

Рекомендации по ведению пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой 3-е издание

Совместный проект

Brain Trauma Foundation

Улучшение исходов заболевания у пациентов с черепно-мозговой травмой по всему миру

и

American Association of Neurological Surgeons

(Американской ассоциации нейрохирургов – AANS),

Congress of Neurological Surgeons (Конгресса нейрохирургов – CNS),

совместной секции по нейротравме и реаниматологии AANS/CNS

© 2007 г. Brain Trauma Foundation, Inc. Экземпляры можно получить по адресу: The Brain Trauma Foundation, 708 Third Avenue, Suite 1810, New York, NY 10017-4201, телефон (212) 772-0608, факс (212) 772-0357. Веб-сайт: www.braintrauma.org эл. почта: btinfo@braintrauma.org

Mary Ann Liebert, Inc. publishers

Общая информация

JOURNAL OF NEUROTRAUMA представляет собой журнал, ориентированный на лечебный процесс. В нем публикуются результаты научного анализа экспериментальных и клинических исследований нейробиохимических, нейрофизиологических и нейропатологических проблем травм спинного мозга, черепно-мозговых травм, травм периферических нервов и связанных с ними нарушений, таких как инсульт.

JOURNAL OF NEUROTRAUMA (ISSN: 0897-7151) издается (ежемесячно) 12 раз в год компанией Mary Ann Liebert, Inc., 140 Huguenot Street, 3rd Floor, New Rochelle, NY 10801-5215. Телефон: (914) 740-2100; факс: (914) 740-2101; Эл. почта: info@liebertpub.com Веб-сайт: www.liebertpub.com **Администратор почтовой службы:** О перемене адреса информировать отдел подписки: *JOURNAL OF NEUROTRAUMA*. Subscription Department, Mary Ann Liebert, Inc., 140 Huguenot Street, 3rd Floor, New Rochelle, NY 10801-5215. При рассылке в Канаде: СРМ #40026674.

Заявления на оформление подписки следует направлять Издателю с предоплатой. Стоимость подписки на том из 12 выпусков: Печатная версия для США \$1241, печатная версия для других стран \$1584, печатная версия для США и онлайн-версия \$1481, печатная и онлайн-версия \$1832, только онлайн-версия (по всему миру) \$1169. Подписка распространяется на все выпуски начиная с первого выпуска текущего тома. По запросу возможная оптовая подписка от Издателя. После выхода первого выпуска тома отмена подписки или возврат ее стоимости невозможны. При приобретении одного выпуска возврат стоимости подписки или выпуска невозможен.

JOURNAL OF NEUROTRAUMA принадлежит и публикуется Mary Ann Liebert, Inc. Авторские права © 2007 г. принадлежат Mary Ann Liebert, Inc. Отпечатано в Соединенных Штатах Америки.

Информацию о представлении рукописей см. на странице Инструкций для авторов или на веб-сайте: www.liebertpub.com

Деловые обращения должны адресоваться Издателю.

Рекламодателям из Соединенных Штатов или Канады обращаться: Catherine Hiller, Mary Ann Liebert, Inc., 140 Huguenot Street, 3rd Floor, New Rochelle, NY 10801-5215, (914) 740-2100. Контактная информация для рекламодателей из Европы/других зарубежных стран: Hilary Turnbull, imPRESS International Media Ltd., Carrington Kirk, Carrington, Midlothian EH 23 4LR, Великобритания. Телефон: +44 (0)1875-825-700; факс: +44 (0)1875-825-701; эл. почта: impress@impressmedia.com Все рекламные объявления подлежат утверждению Издателем. Принятие объявлений к публикации не означает поддержку рекламируемой продукции или услуг.

Оттиски, за исключением специальных заказов объемом 100 или более, можно получить у авторов публикаций. Если требуется не более 24 копий для внутреннего использования, за разрешением на ксерокопирование обращайтесь, с оплатой соответствующей суммы, в Отдел работы с клиентами Центра охраны авторских прав: Copyright Clearance Center, Inc., 22 Rosewood Drive, Danvers, MA 01923, 978-750-8400, факс: 978-750-4470. Если требуется большее количество копий статьи, условия можно получить непосредственно у Издателя.

Рукописи должны направляться главному редактору: John T. Povlishock, Ph.D., Journal of Neurotrauma, VCU Neuroscience Center, Virginia Commonwealth University, Medical College of Virginia Campus, 1101 East Marshall Street, Richmond, VA 23298, редактору по европейскому региону: Lars Hillered, M.D., Ph.D., Department of Neuroscience, Neurosurgery, Uppsala University Hospital, SE-751 85 Uppsala, Sweden (Швеция), или редактору по австралийско-азиатскому региону: Yoichi Katayama, M.D., Ph.D., Department of Neurological Surgery, Nihon University School of Medicine, 30 Oyaguchi-Kamimachi, Itabashiku-Tokyo 173, Japan (Япония).


Все статьи, новости, комментарии, мнения, результаты, заключения или рекомендации в *JOURNAL OF NEUROTRAUMA* являются авторскими и не представляют мнения, результаты, заключения или рекомендации Журнала, его издателя или редакционной коллегии.

JOURNAL OF NEUROTRAUMA содержит избранные материалы **журнального клуба**.

JOURNAL OF NEUROTRAUMA занесен в указатель библиографических поисковых систем **MEDLINE**, **BIOSIS Previews**, **Current Contents/Life Sciences**, **EMBASE/Excerpta Medica**, и в **Science Citation Index-Expanded**.

Бумага, на которой печатается *JOURNAL OF NEUROTRAUMA* отвечает требованиям ANSI/NISO Z39.48-1992 (Permanence of Paper). Печатается на антикоррозийной бумаге начиная с тома 14, выпуск 8, 1997 г.

Посетите наш веб-сайт: www.liebertpub.com

Mary Ann Liebert, Inc.  publishers

Рекомендации по ведению пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой

*Совместный проект фонда Brain Trauma Foundation,
American Association of Neurological Surgeons
(Американской ассоциации нейрохирургов – AANS),
Congress of Neurological Surgeons
(Конгресса нейрохирургов – CNS),
совместной секции по нейротравме и реаниматологии
AANS/CNS*

Journal of Neurotrauma

(ISSN: 0897-7151)

Том 24

Приложение 1

2007

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ВЕДЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ С ТЯЖЕЛОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМОЙ

Выражение признательности

Комментарий редактора
M.R. Bullock и J.T. Povlishock

Введение	S-1
Методы	S-3
I. Артериальное давление и оксигенация	S-7
II. Гиперосмолярная терапия	S-14
III. Профилактическая гипотермия	S-21
IV. Профилактика инфекций	S-26
V. Профилактика тромбоза глубоких вен	S-32
VI. Показания для мониторинга внутричерепного давления	S-37
VII. Технология мониторинга внутричерепного давления	S-45
VIII. Пороги внутричерепного давления	S-55
IX. Пороги церебральной перфузии	S-59
X. Мониторинг оксигенации головного мозга и пороговые значения	S-65
XI. Анестезирующие, анальгетические и седативные средства	S-71
XII. Питание	S-77
XIII. Профилактика судорог	S-83
XIV. Гипервентиляция	S-87
XV. Стероиды	S-91
Приложение А. Изменение рейтинга качества в период между выходом 2-го и 3-го изданий	S-96

(продолжение на след. странице)

Приложение В. Стратегии поиска библиографической информации в электронных каталогах (база данных Ovid MEDLINE)	S-99
Приложение С. Критерии включения исследования, по которому выборка включает в себя пациентов с ЧМТ и пациентов с прочими патологиями или педиатрических пациентов	S-105
Приложение D. Эффективность библиографического поиска в электронном каталоге	S-106
Приложение Е. Шаблон таблицы доказательств	S-106

С инструкциями для авторов можно ознакомиться на нашем веб-сайте www.liebertpub.com

Выражение признательности

Фонд BRAIN TRAUMA FOUNDATION выражает свою признательность и хотел бы поблагодарить следующих лиц за их вклад в это или в предыдущие издания *Рекомендаций по ведению пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой*:

Susan Bratton, MD, MPH
M. Ross Bullock, MD, PhD
Nancy Carney, PhD
Randall M. Chesnut, MD
William Coplin, MD
Jamshid Ghajar, MD, PhD
Guy L. Clifton, MD
Flora F. McConnell Hammond, MD
Odette A. Harris, MD, MPH
Roger Härtl, MD
Andrew I. R. Maas, MD
Geoffrey T. Manley, MD, PhD
Donald W. Marion, MD
Raj K. Narayan, MD
Andrew Nemecek, MD

David W. Newell, MD
Lawrence H. Pitts, MD
Guy Rosenthal, MD
Michael J. Rosner, MD
Joost Schouten, MD
Franco Servadei, MD
Lori A. Shutter, MD, PT
Nino Stocchetti, MD
Shelly D. Timmons, MD, PhD
Jamie S. Ullman, MD
Walter Videtta, MD
Beverly C. Walters, MD
Jack E. Wilberger, MD
David W. Wright, MD

Фонд Brain Trauma Foundation выражает также свою признательность следующим членам Рецензионного комитета и представляемым ими профессиональным обществам:

P. David Adelson, MD, FACS, FAAP, American Academy of Pediatrics, Congress of Neurological Surgeons
Arthur Cooper, MD, Committee on Accreditation of Educational Programs
William Coplin, MD, Neurocritical Care Society
Mark Dearden, MD, Leeds General Infirmary, U.K., European Brain Injury Consortium
Thomas J. Esposito, MD, American Association for the Surgery of Trauma
Mary Fallat, MD, American College of Surgeons Committee on Trauma
Brahm Goldstein, MD, American Academy of Pediatrics
Andrew S. Jagoda, MD, American College of Emergency Physicians
Anthony Marmarou, PhD, American Brain Injury Consortium
Lawrence F. Marshall, MD, American Board of Neurological Surgery
Stephan Mayer, MD, Neurocritical Care Society
David Mendelow, MD, European Brain Injury Consortium
Robert E. O'Connor, MD, National Association of EMS Physicians
Thomas Scalea, MD, American College of Surgeons Committee on Trauma
Andreas Unterberg, MD, European Brain Injury Consortium
Alex B. Valadka, MD, AANS/CNS Joint Section on Neurotrauma and Critical Care
Walter Videtta, MD, Latin American Brain Injury Consortium
Beverly C. Walters, MD, AANS/CNS Guidelines Committee

ВЫРАЖЕНИЕ ПРИЗНАТЕЛЬНОСТИ

Наконец, Фонд черепно-мозговой травмы хотел бы также выразить свою признательность и поблагодарить следующих лиц за их вклад в 3-е издание этих *Рекомендаций по ведению пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой*:

Susan Carson, MPH, *Oregon Health & Science University*
Cynthia Davis-O'Reilly, BSc, *Brain Trauma Foundation Center for Guidelines Management*
Pamela Drexel, *Brain Trauma Foundation*
Rochelle Fu, PhD, *Oregon Health & Science University*
Susan Norris, MD, MPH, MSc, *Oregon Evidence-based Practice Center*
Michelle Pappas, BA, *Brain Trauma Foundation Center for Guidelines Management*
Kimberly Peterson, MS, *Oregon Health & Science University*
Adair Prall, MD, *South Denver Neurosurgery*
Patricia Raksin, MD, *Cook County Hospital*

Susan Carson, Rochelle Fu, Susan Norris, Kimberly Peterson и Nancy Carney работают в Орегонском центре практической доказательной медицины (ЕРС) на постоянной основе или по совместительству. В этом отчете освещается роль ЕРС в разработке данного документа. Агентство исследований и контроля качества в области здравоохранения (Agency for Healthcare Research and Quality) настоящий отчет не рецензировало.

