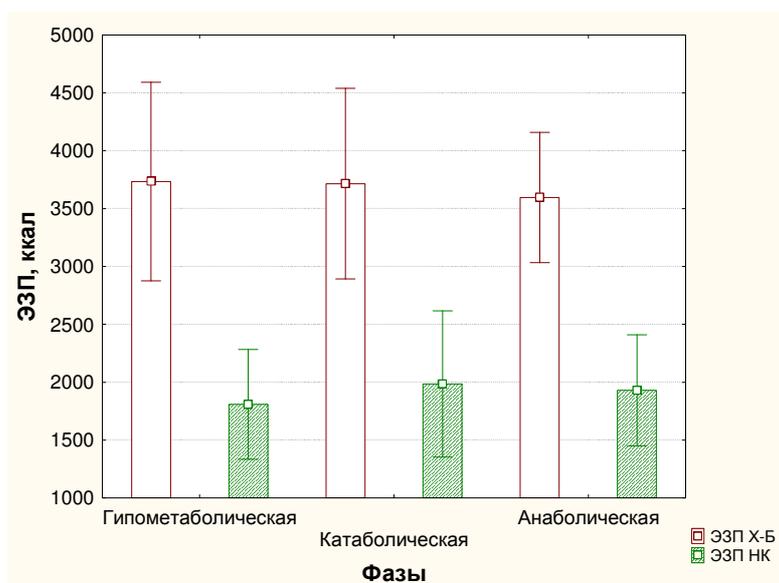


Рисунок 2 – сравнение величин ЭЭП полученных методом НК и по уравнению Харриса-Бенедикта

4. Влияние тяжести состояния при поступлении на метаболический ответ у пациентов с тяжелой ЧМТ

Проведенное исследование выявило зависимость метаболического ответа организма на тяжелую ЧМТ от выраженности повреждения головного мозга.

Все пациенты были разделены на 3 группы. В 1 группу вошли пациенты с тяжестью нарушения сознания при поступлении 4 балла по ШКГ, во вторую – 5-6 баллов по ШКГ и в третью с тяжестью 7-8 баллов по ШКГ (таблица №5).

Сравнивались показатели ЭЭП по фазам ответа организма на тяжелую ЧМТ.

Таблица 5. Распределение пациентов по тяжести состояния при поступлении

Показатели	Тяжесть по ШКГ			p
	4 балла	5-6 баллов	7- 8 баллов	
Кол-во пациентов (%)	8 (26%)	11 (37%)	11 (37%)	
Возраст, лет	27,5±13,2	34,8±12,87	36,5±14,3	0,2
ИМТ, кг/м ²	24,5±4,92	25,7±5,46	28,4±4,06	0,16
Исходы по ШИГ	2,37±1,4*	3,41±1,08	4,01±0,73*	0,01

При сравнении групп пациентов, различавшихся по тяжести состояния при поступлении, по фазам ответа на тяжелую ЧМТ статистически достоверных отличий выявлено не было. Однако наиболее низкие показатели уровня метаболизма наблюдались у пациентов с тяжестью состояния 4 балла по ШКГ. Во всех фазах у пациентов, поступивших в клинику с уровнем нарушения сознания по ШКГ 4 балла, уровень метаболизма не превышал расчетных, тогда как наиболее развернутый ответ демонстрировали пациенты, с уровнем нарушения сознания 5-6 баллов по ШКГ при поступлении.

Показатель сывороточной концентрации трансферрина в гипометаболической фазе в группе пациентов, поступивших в клинику с уровнем сознания 4 балла по ШКГ, составил 1,7 г/л. В группах с уровнем сознания 5-6 баллов по ШКГ и 7-8 баллов по ШКГ сывороточная концентрация трансферрина составила 1,67 г/л и 1,7 г/л соответственно. В катаболическую фазу уровень сывороточной концентрации трансферрина, напротив, оставался высоким в группе пациентов с исходно более низким уровнем сознания при поступлении и составил 1,8 г/л, тогда как у пациентов с уровнем сознания при поступлении 5-6 баллов по ШКГ и 7-8 баллов по ШКГ этот показатель составил 1,47 и 1,5 г/л соответственно. Уровень сывороточной концентрации трансферрина в анаболическую фазу был самым низким у пациентов, поступивших в клинику с уровнем сознания 5-6 баллов по ШКГ – 1,58 г/л, при этом у пациентов с исходным уровнем сознания 4 балла по ШКГ этот показатель составил 1,73 г/л. У пациентов с исходным уровнем сознания 7-8 баллов, в анаболическую фазу показатель сывороточной концентрации трансферрина составил 2,08 г/л.