Заявление об отказе от ответственности

ИНФОРМАЦИЯ, СОДЕРЖАЩАЯСЯ в *Рекомендациях по ведению пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой*, отражает сведения, имеющиеся на момент публикации. Фонд Brain Trauma Foundation (BTF), Американская ассоциация нейрохирургов (American Association of Neurological Surgeons – AANS), Конгресс нейрохирургов (Congress of Neurological Surgeons – CNS) и другие сотрудничающие с ними организации не занимаются оказанием профессиональных медицинских услуг и не несут ответственности за исход заболевания у пациентов вследствие использования этих общих рекомендаций в конкретной ситуации заболевания пациента. Соответственно BTF, AANS и CNS считают, что применение данных рекомендаций в клинической практике необязательно должно обеспечить благоприятный исход заболевания. Информация, содержащаяся в данном документе, отражает научные данные, опубликованные ко времени составления данных рекомендаций, и не может предугадывать сведения, выявленные позднее, и/или дополнительные научные данные, а потому не должна рассматриваться как охватывающая все требуемые процедуры и тесты или исключая прочие процедуры и тесты, которые в разумных пределах предназначены для достижения такого же результата. Медицинские советы и решения должны исходить только от компетентного и дипломированного врача, который должен принимать решения исходя из всех фактов и обстоятельств в каждом отдельном и конкретном случае и на основании имеющихся ресурсов и опыта. Рекомендации не предназначены для того, чтобы заменять собой суждение врача относительно конкретных пациентов или особых клинических ситуаций или общение между врачом и пациентом. Соответственно BTF, AANS и CNS считают применение данных рекомендаций на практике добровольным, причем окончательное решение относительно такого применения должно приниматься самим врачом в свете индивидуальных обстоятельств у каждого конкретного пациента.

Комментарий редактора

Journal of Neurotrauma горд тем, что имеет возможность опубликовать специальный номер, посвященный новому изданию *Рекомендаций по ведению пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой*. При спонсорстве фонда Brain Trauma Foundation эти Рекомендации впервые были опубликованы в 1955 году, а 2-е пересмотренное издание было опубликовано в 2000 году.¹ Данное 3-е издание значительно отличается от предыдущих; в него включены 15 глав, в которых рассматривается шесть новых вопросов.

Фонд Brain Trauma Foundation собрал коллектив из 22 специалистов для разработки данных Рекомендаций, куда вошли 15 вновь появившихся в этой области экспертов, из которых каждый владеет методологией доказательной медицины. Фонд организовал Центр разработки рекомендаций (Center for Guidelines Management), который в сотрудничестве с методистами из Орегонского Центра практической доказательной медицины (Oregon Evidence-based Practice Center – EPC) работал над 3-м изданием данного документа. Эта группа провела обширный электронный поиск по всем базам данных, содержащим библиографическую информацию о нейротравме, за период вплоть до апреля 2006 года. Для оценки качества источников сотрудники группы применяли критерии, разработанные Американской рабочей группой по профилактике заболеваний (U.S. Preventive Services Task Force), Национальным центром службы здравоохранения по составлению обзоров и распространению информации (National Health Service Centre for Reviews and Dissemination) (Великобритания) и Сотрудничеством Cochrane (Cochrane Collaboration).

Два независимых сотрудника EPC провели обзор каждой отобранной работы и отнесли эти исследования к классу I, II или III с помощью группы экспертов по нейротравмам. Списки литературных источников и классификации были уточнены и согласованы экспертами. Рассматривались только **исследования** на пациентах **взрослой** возрастной группы (>17 лет), написанными на **английском** языке, посвященными **травматическим черепно-мозговым травмам** (ЧМТ) и исключаящими мнения издателей и рецензентов, а также исследования, в которых участвовало менее 25 пациентов. Проблемы для обзоров избирались по этим критериям в том случае, если имелось достаточно опубликованных исследований, чтобы можно было сформулировать рекомендации. Многие проблемы вначале были включены в список (такие как декомпрессионная краниотомия), но затем исключены из него либо потому, что они уже освещались в других рекомендательных документах, таких как *Рекомендации по хирургическому лечению травматической че-*

репно-мозговой травмы,² либо из-за недостаточности данных.

Что касается гипотермии, противоречивые данные в более чем 15 клинических работах по ЧМТ привели к тому, что группа EPC провела свой собственный независимый метаанализ, чтобы оценить эти клинические исследования.

Как и с предыдущими рекомендациями по ЧМТ, читатель должен осознавать наличие некоторых ограничений и неширокий диапазон. Эти рекомендации отражают только ту информацию, которая содержится в существующей литературе, касающейся исследований на людях. Оно не отражает ни патологоанатомическую информацию о механизме воздействия, полученную в ходе экспериментов над животными, ни *исследования in vitro*, ни работы на основе математических моделей.

Поскольку первые *Рекомендации по лечению черепно-мозговой травмы* опубликованы в 1995 году, сейчас уже появились некоторые работы, которые ясно показывают, что в результате лечения ЧМТ в соответствии с этими *Рекомендациями* можно достичь значительно более благоприятных исходов, выраженных количеством с помощью таких показателей, как частота смертности, балл по шкале оценки функциональных исходов, длительность пребывания в стационаре, затраты на лечение.^{3,4} Это было показано по отдельности в травматологических центрах уровня I и II в Соединенных Штатах, а также проведенными в Восточной Европе исследованиями, основанными на массивных выборках.⁵ Предыдущие издания рекомендаций были переведены на более чем 15 языков и применялись в большинстве европейских стран, в нескольких странах Южной Америки и частично в Китае. В Соединенных Штатах проведенные в 1995, 2000 и 2006 годах обзоры показали, что лечение все более возрастающего числа пациентов с тяжелой ЧМТ ведется в больницах в соответствии с этими *Рекомендациями*, и доля пациентов, которым проводился мониторинг ВЧД, например, возросла с 32 % в 1995 году до 78 % в 2005 году. Из этого следует, что влияние данных *Рекомендаций* на лечение пациентов было огромным, а совместно с *Фирменным руководством* по ЧМТ у детей,⁶ с догоспитальным лечением ЧМТ,⁷ лечением проникающей ЧМТ,⁸ и хирургическим лечением ЧМТ,² эти документы обеспечивают возможность организации унифицированного лечения ЧМТ и его соответствия лучшим стандартам клинической практики. Только таким образом мы можем обеспечить наилуч-

КОММЕНТАРИЙ РЕДАКТОРА

шую среду для проведения клинических испытаний, чтобы оценить предполагаемые новые методы лечения, выдвигаемые на клинические испытания.

Во всех областях клинической медицины даже оптимальный план лечения каждого отдельного пациента может несколько отклоняться от рекомендаций данного руководства. Это происходит потому, что все па-

циенты, и в частности пациенты с нейротравмой, имеют свои собственные гетерогенные по форме травматические повреждения, а оптимальное лечение опирается на синтез установленных знаний на основе данных *Рекомендаций* применительно к клинической симптоматике каждого отдельного пациента и уточняется клиническим суждением лечащего врача.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Bullock R, Chestnut R, Ghajar J, et al. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. *J Neurotrauma* 2000;17:449–554.
2. Bullock R, Chestnut R, Ghajar J, et al. Guidelines for the surgical management of traumatic brain injury. *Neurosurgery* 2006;58:S2-1–S2-62.
3. Fakhry SM, Trask AL, Waller MA, et al. IRTIC Neurotrauma Task Force: Management of brain-injured patients by an evidence-based medicine protocol improves outcomes and decreases hospital charges. *J Trauma* 2004;56:492–493.
4. Palmer S, Bader M, Qureshi A, et al. The impact of outcomes in a community hospital setting using the AANS Traumatic Brain Injury Guidelines. *American Association of Neurological Surgeons. J Trauma* 2001;50:657–664.
5. Vukic L, Negovetic D, Kovac D, et al. The effect of implementation of guidelines for the management of severe head injury on patient treatment and outcomes. *Acta Neurochir* 1999;141:102–1208.
6. Adelson PD, Bratton SL, Carney NA, et al. Guidelines for the acute medical management of severe traumatic brain injury in infants, children and adolescents. *Pediatr Crit Care Med* 2003;4:S417–S491.

7. Gabriel EJ, Ghajar J, Jagoda A, Pons PT, Scalea T, Walters BC. *Guidelines for Pre-Hospital Management of Traumatic Brain Injury*. Brain Trauma Foundation: New York, 2000.
8. *Guidelines for the management of penetrating brain injury*. *J Trauma* 2001;51:S3–S6.

СПИСОК ОБЗОРОВ

1. Ghajar J, Hariri RJ, Narayan RK et al. *Crit. Care Med.* 1995;23:560–567.
2. Hesdorffer DC, Ghajar J, Jacouo L. *J Trauma* 2002;52:1202–1209.
3. Hesdorffer DC, and Ghajar J. Marked improvement in adherence to traumatic brain injury guidelines in United States trauma centers. *J Trauma* (по рукописи).

—*M. Ross Bullock, M.D., Ph.D.*
Заместитель редактора
—*John T. Povlishock, Ph.D.*
Главный редактор

Введение

ЧЕРЕПНО-МОЗГОВАЯ ТРАВМА (ЧМТ) относится к наиболее распространенным причинам инвалидности, смертности и является экономически обременительной для общества. Одна из основных концепций, выдвинутых наукой, постулирует, что все неврологические нарушения вследствие ЧМТ происходят не в момент травмы, а развиваются в последующие часы и дни. Кроме того, более благоприятные результаты лечения достигаются, если эти вторичные, поздние нарушения, приводящие к снижению церебральной перфузии, предотвращаются или хорошо реагируют на терапию. Это отразилось в неуклонном и значительном снижении смертности после тяжелой ЧМТ: с 50 % до 35-25 % и ниже за последние 30 лет, даже если учесть поправку на тяжесть травмы, возраст и прочие прогностические параметры, полученные при госпитализации.¹ Эта тенденция к снижению смертности и более благоприятным исходам ЧМТ вызвана применением основанных на доказательствах протоколов, подчеркивающих значение мониторинга и поддержания адекватной церебральной перфузии.^{2,3}

При подготовке к выпуску 2^{-го} издания данных Рекомендаций был проведен систематический обзор литературы, что позволило оценить влияние использования Рекомендаций на смертность и заболеваемость при ЧМТ. Результаты указывают на то, что неукоснительное применение протоколов лечения на базе ОИТ определяет более благоприятный исход, снижает смертность и количество койко-дней.⁴⁻⁷

Это уже третье издание Рекомендаций по ведению взрослых пациентов с тяжелыми травматическими заболеваниями мозга, основанных на положениях доказательной медицины, после первого и второго изданий в 1995 и 2000 гг.^{8,9} В эти Рекомендации включены ключевые аспекты ведения взрослых пациентов с тяжелой ЧМТ при оценке по шкале комы Глазго, равной 3–8. Ниже приведены основные изменения, внесенные во второе издание:

- Добавлены шесть новых аспектов и два аспекта, касающиеся Рекомендаций по ведению пациентов до госпитализации. Данный документ не претендует на всеобъемлющий обзор ведения всех пациентов с ЧМТ; основное внимание в нем уделяется тем вмешательствам, которые влияют на исход и по которым имеется достаточно научных данных, характеризующих ЧМТ, что обеспечивает дальнейшее развитие новых аспектов.
- Уровни рекомендаций изменены со «стандартного», «инструктивного» и «факультативного» на «уровень I», «уровень II» и «уровень III» соответственно. Прежние формулировки не позволяли

сформировать четкие рабочие определения. Уровни рекомендаций I, II и III связаны с классами признаков I, II и III соответственно.

- Изменена и классификация некоторых публикаций, включенных в предыдущие издания. Публикации были классифицированы как по схеме исследования, так и по его качеству (см. раздел «Методы» и Приложение А).
- Настоящий документ является первым изданием этих Рекомендаций, для которого проведен мета-анализ аспекта «Профилактическая гипотермия».

В 2004 году Фонд черепно-мозговой травмы Brain Trauma Foundation (BTF) провел совещание всех авторов Рекомендаций по ЧМТ с целью совместного обновления Рекомендаций, опубликования и внедрения нововведений со стороны тех, кто непосредственно заинтересован в повышении эффективности лечения пациентов с острой ЧМТ. Было создано партнерство заинтересованных профессиональных ассоциаций с целью пересмотра, утверждения и выработки будущих изданий Рекомендаций. Миссией данного Партнерства по ЧМТ является повышение шансов благоприятного исхода ЧМТ путем сотрудничества и реализации принципов доказательной медицины.

Ради этих и будущих проектов Рекомендаций их авторы согласились организовать Центр разработки рекомендаций (Центр), целью которого и будет разработка новых рекомендаций, равно как и обновление существующих. Участники утвердили предложение BTF о размещении этого Центра в Орегонском университете здравоохранения и научных исследований (OHSU). Было организовано сотрудничество между Центром и Орегонским центром практической доказательной медицины (Oregon Evidence-based Practice Center – EPC). Орегонский EPC проводит систематические обзоры по различным вопросам здравоохранения для федеральных и региональных агентств и частных фондов. В этих обзорах приводятся доказательства, выявленные в клинических исследованиях, дается оценка этих доказательств для дальнейшего их использования инстанциями, определяющими политику в здравоохранении, при принятии решений относительно рекомендаций и вопросов, требующих освещения. Сотрудничество сделало возможным участие в работе Центра экспертов и персонала EPC.

Партнерство по ЧМТ также приняло решение относительно рекомендаций, касающихся систематической процедуры и набора критериев для обзоров, оценки и составления научной литературы и договорилось строго их придерживаться. Эта процедура и критерии (см. раз-

дел «Методы») разработаны Американской рабочей группой по профилактике заболеваний (U.S. Preventive Services Task Force),¹⁰ Национальным центром службы здравоохранения по составлению обзоров и распространению информации (National Health Service Centre for Reviews and Dissemination) (Великобритания),¹¹ и Сотрудничеством Кохран (Cochrane Collaboration).¹² Целью была разработка процедуры составления рекомендаций, которая должна быть научно обоснованной, согласованной по всем аспектам и независимой от интересов и приверженности авторов.

Это партнерство рекомендовало также назначить Комитет по обзорам с небольшим количеством членов, которые служили бы связующим звеном между процедурой составления рекомендаций и ключевыми медицинскими обществами, связанными с ЧМТ. Эти представители от нейрохирургии, травматологии, неврологической реанимационной службы, педиатрии, медицины катастроф и догоспитального ухода, равно как и международные организации являются постоянными членами этого Комитета при разработке всех изданий Рекомендаций. Нынешние члены этого Комитета, перечисленные в начале настоящего документа, и провели обзор этого издания Рекомендаций.

Для дальнейшего повышения эффективности лечения пациентов с ЧМТ необходимо сформировать сильный коллектив исследователей, способных отвечать на ключевые вопросы, оценивать, синтезировать и пропагандировать результаты исследования, чтобы открыть практикующим врачам доступ к доказательной информации. Поэтому настоящий документ должен использоваться не только как оперативная схема для повышения качества лечения, но и как матрица для организации будущего высококачественного исследования. Основным показателем успеха 3-го издания данных Рекомендаций будут достаточно объемные исследования классов I и II, служащих основой для рекомендаций уровней I и II в 4-м издании.

ВТФ ежегодно утверждает и пересматривает несколько рекомендательных документов по ЧМТ, причем для каждого документа предусмотрен примерно 5-летний цикл.

- Guidelines for Prehospital Management of Traumatic Brain Injury (Рекомендации по догоспитальному ведению пациентов с черепно-мозговой травмой),
- Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury (Рекомендации по ведению пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой),
- Guidelines for the Surgical Management of Traumatic Brain Injury (Рекомендации по хирургическому ведению пациентов с черепно-мозговой травмой),
- Management and Prognosis of Severe Traumatic Brain Injury (Прогноз при тяжелой черепно-мозговой травме).

Эти Рекомендации от ВТФ разрабатываются и утверждаются в сотрудничестве с Американской ассоциацией нейрохирургов (American Association of Neurological Surgeons – AANS) и Конгрессом нейрохирургов (Congress of Neurological Surgeons – CNS), а также в сотрудничестве с Совместной секцией AANS/CNS по нейротравме

и реанимации (AANS/CNS Joint Section on Neurotrauma and Critical Care), с Европейским консорциумом по черепно-мозговой травме (European Brain Injury Consortium) и с другими организациями, заинтересованными в повышении эффективности лечения пациентов с ЧМТ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Lu J, Marmarou A, Choi S, et al. Mortality from traumatic brain injury. *Acta Neurochir* 2005[suppl];95:281–285.
2. Ghajar J, Hariri RJ, Narayan RK, et al. Survey of critical care management of comatose, head-injured patients in the United States. *Crit Care Med* 1995;23:560–567.
3. Hesdorffer D, Ghajar J, Iacono L. Predictors of compliance with the evidence-based guidelines for traumatic brain injury care: a survey of United States trauma centers. *J Trauma* 2002;52:1202–1209.
4. Fakhry SM, Trask AL, Waller MA, et al. IRTC Neurotrauma Task Force: Management of brain-injured patients by an evidence-based medicine protocol improves outcomes and decreases hospital charges. *J Trauma* 2004;56:492–493.
5. Palmer S, Bader M, Qureshi A, et al. The impact on outcomes in a community hospital setting of using the AANS traumatic brain injury guidelines. *American Association of Neurological Surgeons. J Trauma* 2001;50:657–664.
6. Vitaz T, McIlvoy L, Raque G, et al. Development and implementation of a clinical pathway for severe traumatic brain injury. *J Trauma* 2001;51:369–375.
7. Vukic L, Negovetic D, Kovac D, et al. The effect of implementation of guidelines for the management of severe head injury on patient treatment and outcomes. *Acta Neurochir* 1999;141:1203–1208.
8. Bullock R, Chesnut R, Clifton G et al. Guidelines for the management of severe head injury. Brain Trauma Foundation, American Association of Neurological Surgeons Joint Section on Neurotrauma and Critical Care. *J Neurotrauma* 1996;13:641–734.
9. Bullock RM, Chesnut RM, Clifton GL et al. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. *J Neurotrauma* 2000;17:449–554.
10. Harris RP, Helfand M, Woolf SH, et al. Current methods of the third U.S. Preventive Services Task Force. *Am J Prevent Med* 2001;20:21–35.
11. Анонимно. Undertaking systematic reviews of research on effectiveness: CRD's guidance for those carrying out or commissioning reviews. CRD Report Number 4 (2nd edition) – Отчет CRD №4 (2-е издание). York, UK (Йорк, Великобритания): NHS Centre for Reviews and Dissemination; 2001. 4 (2nd edition) (2-е издание).
12. Mulrow CD, Oxman AD. How to conduct a Cochrane systematic review. Версия 3.0.2. Доклад представлен: *Cochrane Collaboration*, 1997; San Antonio, TX.

Методы

I. УТОЧНЕНИЕ ПРОБЛЕМЫ

Фонд черепно-мозговой травмы (Brain Trauma Foundation – BTF) и Центр BTF по разработке рекомендаций (BTF Center for Guidelines Management, далее – Центр) организовали виртуальную встречу авторов предыдущего издания Рекомендаций, а также новых участников проекта. Все эти ученые пришли к единому мнению о том, что для догоспитального ведения пациентов и для прогностических проблем должны создаваться разные рекомендации. Таким образом, эти рекомендательные документы были исключены из текущего обновленного издания. Авторы уточнили, какие из уже освещавшихся проблем сохраняются в данном документе, а также достигли соглашения относительно включения новых разделов. К разделам предыдущего издания, информация по которым была обновлена, относятся артериальное давление и оксигенация, показания для мониторинга внутричерепного давления (ВЧД), пороги лечения ВЧД, технология мониторинга ВЧД, пороги церебральной перфузии, питание, профилактика судорог, гипервентиляция и стероиды. Также рассматриваются новые вопросы, такие как профилактическая гипотермия, мониторинг оксигенации головного мозга и пороговые значения, профилактика инфекций и профилактика тромбоза глубоких вен. Раздел, посвященный использованию маннитола, был расширен в результате включения сведений по гиперосмолярной терапии, а раздел, описывающий применение барбитуратов, расширен в результате включения сведений по анестетикам, анальгетикам и седативным препаратам.

II. КРИТЕРИИ ВКЛЮЧЕНИЯ/ИСКЛЮЧЕНИЯ

Критерии включения

- Испытуемые
- Черепно-мозговая травма
- Английский язык
- Взрослые (возраст ≥ 18 лет)
- Вопросы больничного лечения (например, не включаются исследования догоспитального лечения)
- ≥ 25 испытуемых
- Рандомизированные контролируемые исследования (РКИ), исследования по выборкам, исследования отдельных случаев и их контроля, исследования серии случаев, базы данных, протокольная регистрация

Критерии исключения

- В выборку включены > 15 % педиатрических больных или > 15 % больных с иными, чем ЧМТ, патологиями, а данные приведены не по отдельности (см. Приложение С)
- Неверные независимые переменные (например, вмешательство не было характерным для раздела)
- Неверные зависимые переменные (например, исходы представлены не в виде смертности или заболеваемости или не связаны с клиническими исходами)
- Исследования отдельных случаев, редакторская правка, комментарии, письма

III. ПОИСК В ЛИТЕРАТУРЕ И ИЗВЛЕЧЕНИЕ ИЗ ИСТОЧНИКОВ

Персонал Центра работал с библиотекарем, имеющим ученую степень, чтобы составить стратегии электронного поиска для каждой проблемы (см. Приложение В). По новым проблемам литература исследовалась за период с 1966 по 2004 год, а по предыдущим проблемам – за период с 1996 по 2004 год. Применялись стратегии наибольшей вероятности охвата большинства целевых источников, в результате чего была получена значительная доля нерелевантной информации. Для каждой проблемы были назначены два автора, каждому из которых был выслан набор резюме. Работая автономно, они читали эти резюме и отбрасывали цитаты в соответствии с предварительно определенными критериями включения/исключения.

Персонал Центра сравнивал выбранную каждым из них информацию, выявлял и устранял противоречия либо путем согласования, либо с помощью третьего рецензента. Затем каждому автору высылался полный текст публикации. И вновь, работая автономно, рецензенты читали публикации и отбирали те, которые отвечали критериям включения.

Результаты электронных поисков дополнялись рекомендациями экспертов и чтением списков литературы во включенных работах. Второй поиск проводился с 2004 по апрель 2006 года для охвата всей литературы, касающейся класса I или II (см. раздел «Оценка качества» в этой главе), которая могла быть опубликована со времени первого литературного поиска в 2004 году. Нужные публикации были добавлены к публикациям,

полученным в ходе первоначального поиска, и таким образом была составлена библиотека по исследованиям, использованным в качестве доказательств в настоящем документе. Конечный результат по литературе из каждого этапа поиска представлен в Приложении D.

IV. ИЗВЛЕЧЕНИЕ ДАННЫХ И СИНТЕЗ

Два автора независимо друг от друга извлекали данные из каждой публикации с помощью табличного шаблона доказательств (см. Приложение E). Затем они сравнивали свои результаты такого извлечения данных и согласовывали конечные таблицы данных. Вследствие методологической гетерогенности исследований по проблеме и недостаточности информации адекватного качества литературные данные объединялись количественно только по одной проблеме. Исключение было сделано для профилактической гипотезы, для которой применялся метаанализ.

По каждой проблеме авторы делали черновой вариант рукописи. Вся команда собиралась на 2-дневное рабочее совещание для обсуждения литературной основы и согласования классификации доказательств и уровня рекомендаций. Некоторые проблемы, хотя и считающиеся важными, исключались в связи с недостаточностью литературной основы (например, риски у больных, не находящихся в коме; агрессивная реабилитация; ВЧД у пожилых людей; декомпрессионная терапия). Рукописи просматривались. Организовывались виртуальные совещания с поднабором коллектива авторов, чтобы завершить редактуру и процессы согласования. Окончательный черновой вариант рукописи раздавался членам экспертного совета для просмотра.

V. ОЦЕНКА КАЧЕСТВА И КЛАССИФИКАЦИЯ ДОКАЗАТЕЛЬСТВ ПО ПРОБЛЕМАМ ЛЕЧЕНИЯ

В апреле 2004 года фонд Brain Trauma Foundation организовал сотрудничество с Практическим центром доказательной медицины (Evidence-Based Practice Center – EPC) при Орегонском университете здравоохранения и научных исследований (Oregon Health & Science University – OHSU). Персонал Центра работал с двумя эпидемиологами из EPC с целью разработки критериев и процедур оценки качества литературы. Критерии для классификации доказательств, основанные на схемах исследования и показателях их качества, приведены в Таблице 1 и следуют из критериев, выработанных Американской рабочей группой по профилактике заболеваний (U.S. Preventive Services Task Force),¹ Национальным центром службы здравоохранения по составлению обзоров и распространению информации (National Health Service Centre for Reviews and Dissemination) (Великобритания),² и Сотрудничеством Кохран (Cochrane Collaboration).³ Эти критерии применялись для оценки литературы по всем проблемам, за исключением технологии мониторинга ВЧД. Для оценки проблем технологии мониторинга ВЧД применялись специальные критерии качества для оценки технологий.

Два исследователя независимо друг от друга просматривали включенные в таблицы доказательств исследования (как новые исследования, так и внесенные в предыдущее издание) и классифицировали их как классы I, II или III на основании таких критериев, как схема лечения и его качество из таблицы 1. Разночтения устранялись путем согласования этими исследователями или третьим лицом.