Как видно из таблиц № 6 и № 7, показатели кортизола и интрелейкина-6 были исходно ниже у пациентов с более выраженными нарушениями сознания при поступлении.

Так, наиболее низкие концентрации ИФР-1 отмечены в группе больных с уровнем сознания при поступлении, оцениваемом по ШКГ в 5-6 баллов, а

наиболее тяжелые пациенты, имеющие при поступлении 4 балла по ШКГ, сохраняли высокие концентрации анаболических стероидов (таблица №8).

Таблица 6. Показатели кортизола плазмы, нмоль/л

ШКГ, баллы	Гипометаболическая фаза медиана (25;75 °%)	Катаболическая фаза медиана (25;75 °%)	Анаболическая фаза медиана (25;75 °%)
4	202,5 (79,5;524)	458 (265,5;542)	375 (315;538)
5-6	455 (199;651)	401,5 (227,5;626,5)	480 (320;632)
7-8	433 (222;618)	469 (367;604)	538 (353;712)
р	0,37	0,34	0,48

Таблица 7. Показатели интерлейкина-6 плазмы, ед/мл

ШКГ, баллы	Гипометаболическая фаза медиана (25;75 °%)	Катаболическая фаза медиана (25;75 °%)	Анаболическая фаза медиана (25;75 °%)
4	202,5 (79,5;524)	458 (265,5;542)	375 (315;538)
5-6	455 (199;651)	401,5 (227,5;626,5)	480 (320;632)
7-8	433 (222;618)	469 (367;604)	538 (353;712)
р	0,37	0,34	0,48

Таблица 8. Показатели инсулин-подобного фактора роста, нг/мл

ШКГ, баллы	Гипометаболическая фаза медиана (25;75 °%)	Катаболическая фаза медиана (25;75 °%)	Анаболическая фаза медиана (25;75 °%)
4	176,5 (148;196)	180 (134;282)	256 (200;276)
5-6	83,25 (63,5;96,3)	149 (109;255)	202 (152;248)
7-8	132 (88,7;149)	184 (124;238)	211 (153;303)
р	0,0001	0,29	0,6

У пациентов с уровнем сознания при поступлении, оцененном в 7-8 баллов по ШКГ, показатели метаболизма были приближены к классическому ответу организма на стресс. У пациентов с нарушениями сознания 5-6 баллов по ШКГ,

наблюдалась наиболее выраженная реакция во все три фазы метаболического ответа на стрессовое воздействие (гиперактивный ответ). Пациенты, имеющие при поступлении уровень сознания 4 балла по ШКГ, демонстрировали сниженную и замедленную реакцию на стресс в течение острого периода (сниженный ответ). У этих пациентов метаболический ответ на стресс усиливался и приближался к ожидаемому, по мере улучшения общего состояния и регресса неврологического дефицита.

В литературе мы не нашли объяснения данному феномену. Замедленный и сниженный метаболический ответ у пациентов, получивших наиболее тяжелую травму, можно объяснить и тем, что в такой ситуации осуществляли наиболее «агрессивную» интенсивную терапию (обезболивание, седация, гипотермия) в остром периоде ЧМТ, которая снижала величину ЭЗП.

5. Влияние проводимой декомпрессивной трепанации черепа на метаболический ответ у пациентов с тяжелой ЧМТ

Основным интракраниальным осложнением у больных, включенных в исследование, был отек головного мозга и смещение срединных структур с формированием, внутричерепной гипертензии.