Таблица 1. Критерии классификации доказательств

<i>Класс доказательств</i>	<i>Схема исследования</i>	<i>Критерии качества</i>
I	Рандомизированное контролируемое исследование (РКИ), высокое качество	Адекватный метод рандомизированного распределения Соккрытие распределения Группы, сходные по исходным параметрам Оценка исходов вслепую Адекватная величина выборки Анализ намеченного лечения Изучение отдаленных результатов до 85 % Отсутствие дифференциальных потерь при изучении отдаленных результатов
II	РКИ, среднее качество	Сохранение сравнимых групп Нарушение одного или нескольких критериев РКИ с высоким качеством ^a
II	Выборка, высокое качество	Оценка вслепую / независимая оценка в проспективном исследовании или использование достоверных ^b данных в ретроспективном исследовании Нетенденциозный отбор Изучение отдаленных результатов до 85 % Адекватная величина выборки Статистический анализ потенциальных помех ^c Точное определение случаев заболеваний
II	Высокое качество контроля заболевания	Нетенденциозный отбор случаев заболевания/контроля с равным применением критериев исключения к обоим параметрам Адекватные реакции Необходимое внимание, уделяемое потенциально мешающим переменным

МЕТОДЫ

III	РКИ, низкое качество	Значительные нарушения критериев РКИ с высоким или средним качеством ^a
III	Выборка со средним или низким качеством	Нарушение одного или нескольких критериев высокого качества выборки ^a
III	Среднее или низкое качество контроля случая заболевания	Нарушение одного или нескольких критериев высокого качества контроля случаев заболевания ^a
III	Серии случаев заболевания, базы данных или записи	

^aЧтобы выполнить оценку, необходимо составить суждение о том, какое количество нарушений (одно или несколько) достаточны для того, чтобы понизить класс исследования, на основании формулировки проблемы, серьезности нарушения (нарушений), их потенциального воздействия на результаты и прочих аспектов исследования. Два или три нарушения не обязательно представляют собой значительный недостаток. Чтобы выполнить оценку, необходимо представить разумную аргументацию, почему эти нарушения предусматривают или не предусматривают понижение класса исследования.

^bДостоверные данные – это конкретные данные, такие как показатель смертности или повторная операция.

^c Авторы публикаций должны представить описание важнейших основных исходных характеристик и контроль тех из них, которые однозначно распределены по группам лечения.

Доказательства класса I – это доказательства, полученные в результате рандомизированных контролируемых исследований. Однако некоторые такие исследования могли быть плохо структурированными, с недостаточным количеством пациентов или методологически неадекватными по другому критерию, что предусматривало их отнесение к классу II или III.

Доказательства класса II – это доказательства, полученные из клинических исследований, в которых данные собирались проспективно, и из ретроспективных анализов достоверных данных. Необходимо четко различать две или большее количество групп. Формы исследований предусматривают контроль наблюдений, выборки, преобладания и отдельных случаев. Доказательства класса II также могут быть получены из дефектных РКИ.

Доказательства класса III – это доказательства, полученные из проспективно собранных данных, представляющих собой данные наблюдений и ретроспективно собранные данные. Исследуются серии отдельных случаев заболевания, базы данных или записи, отчеты по отдельным случаям заболевания и мнение экспертов. Доказательства класса III также могут быть получены из дефектных РКИ, выборок или контрольных исследований заболеваний.

VI. ОЦЕНКА КАЧЕСТВА И КЛАССИФИКАЦИЯ ДОКАЗАТЕЛЬСТВ ПО ТЕХНОЛОГИИ МОНИТОРИНГА ВЧД

Критерии качества, обычно используемые в литературе об оценке технологии, представлены в таблице 2 и разработаны Американской рабочей группой по профилактике заболеваний (U.S. Preventive Services Task Force).¹ Как указывается в таблице 2, ключевым критерием отнесения доказательства по оценке технологии к классу I является применение устройства у больных с данным заболеванием и без него. Таким образом, возможности применения этих критериев для оценки технологии мониторинга ВЧД ограничены тем, что неэтично тестировать мониторы на людях, возможно, не имеющих повышенного ВЧД. Критерии применялись по возможности при оценке надежности результатов каждого из исследований, включенных в данную проблему; однако уровни рекомендаций не применялись.

МЕТОДЫ

ТАБЛИЦА 2. ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ДИАГНОСТИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Критерии	
Скрининговый тест – релевантный, доступный, адекватно описанный	
В исследовании применяется достоверный референтный стандарт, выдерживаемый несмотря на результаты тестов	
Интерпретируемый независимо от скринингового теста референтный стандарт	
Разумный подход к обработке сомнительных результатов	
Спектр больных, включенных в исследование	
Адекватная величина выборки	
Проведение достоверного скринингового теста	
Класс доказательств, основанный на вышеприведенных критериях	
Класс I: оценивает релевантный и имеющийся в распоряжении скрининговый тест; использует достоверный референтный стандарт; интерпретирует референтный стандарт независимо от скринингового теста; надежность оцениваемого теста; содержит небольшое количество сомнительных результатов или подразумевает разумный подход при их обработке; включает большое число (свыше 100) пациентов, как имеющих, так и не имеющих заболевание и относящихся к различным категориям.	
Класс II: оценивает релевантный и имеющийся в распоряжении скрининговый тест; использует разумный, хотя и не самый лучший стандарт; интерпретирует референтный стандарт независимо от скринингового теста; выборка средней величины (50–100 пациентов), относящихся к «среднему» количеству категорий. Исследование может относиться к классу II при количестве пациентов менее 50, если оно отвечает всем остальным критериям для класса II.	
Класс III: Имеются фатальные дефекты, например: используется неподходящий референтный стандарт; скрининговый тест проведен неверно; тенденциозное установление референтного стандарта; очень малая величина выборки с очень узким кругом пациентов.	

VII. УРОВЕНЬ РЕКОМЕНДАЦИЙ

Уровни рекомендаций – это уровни I, II и III, полученные из доказательств классов I, II и III, соответственно. Рекомендации уровня I основаны на самых надежных доказательствах эффективности и содержат принципы ведения больных, отражающие высокую степень клинической определенности. Рекомендации уровня II отражают умеренную степень клинической определенности. При уровне рекомендаций III степень клинической определенности не установлена.

Чтобы определить уровень рекомендаций на основании метаанализа, рассматриваются три критерия.

- Принадлежат ли все включенные исследования к одному и тому же классу качества?
- Имеют ли результаты исследований одну и ту же направленность?
- Каковы результаты анализа потенциально мешающих факторов?

Таким образом, можно использовать метаанализ, содержащий только исследования класса II, чтобы вывести рекомендации уровня III, если ответы на заданные выше вопросы не вселяют уверенность в общих результатах.

VIII. СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Harris RP, Helfand M, Woolf SH, et al. Current methods of the third U.S. Preventive Services Task Force. *Am J Prevent Med* 2001;20:21–35.
2. Анонимно. Undertaking systematic reviews of research on effectiveness: CRD's guidance for those carrying out or commissioning reviews. CRD Report Number 4 (2nd edition) – Отчет CRD №4 (2-е издание). York, UK (Йорк, Великобритания): NHS Centre for Reviews and Dissemination; 2001. 4 (2nd edition) (2-е издание).
3. Mulrow CD, Oxman AD. How to conduct a Cochrane systematic review. Версия 3.0.2. Доклад представлен: Cochrane Collaboration, 1997; San Antonio, TX.

I. Артериальное давление и оксигенация

I. РЕКОМЕНДАЦИИ

A. Уровень I

Для обоснования рекомендации уровня I по этому вопросу недостаточно данных.

B. Уровень II

Необходим мониторинг артериального давления, следует избегать гипотензии (систолическое артериальное давление < 90 мм рт. ст.).

C. Уровень III

Необходим мониторинг оксигенации, следует избегать гипоксии (PaO_2 < 60 мм рт. ст. или насыщения O_2 < 90 %).

II. КРАТКИЙ ОБЗОР

По этическим причинам проспективных контролируемых исследований влияния гипотензии или гипоксии на исходы черепно-мозговой травмы (ЧМТ) никогда не проводилось. Тем не менее, большое количество накопленных данных свидетельствует о том, что часто развиваются вторичные нарушения, которые оказывают мощное негативное воздействие на исходы тяжелой ЧМТ. Это воздействие оказывается более сильным, чем возникающее у пациентов в результате гипоксических или гипотензивных эпизодов сходного масштаба при травме без неврологических нарушений. Поэтому важно определять, имеются ли доказательства необходимости в специфических пороговых величинах поддержания оксигенации и артериального давления.

III. ПРОЦЕДУРА

Для нынешнего обновленного издания поиск в системе Medline проводился за период с 1996 года по апрель 2006 года (сведения о стратегии поиска см. в Приложении В), а его результаты были дополнены ли-

тературными источниками, рекомендованными экспертами или выявленными в списках литературы. 3 из 17 потенциально релевантных исследований были включены в уже существующую таблицу и использованы в качестве доказательств по данной проблеме (таблица доказательств I).

IV. НАУЧНОЕ ОБОСНОВАНИЕ

Гипоксемия

У пациентов с ЧМТ вторичные мозговые нарушения могут возникать в результате системной гипотензии и гипоксемии.^{3,18} Влияние гипоксемии было показано при анализе большого массива проспективно собранных данных, взятых из Банка данных по травматической коме (TCDB).^{2,11} Гипоксемия наблюдалась в 22,4 % у пациентов с тяжелой ЧМТ и была тесно связана с повышением заболеваемости и смертности.

В исследовании по транспортировке вертолетом без поправок на мешающие факторы у 55 % пациентов с ЧМТ гипоксемия наблюдалась еще до интубации.¹⁸ Из пациентов с гипоксемией у 46 % сопутствующая гипотензия не развивалась. У пациентов без гипоксемии смертность составляла 14,3 % при 4,8 % случаев возникновения тяжелой инвалидности. В то же время у пациентов с документированным насыщением O_2 < 60 % смертность составляла 50 %, а все выжившие стали тяжелыми инвалидами.

В своем внутрибольничном исследовании по 124 пациентам с ЧМТ различной степени тяжести Jones et al. провели анализ подгруппы из 71 пациента, у которых наблюдались восемь различных типов вторичных нарушений (включая гипоксемию и гипотензию).⁸ Было выявлено, что длительность гипоксемии (определяемой как $\text{SaO}_2 \leq 90$ %; средняя длительность, варьирующая от 11,5 до 20 минут) является независимым прогностическим фактором смертности, ($p = 0,024$) но не заболеваемости («благоприятный» исход [оценка через 12 месяцев по шкале GCS, соответствующая хорошему восстановлению и умеренной потере трудоспособно-

сти] против «неблагоприятного» исхода [оценка по шкале GCS, соответствующая значительной потере трудоспособности, вегетативному состоянию или смерти], $p = 0,1217$).

Гипотензия

Было показано, что и догоспитальная, и внутрибольничная гипотензия оказывают негативное воздействие на исходы при тяжелой ЧМТ.⁴ В исследованиях TCDB, упомянутых выше,^{2,11} единственное догоспитальное наблюдение гипотензии (систолическое артериальное давление [САД] < 90 мм рт. ст.) было причислено к пяти наиболее точным предсказательным факторам исхода заболевания. Статистически оно не зависело от прочих предсказательных факторов, таких как возраст, оценка по шкале комы Глазго при госпитализации (GCS), оценка по шкале GCS по моторике при госпитализации, внутричерепная диагностика, состояние зрачков. Единственный эпизод гипотензии ассоциировался с повышенной заболеваемостью и удвоением смертности по сравнению с соответствующей группой пациентов без гипотензии.² Эти данные подтверждаются ранее опубликованными отчетами о подобном же образом ретроспективном анализе исследования класса III^{5,6,7,9,12–17,19}.

В нескольких работах проанализирована связь внутрибольничной гипотензии с неблагоприятными исходами. Manley et al. отметили незначительную тенденцию к повышению смертности у пациентов с GCS < 13, у которых наблюдался однократный приступ внутрибольничной гипотензии (САД ≤ 90) (относительный риск 2,05, 95 % CI 0,67–6,23).¹⁰ Относительный риск возрос до 8,1 (95 % CI 1,63–39,9) у пациентов, переживших два эпизода или более. Таким образом, повторяющиеся эпизоды гипотензии в условиях больницы могут оказывать выраженное влияние на смертность. Jones et al. обнаружили, что у пациентов с эпизодами гипотензии в условиях больницы повышенная общая длительность этих гипотензивных эпизодов была важным прогностическим фактором как смертности, ($p = 0,0064$) так и заболеваемости («благоприятный» исход против «неблагоприятного», $p = 0,0118$).⁸

Вопрос о влиянии гипоксии и гипотензии на исход заболевания не исследовался, поскольку неэтично назначать пациентов в группу с экспериментальной гипотензией. В связи с этим наиболее полная информация по этому вопросу собрана TCDB; она представляет собой значительный объем проспективно собранных данных и наблюдений. Данное и прочие исследования вы-

являют тесную взаимосвязь гипотензии с неблагоприятными исходами. Однако по этическим соображениям отсутствуют исследования класса I, касающиеся влияния нормализации артериального давления на исход заболевания.

В ряде работ Vassar et al.,^{20–22} проведенных для определения оптимального выбора реанимационной жидкости, было показано, что коррекция гипотензии связана с более благоприятными исходами заболевания. Одна из таких работ описывает рандомизированное двойное слепое многоцентровое исследование, в котором сравнивалась эффективность введения 250 мл гипертонического солевого раствора в качестве первоначальной реанимационной жидкости с эффективностью применения нормального физиологического раствора у 194 гипотензивных пациентов с травмой; из них 144 пациента (74 %) имели тяжелую ЧМТ (определяемую как 4, 5 или 6 баллов по сокращенной шкале тяжести повреждения [AIS] для головы). Гипертонический солевой раствор значительно повысил артериальное давление и снизил общую потребность в жидкости.

Результат реанимационных мероприятий

Величина систолического давления в 90 мм рт. ст. в качестве пороговой для гипотензии была определена по распределению величин артериального давления у здоровых взрослых. Таким образом, это скорее статистический, а не физиологический результат. Учитывая влияние церебрального перфузионного давления (ЦПД) на исход заболевания, можно допустить, что систолическое давление выше 90 мм рт. ст. было бы желательным в течение догоспитальной и реанимационной фаз, но исследований для подтверждения этого проведено не было. Важность среднего артериального давления в отличие от систолического давления также следует подчеркивать – и не только из-за его роли в расчете ЦПД, но и потому, что недостаточность данных о безусловной взаимосвязи систолического и среднего давления делает очень ненадежным расчет на основе величин систолического давления. Может оказаться, что важно поддерживать величину среднего артериального давления значительно выше величины систолического давления в 90 мм рт. ст. в течение всего времени лечения пациента, но в настоящее время данных, подтверждающих это, недостаточно. Давление в 90 мм рт. ст. должно считаться пороговым, и его лучше избегать; при этом фактические значения, к которым следует стремиться, остаются неясными.

V. РЕЗЮМЕ

Значительная часть пациентов с ЧМТ страдает от гипоксемии или гипотензии в догоспитальный период, равно как и во время пребывания в больнице. Гипотензия или гипоксия повышают заболеваемость и смертность при тяжелой ЧМТ. В настоящее время определяющий уровень гипотензии остается неясным. Гипотензии, определяемой как единичное наблюдение САД менее 90 мм рт. ст., нужно по возможности избегать или быстро ее корректировать у пациентов с тяжелой ЧМТ.^{1,4} Сходное положение и с определением гипоксии до госпитализации по наличию цианоза вследствие нарушения дыхания или $PaO_2 < 60$ мм рт. ст. Интуиция клиницистов говорит о том, что коррекция гипотензии и гипоксии повышает шанс благоприятного исхода болезни; однако в результате клинических исследований данные, достаточные для подтверждения этого, получены не были.

VI. КЛЮЧЕВЫЕ ВОПРОСЫ ДЛЯ ДАЛЬНЕЙШИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Основными вопросами по реанимационным мероприятиям, проводимым для пациентов с тяжелой ЧМТ, являются следующие:

- уровень гипоксии и гипотензии, который коррелирует с неблагоприятным исходом болезни;
- пороговые величины при проведении лечебных мероприятий;
- оптимальные реанимационные протоколы при гипоксии и гипотензии;
- влияние коррекции гипоксии и гипотензии на исход болезни;
- определение целевых величин.

VII. ТАБЛИЦА ДОКАЗАТЕЛЬСТВ

Таблица доказательств I. Артериальное давление и оксигенация

<i>Литература</i>	<i>Описание исследования</i>	<i>Класс данных</i>	<i>Заключение</i>
Chesnut et al., 1993 ²	В проспективном исследовании 717 пациентов с тяжелой ЧМТ, последовательно поступивших в четыре центра, изучалось влияние гипотензии (САД < 90 мм рт. ст.) на исход травматической гипотензии, возникшей в ходе реанимации.	III	Гипотензия являлась статистически независимым предсказательным признаком исхода болезни. Единственный эпизод гипотензии в этот период удвоил смертность и увеличил заболеваемость. У пациентов, у которых гипотензия не была ликвидирована на месте, наблюдался менее благоприятный исход, чем у пациентов, у которых гипотензия была ликвидирована к моменту доставки в больницу.
Cooke et al., 1995 ³	Проспективная проверка 131 пациента с тяжелой ЧМТ, оценивающая ведение этих пациентов на ранних стадиях в Северной Ирландии.	III	У 27 % пациентов к моменту прибытия в приемный покой наблюдалась гипоксемия.
Fearnside et al., 1993 ⁴	Проспективное исследование догоспитальных и внутрибольничных предсказательных признаков исхода болезни у 315 пациентов с тяжелой ЧМТ, последовательно поступивших в один травматологический центр.	III	Гипотензия (САД < 90 мм рт. ст.) являлась независимым прогностическим признаком повышенной заболеваемости и смертности.
Gentleman et al., 1992 ⁵	Ретроспективное исследование 600 пациентов с тяжелой ЧМТ в трех выборках, оценивающее влияние гипотензии на исход болезни и эффект улучшенного догоспитального ведения пациентов, выраженный в снижении частоты возникновения гипотензии и ее негативного воздействия.	III	Повышение качества догоспитального ведения пациентов снижало количество случаев гипотензии, но ее воздействие на исход болезни у больных с гипотензивными нарушениями служил статистически достоверным независимым предсказательным признаком неблагоприятного исхода. Стратегии ведения пациентов, предотвращающие или минимизирующие гипотензию в догоспитальной фазе, улучшают исход тяжелой ЧМТ.

(продолжение на след. странице)

I. АРТЕРИАЛЬНОЕ ДАВЛЕНИЕ И ОКСИГЕНАЦИЯ

ТАБЛИЦА ДОКАЗАТЕЛЬСТВ I. АРТЕРИАЛЬНОЕ ДАВЛЕНИЕ И ОКСИГЕНАЦИЯ (ПРОДОЛЖЕНИЕ)

<i>Литература</i>	<i>Описание исследования</i>	<i>Класс данных</i>	<i>Заключение</i>
Hill et al., 1993 ⁶	Ретроспективное исследование догоспитального ведения 40 последовательных пациентов с множественными сочетанными травмами и их реанимационного ведения в отделении реанимации. Гипотензия САД ≤ 80 мм рт. ст.) тесно коррелировала с летальными исходами. Геморрагическая гиповолемия была важным этиологическим фактором развития гипотензии.	III	Усиление борьбы с гиповолемической гипотензией является потенциальным механизмом улучшения исхода тяжелой ЧМТ.
Jeffreys et al., 1981 ⁷	Ретроспективный обзор больничных записей по 190 пациентам с ЧМТ, умерших после поступления в больницу	III	Гипотензия была одним из четырех наиболее частых предотвратимых факторов, связанных со смертью.
Kohi et al., 1984 ⁹	Ретроспективная оценка 67 пациентов с тяжелой ЧМТ, наблюдавшихся в течение 6 месяцев, коррелировала с 6-месячным исходом заболевания.	III	Раннее развитие гипотензии повышает смертность и позволяет дать менее благоприятный прогноз выживаемости при тяжелой ЧМТ.
Marmarou et al., 1991 ¹¹	Из проспективно собранной базы данных по 1030 пациентам с тяжелой ЧМТ для всех 428 пациентов, отвечавших критериям мониторинга в отделении интенсивной терапии (ОИТ), были проанализированы параметры мониторинга, определявшие исход заболевания, и их пороговые величины.	III	В качестве двух самых важных величин были предложены почасовые показания ВЧД, составлявшие более 20 мм рт. ст., и доля почасовых показаний САД, составлявших менее 80 мм рт. ст. Частота заболеваемости и смертности после тяжелой ЧМТ тесно связана с ВЧД и гипотензией, измеряемой в процессе корректировки ВЧД.
Miller et al., 1982 ¹²	Проспективное исследование 225 пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой для выяснения влияния вторичных поражений на исход болезни.	III	Гипотензия (САД < 95 мм рт. ст.) была тесно связана с повышенной заболеваемостью и смертностью.
Miller et al., 1978 ¹³	Для ста последовательных пациентов с тяжелой ЧМТ было проведено проспективное исследование воздействия вторичных поражений на исход заболевания. Конструктивный отчет, связывающий ранее развитие гипотензии с повышенной заболеваемостью и смертностью. Влияние гипотензии на исход болезни, не анализируемое отдельно от прочих факторов, связанных с болезнью.	III	Гипотензия (САД < 95 мм рт. ст.), связанная с незначительной тенденцией к менее благоприятному исходу во всей выборке. Эта тенденция была статистически достоверной у пациентов со значительными поражениями. Гипотензия является предсказательным признаком повышенной заболеваемости и смертности от тяжелой ЧМТ.
Narayan et al., 1982 ¹⁴	Ретроспективный анализ 207 последовательно поступивших пациентов с тяжелой ЧМТ. Схема лечения пациентов предусматривала активные попытки скорректировать ВЧД с применением порога в 20 мм рт. ст.	III	Коррекция ВЧД с применением порога в 20 мм рт. ст. как одно из мероприятий по активному лечению пациентов с тяжелой ЧМТ, связанное с благоприятным исходом болезни.

I. АРТЕРИАЛЬНОЕ ДАВЛЕНИЕ И ОКСИГЕНАЦИЯ

Pietropaoli et al., 1992 ¹⁵	Ретроспективный обзор воздействия гипотензии (САД 90 мм рт. ст.) на 53 нормотензивных по другим параметрам пациентов с тяжелой ЧМТ, которые подверглись раннему хирургическому вмешательству (в течение 72 часов с момента травмы).	III	Раннее хирургическое вмешательство при интраоперационной гипотензии близко коррелировало с повышенной смертностью от тяжелой ЧМТ при явно выраженной зависимости от ее длительности. Смертность составляла 82 % в группе с гипотензией и 25 % в нормотензивной группе ($p < 0,001$). Длительность интраоперационной гипотензии имела обратную корреляцию с баллом по шкале исходов Глазго с использованием линейной регрессии ($R = -30, p = 0,02$).
Rose et al., 1977 ¹⁶	Ретроспективный обзор больничных и патологоанатомических записей по 116 пациентам с ЧМТ, о которых известно, что до летального исхода у них отсутствовали нарушения речевых функций.	III	Гипотензия является значительной предотвратимой причиной повышенной смертности у пациентов с ЧМТ средней тяжести.
Seelig et al., 1986 ¹⁷	Исследование всех пациентов ($n = 160$) с ВЧД, равным 30 мм рт. ст., в первые 72 часа после травмы из проспективно собранной базы данных по пациентам с тяжелой ЧМТ ($n = 348$).	III	Ранняя гипотензия статистически достоверно коррелировала с увеличением количества случаев и выраженностью внутричерепной гипертензии и возросшей смертностью.
Stocchetti et al., 1996 ¹⁸	Исследование 50 пациентов с травмой, доставленных с места травмы вертолетом; оценивалась частота и влияние гипоксемии и гипотензии на исход травмы.	III	У пятидесяти пяти процентов пациентов наблюдалась гипоксемия ($\text{SaO}_2 < 90\%$) и у 24 % – гипотензия. И гипоксемия, и гипотензия негативно влияли на исход, однако степень, в которой они по отдельности влияли на исход, изучена не была.
Vassar et al., 1990 ²⁰	Рандомизированное двойное слепое клиническое исследование 106 пациентов за 8-месячный период. Внутричерепное кровоизлияние имело место у 28 (26 %) пациентов.	III	Ни благоприятного, ни негативного влияния быстрого вливания 7,5 % NaCl или 7,5 % NaCl/6 % декстрана 70 не отмечалось. Свидетельств потенциального внутричерепного кровоизлияния не было. Случаев центрального мостового миелинолиза не наблюдалось; однако пациенты с ранее выявленным заболеванием были исключены из исследования.
Vassar et al., 1991 ²¹	Рандомизированное двойное слепое многоцентровое клиническое исследование 166 пациентов с гипотензией за 44-месячный период. Пятьдесят три из этих пациентов (32 %) имели тяжелую ЧМТ (определяемую как 4, 5 или 6 баллов по шкале AIS для головы).	III	Частота выживаемости пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой до выписки из больницы была значительно выше у тех, кто получал гипертонический солевой раствор/декстран (ГРД) (32 % пациентов с ГРД против 16 % в
Vassar et al., 1993 ²²	Рандомизированное двойное слепое многоцентровое исследование, в котором проводилось сравнение эффективности введения 250 мл гипертонического солевого раствора и нормального физиологического раствора в качестве первоначальной реанимационной жидкости у 194 гипотензивных пациентов с травмой за 15-месячный период. 144 из этих пациентов (74 %) имели тяжелую ЧМТ (определяемую как 4, 5 или 6	III	Повышение артериального давления у гипотензивных пациентов с тяжелой ЧМТ повышает шанс благоприятного исхода пропорционально эффективности реанимационных мероприятий. Догоспитальное введение 7,5 % хлорида натрия травмированным пациентам с гипотензией было связано со значительным повышением артериального давления по сравнению с инфузией лакированного рингеровского раствора (LR). Выжившие в группах с LR и гипертоническим солевым раствором (ГР) имели значительно