Пациентам (n=16) с развившейся стойкой внутричерепной гипертензией при истощении терапевтических резервов проводилась декомпрессивная трепанация черепа.

Пациенты по вышеуказанному признаку были разделены на две группы (таблица № 9).

Таблица 9. Распределение пациентов по наличию интракраниальных осложнений

Показатели	Декомпрессивная трепанация черепа		p
	Не проводилась	Проводилась	
Кол-во пациентов (%)	14 (46,7%)	16 (53,3%)	
Уровень нарушения сознания по ШКГ	5,9±1,6	5,8±1,7	0,78
Возраст, лет	29,4±13,05	38±12,9	0,052
ИМТ, кг/м ²	25,2±5,1	27,5±4,7	0,15
Исходы по ШИГ	3,63±0,72	3,07±1,6	0,44

Энергетические затраты покоя в гипометаболическую фазу у пациентов первой группы были статистически достоверно выше ($p=0,04$), чем во 2 группе пациентов. У пациентов, которым декомпрессия не проводилась, ЭЗП в гипометаболическую фазу составили $29,8\pm 3,87$ ккал/кг/сут ($108,5\pm 21\%$) в отличие от этого показателя во 2 группе, составившего $24\pm 3,66$ ккал/кг/сут ($86,5\pm 18,4\%$). В катаболическую фазу, напротив, в группе №2 уровень ЭЗП был статистически достоверно выше ($p=0,008$), составляя $29,6\pm 7,1$ ккал/кг/сут ($111,7\pm 31,3\%$) против $25,3\pm 6,75$ ккал/кг/сут ($100,1\pm 25,6\%$) у пациентов, которым декомпрессивную трепанацию не проводили. В анаболическую фазу показатели ЭЗП в группах статистически достоверно не различались. В 1 группе ЭЗП составили $28,4\pm 3,1$ ккал/кг/сут ($114\pm 16,8$), во 2 группе $26,38\pm 6,3$ ккал/кг/сут ($99,4\pm 20,9\%$) (рисунок №3).

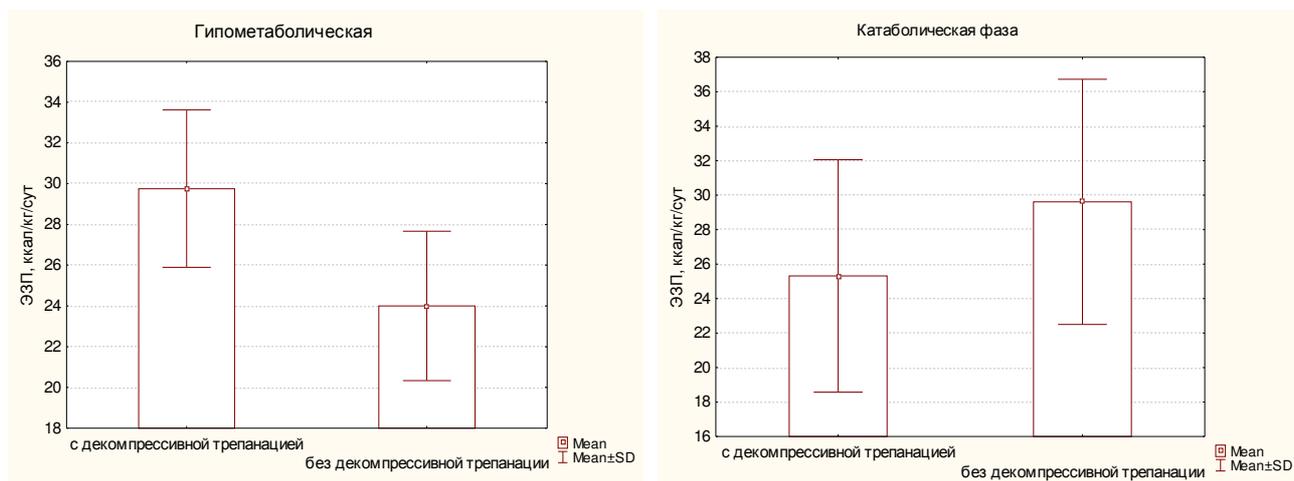


Рисунок 3 – сравнение ЭЗП в группах пациентов с декомпрессивной трепанацией черепа и без таковой в разные фазы метаболического ответа на стресс

При оценке показателей белкового метаболизма у пациентов, которым была проведена декомпрессивная трепанация черепа, и без таковой статистически достоверных отличий получено не было. В обеих группах происходило закономерное нарастание потерь азота в катаболическую фазу с постепенным их снижением в анаболическую фазу.

6. Влияние инфекционно-воспалительных осложнений на метаболический ответ у пациентов с тяжелой ЧМТ

Основными экстракраниальными осложнениями в группе исследуемых больных были инфекционно-воспалительные осложнения. Из 30 пациентов только у 3 (10%) не было выявлено инфекционно-воспалительных осложнений (ИВО). В 27 (90%) наблюдениях отмечались ИВО различного генеза.

У пациентов, включенных в исследование, выявлялось статистически достоверное увеличение частоты ИВО ($p=0,0003$) в катаболическую фазу (57,7%) и их регресс к анаболической фазе (3,9%).

Показатели уровня ЗЭП в ходе присоединения ИВО имели тенденцию к нарастанию ($p=0,42$). До возникновения ИВО уровень ЭЗП в среднем составлял $26\pm 5,7$ ккал/кг/сут ($101,8\pm 25,3\%$). Развитие инфекционного процесса приводило к увеличению показателя ЭЗП до $28,2\pm 7,3$ ккал/кг/сут ($106,3\pm 30\%$) и затем его нормализации после перенесенного инфекционного осложнения – $25,5\pm 6$ ккал/кг/сут ($96,6\pm 19,6\%$).

Потери азота также имели тенденцию к нарастанию при присоединении вторичного инфекционного воспаления ($p=0,3$). При отсутствии признаков инфекционного воспаления медиана потери азота составляла $7,17$ ($3,7; 11,3$) г/сут, во время развития ИВО отмечалось нарастание потерь азота $10,3$ ($6; 16,5$) г/сут и их формальная нормализация до $6,99$ ($3,3; 14,3$) г/сут.

Развитие ИВО вызывает формирование синдрома системной воспалительной реакции, что, в свою очередь, вновь приводит к развитию стрессовой реакции и изменению метаболизма пациента по типу гиперметаболизма-гиперкатаболизма. В проведенном нами исследовании развитие ИВО ускоряло метаболизм, приводя к развитию гиперметаболизма. При этом метаболический ответ на инфекционно-воспалительные осложнения был значительно интенсивнее, чем на черепно-мозговую травму.

В проведенном исследовании мы получили сильную взаимосвязь между СНТЭП и инфекционно-воспалительными осложнениями.

7. Функция желудочно-кишечного-тракта у пациентов с тяжелой ЧМТ

У пациентов, включенных в исследование, желудочно-кишечная дисфункция начиналась на 5 ($1-13$ сутки) сутки от момента получения ЧМТ и продолжалась в среднем $8,7\pm 4$ дней (от 3 до 18 дней). По отношению к продолжительности острого периода длительность СНТЭП составила $51,7\pm 26\%$ (от 16% до 100%).

Из 23 пациентов, у которых развивался СНТЭП, в 13 ($56,5\%$) наблюдениях нарушение толерантности проявлялось в виде гастропареза, в 6 (26%) наблюдениях в комбинированной форме и у 1 ($17,5\%$) пациента наблюдался

диарейный синдром. Эти данные согласуются с данными Т. Pinto et al., в исследовании которого гастропарез встречался в 83,3% случаев .

Способность усваивать энтеральное питание в полном объеме восстанавливалась у 100% больных только к 16 суткам с момента тяжелой ЧМТ.

При проведении корреляционного анализа получена достоверная корреляция ($r=0,65$ $r^2=0,42$ $p<0,0001$, $y=0,87+0,58*x$) между временем развития СНТЭП и временем развития синдрома системной воспалительной реакции (ССВР) (рисунок №4).