(продолжение на след. странице)

I. АРТЕРИАЛЬНОЕ ДАВЛЕНИЕ И ОКСИГЕНАЦИЯ

Таблица доказательств I. АРТЕРИАЛЬНОЕ ДАВЛЕНИЕ И ОКСИГЕНАЦИЯ (ПРОДОЛЖЕНИЕ)

Литература	Описание исследования	Класс данных	Заключение
	баллов по сокращенной шкале тяжести повреждения [AIS] для головы).		более высокое артериальное давление, чем погибшие. Значительного увеличения общей выживаемости пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой не было; однако выживаемость в группе, получавшей ГР, была выше, чем выживаемость в группе с LR по всей выборке пациентов с исходным баллом GCS 8 или менее.
Новые исследования			
Jones et al., 1994 ⁸	Проспективный анализ 124 пациентов ≥ 14 лет, поступивших в один центр с оценкой по шкале комы GCS ≤ 12 баллов или >12 баллов и оценкой по шкале тяжести травмы ≥ 16 баллов, имеющих клинические показания для мониторинга. Анализ подгруппы, выполненный для 71 пациента, у которых наблюдались 8 потенциальных вторичных нарушений (ВЧД, гипотензия, гипертензия, ЦПД, гипоксемия, пирексия, брадикардия), с целью определения прогностических факторов заболеваемости/смертности.	III	Смертность наилучшим образом может быть предсказана на основании длительности гипотензивных ($p = 0,0064$), гипоксемических ($p = 0,0244$) и гипертермических ($p = 0,0137$) поражений. Заболеваемость («благоприятный» в сравнении с «неблагоприятным» исходом) предсказывалась на основе гипотензивных нарушений ($p = 0,0118$) и реакции зрачков при госпитализации ($p = 0,0226$).
Manley et al., 2001 ¹⁰	Проспективная выборка 107 пациентов с GCS, 13 из которых поступили в один центр; прежде всего оценивалась зависимость уровня смертности от возникновения гипоксии и гипотензии при первичной реанимации. Выполнен анализ воздействия множественных случаев гипоксии или гипотензии.	III	Раннее развитие гипотензии, но не гипоксии в больнице связывается с повышенной смертностью. Смертность возрастает с 2,1 до 8,1 при повторяющихся приступах гипотензии.
Struchen et al., 2001 ¹⁹	Выборка из 184 пациентов с тяжелой ЧМТ, поступивших в в нейрохирургическое ОИТ одного травматологического центра I уровня, которым проводился постоянный мониторинг ВЧД, среднего артериального давления, церебрального перфузионного давления и насыщенности яремной вены (SjO ₂). Исход лечения оценивали прежде всего по шкале GOS (шкала оценки исхода Глазго) и по шкале DRS (шкала оценки утраты трудоспособности). Анализ предусматривал построение модели множественной регрессии, позволяющей оценить влияние физиологических переменных на исход болезни.	III	Поправка на возраст и выполненную в приемном покое оценку по шкале комы Глазго (GCS), а также показатели ВЧД > 25 мм рт. ст., среднего артериального давления < 80 мм рт. ст., церебрального перфузионного давления < 60 мм рт.ст. и SjO ₂ < 50 % были связаны с менее благоприятными исходами.

VIII. СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. American College of Surgeons. Advanced Trauma Life Support Instructor's Manual. Chicago, 1996.
2. Chesnut RM, Marshall LF, Klauber MR, et al. The role of secondary brain injury in determining outcome from severe head injury. *J Trauma* 1993;34:216–222.
3. Cooke RS, McNicholl BP, Byrnes DP. Early management of severe head injury in Northern Ireland. *Injury* 1995;26:395–397.
4. Fearnside MR, Cook RJ, McDougall P, et al. The Westmead Head Injury Project outcome in severe head injury. A comparative analysis of pre-hospital, clinical, and CT variables. *Br J Neurosurg* 1993;7:267–279.
5. Gentleman D. Causes and effects of systemic complications among severely head-injured patients transferred to a neurosurgical unit. *Int Surg* 1992;77:297–302.
6. Hill DA, Abraham KJ, West RH. Factors affecting outcome in the resuscitation of severely injured patients. *Aust NZ J Surg* 1993;63:604–609.
7. Jeffreys RV, Jones JJ. Avoidable factors contributing to the death of head injury patients in general hospitals in Mersey Region. *Lancet* 1981;2:459–461.
8. Jones PA, Andrews PJD, Midgely S, et al. Measuring the burden of secondary insults in head injured patients during intensive care. *J Neurosurg Anesthesiol* 1994;6:4–14.
9. Kohi YM, Mendelow AD, Teasdale GM, et al. Extracranial insults and outcome in patients with acute head injury—relationship to the Glasgow Coma Scale. *Injury* 1984;16:25–29.
10. Manley G, Knudson M, Morabito D, et al. Hypotension, hypoxia, and head injury: frequency, duration, and consequences. *Arch Surg* 2001;136:1118–1123.
11. Marmarou A, Anderson RL, Ward JD, et al. Impact of ICP instability and hypotension on outcome in patients with severe head trauma. *J Neurosurg* 1991;75:159–166.
12. Miller JD, Becker DP. Secondary insults to the injured brain. *J R Coll Surg (Edinb)* 1982;27:292–298.
13. Miller JD, Sweet RC, Narayan R, et al. Early insults to the injured brain. *JAMA* 1978;240:439–442.
14. Narayan R, Kishore P, Becker D, et al. Intracranial pressure: to monitor or not to monitor? A review of our experience with head injury. *J Neurosurg* 1982;56:650–659.
15. Pietropaoli JA, Rogers FB, Shackford SR, et al. The deleterious effects of intraoperative hypotension on outcome in patients with severe head injuries. *J Trauma* 1992;33:403–407.
16. Rose J, Valtonen S, Jennett B. Avoidable factors contributing to death after head injury. *Br Med J* 1977;2:615–618.
17. Seelig JM, Klauber MR, Toole BM, et al. Increased ICP and systemic hypotension during the first 72 hours following severe head injury. In: Miller JD, Teasdale GM, Rowan JO, et al. (eds): *Intracranial Pressure VI*. Springer-Verlag, Berlin, 1986:675–679.
18. Stochetti N, Furlan A, Volta F. Hypoxemia and arterial hypotension at the accident scene in head injury. *J Trauma* 1996;40:764–767.
19. Struchen MA, Hannay HJ, Contant CF, et al. The relation between acute physiological variables and outcome on the Glasgow Outcome Scale and Disability Rating Scale following severe traumatic brain injury. *J Neurotrauma* 2001;18:115–125.
20. Vassar MJ, Perry CA, Holcroft JW. Analysis of potential risks associated with 7.5% sodium chloride resuscitation of traumatic shock. *Arch Surg* 1990;125:1309–1315.
21. Vassar MJ, Perry CA, Gannaway WL, et al. 7.5% sodium chloride/dextran for resuscitation of trauma patients undergoing helicopter transport. *Arch Surg* 1991;126:1065–1072.
22. Vassar MJ, Fischer RP, O'Brien PE, et al. A multicenter trial for resuscitation of injured patients with 7.5% sodium chloride. The effect of added dextran 70. The Multicenter Group for the Study of Hypertonic Saline in Trauma Patients. *Arch Surg* 1993;128:1003–1011.

II. Гиперосмолярная терапия

I. РЕКОМЕНДАЦИИ

A. Уровень I

Для обоснования рекомендации уровня I по этому вопросу недостаточно данных.

B. Уровень II

Маннитол эффективен для сдерживания повышения внутричерепного давления (ВЧД) при дозировке от 0,25 г/кг до 1 г/кг веса тела. Следует избегать артериальной гипотензии (систолическое артериальное давление < 90 мм рт. ст).

C. Уровень III

Применять маннитол до мониторинга ВЧД следует только при лечении больных с признаками транстенториального выпячивания или при прогрессирующем развитии неврологических нарушений, не связанном с экстракраниальными причинами.

II. КРАТКИЙ ОБЗОР

Гиперосмолярными средствами, применяемыми в настоящее время в клиниках при черепно-мозговой травме (ЧМТ), являются маннитол и гипертонический раствор (ГР) (Таблица 1).

Маннитол

Маннитол широко применяется для снижения повышенного ВЧД при ЧМТ. Его применение считается полезным в двух случаях. Во-первых, однократное введение может оказать краткосрочное благоприятное воздействие, и тогда можно провести дальнейшие диагностические процедуры (например, КТ-сканирование) и вмешательства (например, удаление массивных интракраниальных очагов разрушения). Во-вторых, маннитол применялся также для длительной терапии при повышенном ВЧД. Однако данных недостаточно, чтобы рекомендовать повторные регулярные введения маннитола в течение нескольких дней. Хотя имеются некоторые данные об основных механизмах его воздействия, но исследований на человеке еще недостаточно, чтобы обосновать показания к различным режимам применения маннитола.

Гипертонический раствор

Существующие методы лечения ВЧД (маннитол, барбитураты) несут в себе риск дальнейшего снижения мозгового кровоснабжения вследствие снижения артериального давления и церебрального перфузионного давления (ЦПД) либо вследствие вазоконстрикции мозговых сосудов (гипервентиляция). Теоретически лечебное воздействие должно эффективно снижать ВЧД при сохранении или улучшении ЦПД.

Применение гипертонического раствора (ГР) для снижения ВЧД было изучено в исследованиях по «малообъемной реанимации».^{28,43,51,59} Гипертонические солевые растворы были протестированы на пациентах с политравмой и геморрагическим шоком. В подгруппе с ЧМТ определены наилучшие показатели выживаемости, а гемодинамические параметры эффективно восстанавливались.⁵⁹ Эти данные о том, что ГР может оказывать благоприятное воздействие на больных с ЧМТ при одновременном сохранении и даже улучшении гемодинамических параметров, способствовали дальнейшему развитию исследований по влиянию гипертонических растворов на повышенное внутричерепное давление у больных с ЧМТ^{15,18,36,40,41,46,51} с субарахноидальным кровоизлиянием,^{18,55,56} инсультом,⁵⁰ и другими патологиями.¹⁴

III. ПРОЦЕДУРА

В этой главе информация из предыдущего издания рекомендаций по использованию маннитола объединена с новой информацией по гипертоническим растворам. По настоящей проблеме в системе Medline был проведен поиск данных за период с 1966 года по апрель 2006 года (стратегию поиска см. в Приложении В), а его результаты были дополнены литературными источниками, рекомендованными экспертами или выявленными в списках литературы. Ни одно из 42 потенциально релевантных исследований не было добавлено в существующую таблицу по маннитолу (таблица доказательств I), а 2 из них были включены как доказательство эффективности использования гипертонического раствора (таблица доказательств II).