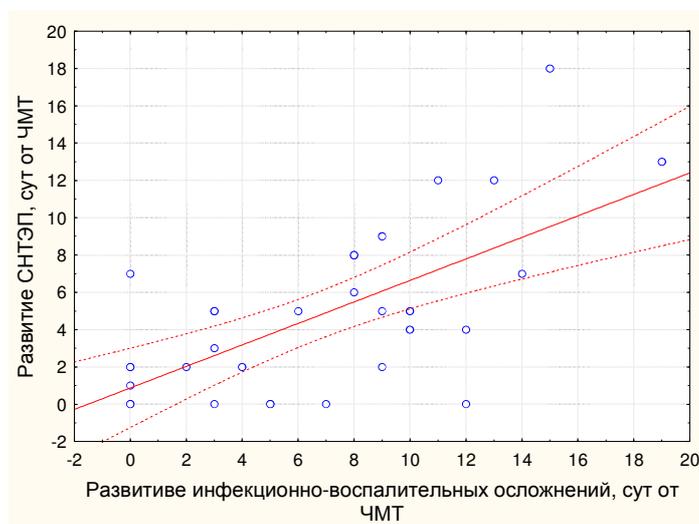


Рисунок 4 – взаимосвязь между развитием СНТЭП и ИВО

Для борьбы с внутричерепной гипертензией 6 пациентам проводилась управляемая внутривенная баллонная гипотермия. При проведении корреляционного анализа выявлена достоверная корреляция ($r=0,83$, $r^2=0,7$ при $p=0,04$) между временем начала проведения гипотермии и развитием СНТЭП. При проведении сравнительного анализа установлено, что у тех пациентов, которым проводилась гипотермия, средняя относительная продолжительность СНТЭП была выше (59%), чем у пациентов, которым гипотермия не проводилась (36,1%).

Во всех 6 наблюдениях комбинированная форма гастроинтестинальной дисфункции развивалась при проведении управляемой внутривенной,

гипотермии. Была выявлена сильная корреляция между временем начала гипотермии и временем развития СНТЭП.

При сравнении пациентов, у которых развивался СНТЭП, с пациентами без СНТЭП по уровню электролитов было обнаружено, что уровень плазменной концентрации натрия у пациентов с гастроинтестинальной дисфункцией был статистически выше, чем в группе без таковой. По уровню калия пациенты не отличались (таблица № 10).

Причиной повышения концентрации натрия в крови у пациентов в остром периоде тяжелой ЧМТ является инфузия гипертонических растворов, вводимых с целью коррекции внутричерепной гипертензии.

Таблица 10. Сравнение уровня электролитов плазмы у пациентов с СНТЭП и без такового

Электролиты	СНТЭП нет	СНТЭП да	p
Натрий, ммоль/л	144±4,8	147±10*	0,01
Калий, ммоль/л	3,9±0,6	3,9±0,7	0,6

8. Исследование биохимических показателей белкового обмена у больных с тяжелой ЧМТ

Проведенный анализ показал, что наиболее чувствительным показателем белкового голодания у пациентов с тяжелой ЧМТ было снижение сывороточного показателя трансферрина. Период его полуэлиминации составляет 7-8 дней, у альбумина – 21 день.

На рисунке 5 продемонстрировано, что сывороточная концентрация трансферрина изменяется отражая нутритивный статус пациента.

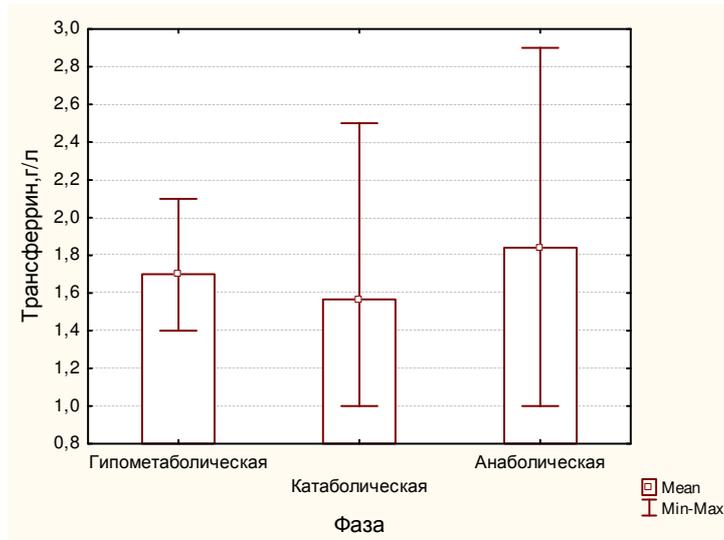


Рисунок 5 – показатели концентрации транферрина в разные фазы в остром периоде ЧМТ

В проведенном исследовании сывороточная концентрация альбумина отражала больше тяжесть состояния больного.

У пациентов с тяжелой ЧМТ, включенных в исследование, происходило статистически достоверное нарастание концентрации общего белка, альбумина и трансферрина до нормальных значений к фазе реконвалесценции одновременно с переходом в анаболическую фазу. При этом изменения показателя сывороточной концентрации трансферрина отражали результаты коррекции рациона питания. Этот показатель снижался в ответ на неэффективную нутритивную поддержку в ходе катаболической фазы метаболического ответа, приходя к норме в анаболическую фазу.

Таким образом, маркером эффективности проводимой нутритивной поддержки у пациентов в остром периоде тяжелой ЧМТ сывороточная концентрация трансферрина.

9. Биохимические показатели смены фаз метаболического ответа на стресс у больных с тяжелой ЧМТ

В течение катаболической фазы метаболического ответа на стресс рекомендуется лишь минимизировать потери азота, а начинать увеличение объемной доли белка следует только в фазу реконвалесценции.

В нашем исследовании выявлена корреляция между показателями сывороточной концентрации ИФР-1 и фазами ответа организма на стресс ($r=0,5$, $r^2=0,24$, $p=0,000003$). В исследовании S. Donahue и L. Phillips показана сильная взаимосвязь между показателями нутритивного статуса и показателем ИФР-1. В гипометаболическую фазу величина этого показателя была ниже нормальных значений ($115\pm 53,3$ нг/мл), статистически достоверно увеличиваясь ($p<0,0001$) в катаболическую фазу до 190 ± 91 нг/мл, и достигая в анаболическую фазу $233\pm 93,5$ нг/мл (рисунок №6).

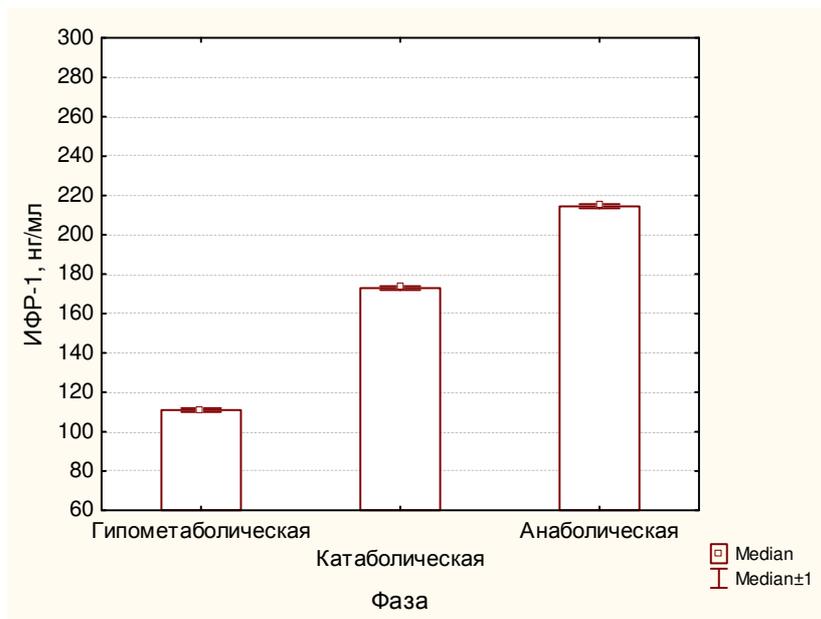


Рисунок 6 – динамика сывороточной концентрации ИФР-1 в разные фазы метаболического ответа на стресс в остром периоде тяжелой ЧМТ