Исследование источников позволило выявить три публикации по маннитолу,^{8,9,10} не включенные в качестве доказательств вследствие сомнений в целостности данных по испытаниям.⁶¹

IV. НАУЧНОЕ ОБОСНОВАНИЕ

Маннитол

За последние три десятилетия маннитол заменил собой другие осмотические диуретики в лечении повышенного ВЧД.^{2,4,7,12,19,20,26,30} Его благоприятное влияние на ВЧД, церебральное перфузионное давление (ЦПД), мозговой кровоток и на мозговой метаболизм, а также кратковременное благоприятное влияние на неврологические исходы заболеваний широко признаны в результате многих исследований механизма воздействия, проведенных на человеке и животных.^{7,31,34,35,37} Но все еще существуют противоречия относительного точного определения механизмов его благоприятного воздействия, и возможно, что он оказывает два типа воздействия на мозг.³³

1. Одним из таких эффектов может быть немедленное увеличение плазмы в объеме, что снижает гематокрит, повышает способность эритроцитов к деформации и тем самым снижает вязкость крови, повышает объем мозгового кровотока и повышает количество доставляемого кислорода.^{2,6,21,31,35,34,35,44} Эти реологические эффекты и могут объяснить, почему маннитол снижает ВЧД уже через несколько минут после введения и почему его влияние на ВЧД наиболее выражено у больных с низким ЦПД (< 70).^{30,33,34,44}
2. Осмотический эффект маннитола проявляется через 15–30 минут после введения, пока устанавливаются градиенты между плазмой и клетками.² Его эффект сохраняется в течение различных периодов: от 90 минут до 6 часов или дольше, в зависимости от клинического состояния пациента.^{4,6,27,30,57} Артериальная гипотензия, сепсис, нефротоксичные лекарственные вещества или ранее выявленное заболевание почек переводят больных в категорию повышенного риска почечной недостаточности при гиперосмотическом лечении.^{4,13,26,31}

О рисках применения маннитола при его введении в комбинации с гипертоническим раствором или при его длительном использовании (> 24 часа) известно сравнительно немного. Последнее издание этого документа содержало рекомендации уровня III, в которых указывалось, что введение с перерывами может быть более эффективным, чем непрерывное вливание. Однако в результате недавно проведенного анализа был сделан вывод о том, что данных еще недостаточно, чтобы утверждать преимущество одной формы введения маннитола над другой.^{42,46,48}

Введение маннитола стало обычной практикой при лечении больных с ЧМТ, у которых подозревается или выявлено повышенное внутричерепное давление. В рандомизированном контролируемом исследовании (РКИ) проводилось сравнение воздействия маннитола и барбитуратов на высокое ВЧД после ЧМТ, показавшее преимущество маннитола над барбитуратами, поскольку его применение вы-

звало улучшение показателей и ЦПД, и ВЧД, и смертности.⁴⁹ Однако свидетельства в этом исследовании относятся к классу III.

Гипертонический раствор

Механизм воздействия. Основное воздействие на ВЧД, возможно, объясняется осмотической мобилизацией воды через интактный гематоэнцефалический барьер (BBB), что снижает объем воды в мозге.^{5,17,39,60} Хотя это и не может служить свидетельством, в исследовании на животных ГР уменьшал объем воды, в основном, в нетравматизированной ткани мозга вследствие осмотического эффекта после развития градиента через интактный гематоэнцефалический барьер.¹¹ Важную роль могут играть и воздействия на микроциркуляцию. ГР дегидратирует эндотелиальные клетки и эритроциты, что увеличивает диаметр сосудов и способность эритроцитов к деформации, а также ведет к увеличению объема плазмы при улучшении кровотока.^{22,25,29,39,49,52,53} ГР также понижает адгезию лейкоцитов в травмированном мозге.¹⁶

Потенциальные побочные эффекты. Обратный эффект при маннитоле отмечался в 3 % случаев введения физиологического раствора при нетравматическом отеке,⁴⁰ но не у больных с ЧМТ даже после многократного применения.^{16,18} Вливание гипертонического раствора влечет риск центрального мостового миелолиза, если оно производится больным с предшествующей хронической гипонатриемией.²⁴ Гипонатриемия должна быть исключена до введения ГР. У здоровых индивидуумов с нормонатриемией не отмечался центральный мостовой миелолиз при дозированной гипертонической солевой раствору, требуемой для снижения ВЧД. Дети обычно хорошо переносят длительную гипернатриемию и гиперосмолярность — при отсутствии других заболеваний, таких как гиповолемия, которая может приводить к острой почечной недостаточности.²³ Гипертонический солевой раствор несет в себе риск возникновения или аггравации легочного отека у больных с имеющимися сердечными или легочными проблемами.⁴⁰

Непрерывное вливание. Shackford et al. провели РКИ на 34 взрослых пациентах, имеющих 13 баллов и менее по шкале GCS3 после ЧМТ. Группа пациентов, для лечения которых применялся гипертонический солевой раствор, получала 1,6 % солевой раствор, титрованный для коррекции гемодинамической нестабильности при систолическом артериальном давлении в < 90 мм рт. ст. в догоспитальную и в больничную фазы в течение периода до 5 дней.⁵¹ Поддерживающей жидкостью у этих больных был нормальный физиологический раствор. Другой группе пациентов вводили лактированный рингеровский раствор для коррекции гемодинамической нестабильности и полуноормальный солевой раствор в качестве поддерживающей жидкости. Группы не совсем соответствовали друг другу, и в группе с исходным ГР были более высокие показатели ВЧД и более низкие баллы по шкале GCS. За исключением этих различий,

II. ГИПЕРОСМОЛЯРНАЯ ТЕРАПИЯ

развитие ВЧД в обеих группах было сходным. Исход при выписке в обеих группах также был практически одинаковым. Натрий сыворотки и осмолярность были выше в группе, получающей ГР. Учитывая различие между исследованными группами в плане исходных показателей ВЧД и баллов GCS, результаты данного исследования не позволяют сделать безоговорочные выводы. Кроме того, концентрация протестированного ГР (1,6 %) была низкой по сравнению с другими исследованиями.

В ретроспективном исследовании Qureshi et al. отметили эффекты длительного вливания 3 % физиологического раствора/ацетата у 36 больных с тяжелой ЧМТ по сравнению с длительным вливанием нормального солевого раствора у 46 контрольных пациентов.⁴¹ Частота случаев массивного поражения мозга и проникающей ЧМТ была выше в группе, получавшей ГР, а мониторинг ВЧД проводился не для всех пациентов. Учитывая недостаточное соответствие пациентов в группах, данное исследование не помогает выявить эффект продолжительного вливания ГР после ЧМТ.

Большее количество исследований с продолжительным вливанием ГР было проведено на детях с тяжелой ЧМТ.¹ Три исследования класса III выявили благоприятное воздействие продолжительного вливания ГР на ВЧД у пациентов-детей с ЧМТ.^{23,38,54} Эффективные дозировки варьировались от 0,1 до 1,0 мл/кг веса тела в час при введении по скользящей шкале. Выбор маннитола или гипертонического солевого раствора оставался за лечащим врачом.

Педиатрические рекомендации¹ в настоящее время предписывают продолжительные вливания 3 % солевого раствора для коррекции повышенного ВЧД в качестве мер уровня III.

Одномоментное введение для лечения внутричерепной гипертензии. Опубликованы данные по четырём сериям случаев, содержащие оценку одномоментного введения солевого раствора с концентрацией 7,2 % и 10 % пациентам после ЧМТ.^{16,18,36,45} Во всех исследованиях у 32 пациентов достоверно наблюдалось снижение ВЧД после одномоментного введения ГР. ГР эффективно снижал ВЧД у пациентов, невосприимчивых к маннитолу.^{16,18,45} Повторные введения ГР тем же самым пациентам всегда сопровождалось снижением ВЧД, и при этом никогда не отмечался обратный феномен.^{16,18} В пилотном РКИ одномоментное введение ГР сравнивалось с введением маннитола у девяти пациентов, и было обнаружено, что действие ГР эквивалентно действию маннитола или даже лучше его для снижения ВЧД.³ Все вместе эти работы дают основание предполагать что ГР при одномоментном вливании может быть эффективным помощником или альтернативой маннитолу при лечении внутричерепной гипертензии. Однако структура этой серии случаев болезни и малая выборка для испытаний не позволяют вывести такое заключение.

Таблица 1. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ОБЫЧНО ИСПОЛЗУЕМЫХ ТЕРМИНОВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ВНУТРИЧЕРЕПНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ ГИПЕРОСМОТИЧЕСКИМИ РАСТВОРАМИ

Осмолярность	Осмотическая концентрация раствора, выраженная количеством осмолей растворенного вещества в литре раствора
Осмоляльность	Осмотическая концентрация раствора, выраженная количеством осмолей растворенного вещества в килограмме раствора Осмоляльность (мОсм/кг) = ([Na] X 2) + (глюкоза/18) + (BUN/2,3) (Na ⁺ в ммоль/л глюкозы и BUN в мг/дл)
Осмотическое давление	Давление, оказываемое раствором и требуемое для предотвращения осмоса в этот раствор, когда он отделен от чистого растворителя полупроницаемой мембраной. Осмотическое давление (мм рт. ст.) = 19,3 X осмоляльность (мОсм/кг)
Онкотическое давление	Небольшая доля общего осмотического давления, вызываемая наличием крупных белковых молекул
Гиперосмолярность	Увеличение осмолярности раствора выше нормальной концентрации в плазме
Гипертоничность	Способность гиперосмолярного раствора перераспределять жидкость из внутриклеточного во внеклеточное пространство Например, мочевины может быть гиперосмотической, но, поскольку она быстро уравнивается мембраной, она не гипертонична (см. таблицу 2: низкий коэффициент отражения BBB для мочевины)

V. РЕЗЮМЕ

Маннитол эффективен для снижения ВЧД при лечении пациентов с травматической внутричерепной гипертензией. Имеющиеся свидетельства недостаточно основательны, чтобы на их основании можно было выработать рекомендации по использованию, концентрации и методу введения гипертонического солевого раствора при лечении травматической внутричерепной гипертензии.

VI. КЛЮЧЕВЫЕ ВОПРОСЫ ДЛЯ ДАЛЬНЕЙШИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

- Необходимо провести РКИ для определения преимущества использования гипертонического раствора по сравнению с маннитолом.
- Необходимы исследования для определения оптимального способа введения и концентрации гипертонического раствора.
- Однократное применение высокой дозы маннитола требует проверки, предпочтительно в многоцентровых испытаниях, равно как и его применение у всех пострадавших от тяжелой ЧМТ.
- Необходимы исследования для определения эффективности длительной гипертонической терапии при повышенном ВЧД, особенно для оценки влияния такой терапии на исход заболевания.

VII. ТАБЛИЦЫ ДОКАЗАТЕЛЬСТВ

Таблица доказательств I. Маннитол

<i>Литература</i>	<i>Описание</i>	<i>Класс данных</i>	<i>Заключение</i>
Becker and Vries, 1972 ⁴	Смягчение повышенного ВЧД хроническим введением осмотических средств. Ретроспективный анализ за определенный период в отделении интенсивной терапии (ОИТ); пациенты четко не идентифицированы.	III	Продолжительное вливание маннитола не дает преимуществ перед однократным введением. Маннитол часто вызывает почечную недостаточность, если осмолярность сыворотки превышает 320 мОсм.
Eisenberg et al., 1988 ¹²	Барбитураты в высокой дозировке снижают повышенное ВЧД у пациентов с тяжелой ЧМТ. Исследовался эффект применения барбитуратов при лечении пациентов, у которых ВЧД не корректировалось обычными мерами (n = 73) рандомизированных пациентов).	II	Маннитол, гипервентиляция и дренаж спинномозговой жидкости оказались эффективными для снижения ВЧД у 78 % пациентов.
James et al., 1980 ¹⁹	Метод коррекции ВЧД гипертоническим маннитолом. Ретроспективное исследование, основанное на используемых в ОИТ мероприятиях.	III	Эффект уменьшается после многократных доз, особенно превышающих 3–4 дозы/24 часа. Гипервентиляция вначале позволяет избежать риска «пика» ВЧД в первые минуты.
Marshall et al., 1978 ²⁷	Требования к дозировке маннитола для лечения пациентов с ЧМТ. Ретроспективное исследование.	III	<ol style="list-style-type: none"> 1. Осмотический градиент в 10 мОсм или более эффективен для снижения ВЧД. 2. Быстрое в/в вливание 0,5–1 г/кг является наилучшим, действие начинает проявляться через 2 минуты и продолжается 6–8 часов или дольше. 3. Эффект снижается после многократных доз—особенно после > 3–4 доз/24 часа. 4. Гипервентиляция вначале позволяет избежать риска «пика» ВЧД в первые минуты.