Достоверный прирост этой величины при переходе от гипометаболической к анаболической фазе метаболического ответа на стресс и его взаимосвязь с временем прошедшим с момента травмы может служить показателем смены фаз с катаболической на анаболическую у пациентов с тяжелой ЧМТ. А нормализация показателя ИФР-1 свидетельствует о переходе организма пострадавшего в фазу анаболизма, в течение которой можно наращивать аминокислотную нагрузку с целью коррекции белкового дефицита.

10. Исходы заболевания у пациентов, включенных в исследование

Все исходы были разделены на две группы: первая группа с благоприятным исходом (4-5 баллов по шкале исходов Глазго (ШИГ)), вторая группа – с неблагоприятным (1-3 балла по ШИГ) (табл. 12).

Таблица 12. Исходы заболевания

Исходы	n	%
Благоприятный	14	46,67
Неблагоприятный	16	53,33

При проведении корреляционного анализа, получена достоверная отрицательная корреляция ($r=-0,59$, $r^2=0,35$ при $p=0,0006$) между возникновением гастроинтестинальной дисфункции и исходом.

В среднем время пребывания в отделении реанимации составило $30,8 \pm 18,5$ дней. Минимальное количество дней, проведенных в отделении реанимации и интенсивной терапии, составило 4 дня, в данном наблюдении пациент скончался от тяжести полученной ЧМТ. Максимальное время, проведенное в ОРИТ, составило 75 дней.

ВЫВОДЫ

1. Для пациентов в остром периоде тяжелой черепно-мозговой травмы показатели энергетических затрат покоя имеют значительные индивидуальные отличия (от 16 до 50 ккал/кг/сут), которые трудно прогнозировать.
2. Атипичный метаболический ответ в виде отсутствия метаболической реакции на тяжелую травму характерен для пациентов оцениваемых при поступлении 4 балла по ШКГ, гиперреакция на травму отмечалась у пациентов с уровнем сознания при поступлении 5-6 баллов по ШКГ, а у пациентов с уровнем сознания, оцениваемым при поступлении в 7-8 баллов по ШКГ, характерен типичный ответ на тяжелое заболевание.
3. Выявлено достоверное снижение ($p=0,04$) энергетических затрат покоя у пациентов после декомпрессивной трепанации черепа в гипометаболическую фазу метаболического ответа на стресс, однако затем при переходе в катаболическую фазу метаболического ответа на стресс, уровень энергетических затрат покоя становится достоверно выше ($p=0,008$) по сравнению с пациентами без проведенной декомпрессивной трепанации .
4. У пациентов в остром периоде тяжелой черепно-мозговой травмы во всех наблюдениях выявлены отклонения показателей энергетических затрат покоя на $97,4\pm 40\%$ (от 3 до 209%), полученные методом непрямой калориметрии, по сравнению с расчетными методами, включавшими использование поправочных коэффициентов.
5. Во всех наблюдениях у пациентов в остром периоде тяжелой черепно-мозговой травмы на фоне развития вторичных инфекционно-воспалительных осложнений нарастала скорость метаболизма, усиливался белковый катаболизм.
6. У 76,7% пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой включенных в исследование выявлялся синдром нарушения толерантности к энтеральному питанию различной степени тяжести.

7. Наиболее чувствительным маркером белковой недостаточности у пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой является снижение сывороточной концентрации трансферрина, а нормализация сывороточной концентрации инсулин-подобного фактора роста I является достоверным показателем перехода из катаболической фазы в анаболическую у пациентов в остром периоде тяжелой черепно-мозговой травмы.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В остром периоде тяжелой черепно-мозговой травмы необходимо проводить определение энергетических потребностей методом непрямой калориметрии из-за выраженных индивидуальных особенностей метаболической реакции.
2. Необходимо постоянно осуществлять мониторинг за функцией желудочно-кишечного тракта у больных в остром периоде тяжелой черепно-мозговой травмы для выявления синдрома нарушения толерантности к энтеральному питанию;
3. При появлении признаков синдрома нарушения толерантности к энтеральному питанию в зависимости от степени его выраженности следует начинать пациенту в остром периоде тяжелой черепно-мозговой травмы комбинированное питание.
4. Контроль за эффективностью проводимой нутритивной поддержки у пациентов в остром периоде тяжелой черепно-мозговой травмы следует осуществлять, опираясь на данные сывороточной концентрации трансферрина.
5. Нарращивать аминокислотную нагрузку у пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой, следует при нормализации показателя инсулин-подобного фактора роста I, то есть при переходе в анаболическую фазу.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

- 1. Крылов К.Ю., Савин И.А., Горячев А.С., Полупан А.А., Емельянов В.К., Мошкин А.В., Ласунин Н.В. Метаболический мониторинг у больных в остром периоде тяжелой черепно-мозговой травмы // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2012. – т. 9. – № 6. – С. 29-33.**
- 2. Крылов К.Ю., Савин И.А., Горячев А.С., Емельянов В.К., Ошоров А.В., Полупан А.А., Сычев А.А., Табасаранский Т.Ф., Соколова Е.Ю., Мошкин А.В., Тенедиева В.Д., Моченова Н.Н., Арефьева И.А., Ласунин Н.В., Мезенцева О.Ю.. Белковая недостаточность у больных в раннем послеоперационном периоде, после удаления опухолей головного мозга и не сопровождающихся периоперационными осложнениями // Вопросы нейрохирургии. – 2012. – №76 (4) – С. 32-36.**
- 3. Крылов К.Ю., И.А. Савин, А.С. Горячев, А.А. Полупан, В.Д. Тенедиева, Н.В. Ласунин, А.А. Потапов Метаболический мониторинг у больных в остром периоде тяжелой черепно-мозговой травмы // Тезисы XIII сессии МНОАР – Москва. 2012. – С. 20.**
- 4. Крылов К.Ю., Савин И.А., Горячев А.С., Полупан А.А., Мацковский И.В. Оптимизация нутритивной поддержки у пациентов в остром периоде тяжелой черепно-мозговой травмы с использованием непрямой калориметрии // Тезисы XIV сессии МНОАР. – Москва. 2013. – С. 26.**
- 5. Крылов К.Ю., Савин И.А., Горячев А.С., Полупан А.А., Мацковский И.В., Мезенцева О.Ю., Емельянов В.К. Можно ли предотвратить развитие синдрома стрессового голодания в остром периоде тяжелой черепно-мозговой травмы? (пилотное исследование) // Тезисы V Беломорского симпозиума с международным участием. – Архангельск. 2013. – с.231**
- 6. Крылов К.Ю., Савин И.А., Горячев А.С., Полупан А.А., Мацковский И.В., Мезенцева О.Ю., Емельянов В.К. Нарушение функции желудочно-кишечного тракта у больных в остром периоде тяжелой черепно-мозговой травмы (ТЧМТ) // Тезисы V Беломорского симпозиума с международным участием. – Архангельск. 2013. – с.232**

7. Крылов К.Ю., Савин И.А., Горячев А.С., Полупан А.А., Мацковский И.В., Мезенцева О.Ю., Емельянов В.К. Факторы, влияющие на нарушение функции желудочно-кишечного тракта у больных в остром периоде тяжелой черепно-мозговой травмы (ТЧМТ) // Тезисы V Беломорского симпозиума с международным участием. – Архангельск. 2013. – с.233

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ИВО – инфекционно-воспалительные осложнения

ИЛ – интерлейкин

ИФР-1 – инсулин-подобный фактор роста -1

НК – непрямая калориметрия

ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии

РК – респираторный коэффициент

СЖК – свободные жирные кислоты

СНТЭП – синдром нарушения толерантности к энтеральному питанию

ССВР – синдром системной воспалительной реакции

ЧМТ – черепно-мозговая травма

ШИГ – шкала исходов Глазго

ШКГ – шкала комы Глазго

ЭЗП – энергетические затраты покоя