(продолжение на след. странице)

II. ГИПЕРОСМОЛЯРНАЯ ТЕРАПИЯ

Таблица доказательств I. Маннитол (продолжение)

Литература	Описание	Класс данных	Заключение
Mendelow et al., 1985 ³¹	Влияние маннитола на мозговое кровообращение и церебральное перфузионное давление при ЧМТ у человека. Ретроспективный анализ.	III	При введении маннитола постоянно улучшалось среднее артериальное давление, ЦПД и мозговой кровоток и снижалось ВЧД к 10–20 минуте после вливания; этот эффект был более значительным при диффузном поражении и в здоровом полушарии. Увеличение объема мозгового кровотока было больше при ЦПД равном 50 мм рт. ст. (реологический эффект важен).
Miller et al., 1975 ³²	Влияние терапии маннитолом и стероидами на соотношение внутричерепного объема и давления. Наблюдения в ОИТ за пациентами с ЧМТ с использованием, например, индекса «давление/объем» в качестве критерия.	III	Пластичность мозга и реакция ОБЪЕМ/ДАВЛЕНИЕ быстро улучшаются после вливания маннитола; возможно, это реологический эффект.
Muizelaar et al., 1984 ³³	Влияние маннитола на ВЧД и мозговой кровоток и связь с авторегуляцией давления у пациентов с тяжелой ЧМТ.	III	Эффективность воздействия маннитола на ВЧД наиболее высокая при интактной авторегуляции; это предполагает, что реологический эффект важнее осмотического.
Schwartz et al., 1984 ⁴⁹	Рандомизированное исследование, в котором выполнялось сравнение воздействия маннитола и барбитуратов при коррекции ВЧД. Перевод пациентов из одной группы в другую допускался. Последовательный анализ, $n = 59$.	III	Эффект применения пентобарбитала ненамного превышал эффект маннитола. В группе, получавшей маннитол, летальный исход был реже: 41 % против 77 %. ЦПД намного лучше при применении маннитола, чем барбитуратов (75 против 45 мм рт. ст.)

Таблица доказательств II. Гипертонический раствор

Литература	Описание	Класс данных	Заключение
Qureshi et al., 1999 ⁴¹	Ретроспективный анализ, в котором выполнялось сравнение продолжительного введения 3 % раствора хлорида натрия/ацетата при 75–50 мл/час ($n = 30$) или 2 % раствора ($n = 6$) с поддержанием NS у 82 пациентов с ЧМТ и оценкой по шкале GCS ≤ 8 .	III	Более глубокая ЧМТ и значительные поражения мозга в группе, получавшей ГР. В группе, получавшей ГР, отмечена более высокая внутрибольничная смертность. Пациенты, которым вводился ГР, скорее всего, получали лечение барбитуратами.
Shackford et al., 1998 ⁵¹	Рандомизированное контролируемое исследование, в котором сравнивается применение 1,6 % солевого раствора с лактированным раствором Рингера при гемодинамической нестабильности в догоспитальной и в больничной фазе у 34 пациентов с ЧМТ и оценкой по шкале GCS ≤ 13 .	III	Исходное ВЧД выше, а оценка по шкале GCS ниже в группе, получавшей ГР. Несмотря на это, ГР эффективно снижал ВЧД; развитие ВЧД в группах было сходным. Кумулятивный баланс жидкостей больше в группе, получавшей лактированный рингеровский раствор. Суточные показатели содержания натрия в сыворотке, осмолярности и ВЧД больше в группе, получавшей ГР. Показатели по шкале GOS были практически одинаковыми во всех группах.

VIII. СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Adelson PD, Bratton SL, Carney NA, et al. Guidelines for the acute medical management of severe traumatic brain injury in infants, children, and adolescents. *Pediatr. Crit. Care Med.* 2003;4.
2. Barry KG, Berman AR. Mannitol infusion. Part III. The acute effect of the intravenous infusion of mannitol on blood and plasma volume. *N. Engl. J. Med.* 1961;264:1085–1088.
3. Battison C, Andrews PJ, Graham C, et al. Randomized, controlled trial of the effect of a 20% mannitol solution and a 7.5% saline/6% dextran solution on increased intracranial pressure after brain injury. *Crit. Care Med.* 2005;33:196–202.
4. Becker DP, Vries JK. The alleviation of increased intracranial pressure by the chronic administration of osmotic agents. In: *Intracranial Pressure* M. Brock and H Dietz (eds), Springer: Berlin) 1972:309–315.
5. Berger S, Schurer L, Hartl R, et al. Reduction of post-traumatic intracranial hypertension by hypertonic/hyperoncotic saline/dextran and hypertonic mannitol. *Neurosurgery* 1999;37:98–107.
6. Brown FD, Johns L, Jafar JJ, et al. Detailed monitoring of the effects of mannitol following experimental head injury. *J Neurosurg* 1979;50:423–432.
7. Bullock R, Teasdale GM. Head injuries. In: *ABC of Major Trauma*. Skinner, O'Driscoll, and Erlam (eds), BMJ Medical Publisher: London, 1991.
8. Cruz J, Minoja G, Okuchi K. Improving clinical outcomes from acute subdural hematomas with the emergency preoperative administration of high doses of mannitol: a randomized trial. *Neurosurgery* 2001;49:864–871.
9. Cruz J, Minoja G, Okuchi K. Major clinical and physiological benefits of early high doses of mannitol for intraparenchymal temporal lobe hemorrhages with abnormal pupillary widening: a randomized trial. *Neurosurgery* 2002;51:628–637.
10. Cruz J, Minoja G, Okuchi K, et al. Successful use of new high-dose mannitol treatment in patients with Glasgow Coma Scale scores of 3 and bilateral abnormal pupillary widening: a randomized trial. *J. Neurosurg.* 2004;100:376–383.
11. Cserr HF, De Pasquale M, Patlak CS. Regulation of brain water and electrolytes during acute hyperosmolality in rats. *Am. J. Physiol.* 1987;253:F522–529.
12. Eisenberg HM, Frankowski RF, Contant C, Marshall LM, Walker MD, and the Comprehensive Central Nervous System Trauma Centers. High-dose barbiturate control of elevated intracranial pressure in patients with severe head injury. *J. Neurosurg.* 1988;69:15–23.
13. Feig PU, McCurdy DK. The hypertonic state. *N. Engl. J. Med.* 1977;297:1449.
14. Gemma M, Cozzi S, Tommasino C, et al. 7.5% hypertonic saline versus 20% mannitol during elective supratentorial procedures. *J. Neurosurg. Anesthesiol.* 1997;9:329–334.
15. Hartl R, Ghajar J, Hochleuthner H, et al. Hypertonic/hyperoncotic saline reliably reduces ICP in severely head-injured patients with intracranial hypertension. *Acta Neurochir (Wien)* 1977;70:126–129.
16. Härtl R, Medary M, Ruge M, et al. Hypertonic/hyperoncotic saline attenuates microcirculatory disturbances after traumatic brain injury. *J. Trauma* 1977;42:S41–S47.
17. Härtl R, Schürer L, Goetz C, et al. The effect of hypertonic fluid resuscitation on brain edema in rabbits subjected to brain injury and hemorrhagic shock. *Shock* 1995;3:274–279.
18. Horn P, Munch E, Vajkoczy P, et al. Hypertonic saline solution for control of elevated intracranial pressure in patients with exhausted response to mannitol and barbiturates. *Neurol. Res.* 1999;21:758–764.
19. James HE. Methodology for the control of intracranial pressure with hypertonic mannitol. *Acta Neurochir.* 1980;51:161–172.
20. Jennett B, Teasdale GM. *Management of Head Injuries*. FA Davis: Philadelphia, 1982.
21. Kassel NF, Baumann KW, Hitchon PW, et al. The effect of high dose mannitol on cerebral blood flow in dogs with normal intracranial pressure. *Stroke* 1982;13:59–61.
22. Kempinski O, Obert C, Mainka T, et al. Small volume resuscitation as treatment of cerebral blood flow disturbances and increased ICP in trauma and ischemia. *Acta Neurochir. Suppl.* 1996;66:114–117.
23. Khanna S, Davis D, Peterson B, et al. Use of hypertonic saline in the treatment of severe refractory posttraumatic intracranial hypertension in pediatric traumatic brain injury. *Crit. Care Med.* 2000;28:1144–1151.
24. Kleinschmidt-DeMasters BK, Norenberg MD. Rapid correction of hyponatremia causes demyelination: relation to central pontine myelinolysis. *Science* 1981;211:1068–1070.
25. Kreimeier U, Bruckner UB, Messmer K. Improvement of nutritional blood flow using hypertonic-hyperoncotic solutions for primary treatment of hemorrhagic hypotension. *Eur. Surg. Res.* 1988;20:277–279.
26. Loughhead MG. Brain resuscitation and protection. *Med. J. Aust.* 1988;148:458–466.
27. Marshall LF, Smith RW, Rauscher LA. Mannitol dose requirements in brain injured patients. *J. Neurosurg.* 1978;48:169–172.
28. Mattox KL, Maningas PA, Moore EE, et al. Prehospital hypertonic saline/dextran infusion for post-traumatic hypotension. The U.S.A. Multicenter Trial. *Ann. Surg.* 1991;213:482–491.
29. Mazzoni MC, Borgstrom P, Intaglietta M, et al. Capillary narrowing in hemorrhagic shock is rectified by hyperosmotic saline-dextran reinfusion. *Circ. Shock* 1990;31:407–418.
30. McGraw CP, Howard G. The effect of mannitol on increased intracranial pressure. *Neurosurgery* 1983;13:269–271.
31. Mendelow AD, Teasdale GM, Russell T, et al. Effect of mannitol on cerebral blood flow and cerebral perfusion pressure in human head injury. *J. Neurosurg.* 1985;63:43–48.

II. ГИПЕРОСМОЛЯРНАЯ ТЕРАПИЯ

32. Miller JD, Leach PJ. Assessing the effects of mannitol and steroid therapy on intracranial volume/pressure relationships. *J. Neurosurg.* 1975;42:274–281.
33. Muizelaar JP, Lutz HA, Becker DP. Effect of mannitol on ICP and CBF and correlation with pressure autoregulation in severely head injured patients. *J. Neurosurg.* 1984;61:700–706.
34. Muizelaar JP, Vanderpoel HG, Li Z, et al. Pial arteriolar diameter and CO₂ reactivity during prolonged hyperventilation in the rabbit. *J. Neurosurg.* 1988;69:923–927.
35. Muizelaar JP, Wei EP, Kontos HA, et al. Mannitol causes compensatory cerebral vasoconstriction and vasodilatation to blood viscosity changes. *J. Neurosurg.* 1983;59:822–828.
36. Munar F, Ferrer AM, de Nadal M, et al. Cerebral hemodynamic effects of 7.2% hypertonic saline in patients with head injury and raised intracranial pressure. *J. Neurotrauma* 2000;17:41–51.
37. Nath F, Galbraith S. The effect of mannitol on cerebral white matter water content. *J. Neurosurg.* 1986;65:41–43.
38. Peterson B, Khanna S, Fisher B, et al. Prolonged hypernatremia controls elevated intracranial pressure in head-injured pediatric patients. *Crit. Care Med.* 2000;28:1136–1143.
39. Prough DS, Whitley JM, Taylor CL, et al. Regional cerebral blood flow following resuscitation from hemorrhagic shock with hypertonic saline. Influence of a subdural mass. *Anesthesiology* 1991;75:319–327.
40. Qureshi AI, Suarez JI, Bhardwaj A, et al. Use of hypertonic (3%) saline/acetate infusion in the treatment of cerebral edema: effect on intracranial pressure and lateral displacement of the brain. *Crit. Care Med.* 1998;26:440–446.
41. Qureshi AI, Suarez JI, Castro A, et al. Use of hypertonic saline/acetate infusion in treatment of cerebral edema in patients with head trauma: experience at a single center. *J. Trauma* 1999;47:659–665.
42. Roberts I, Schierhout G, Wakai A. Mannitol for acute traumatic brain injury. *Cochrane Syst. Rev.* 2003;2:CD001049.
43. Rocha e Silva M, Velasco IT, Nogueira da Silva RI, et al. Hyperosmotic sodium salts reverse severe hemorrhagic shock: other solutes do not. *Am. J. Physiol.* 1987;253:H751–H762.
44. Rosner MJ, Coley I. Cerebral perfusion pressure: a hemodynamic mechanism of mannitol and the pre-mannitol hemogram. *Neurosurgery* 1987;21:147–156.
45. Schatzmann C, Heissler HE, Konig K, Klinge-Xhemajli P, et al. Treatment of elevated intracranial pressure by infusions of 10% saline in severely head injured patients. *Acta Neurochir (Wien)* 1998;71:31–33.
46. Schierhout G, Roberts I. Mannitol for acute traumatic brain injury. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2000;2:CD001208.
47. Schmoker JD, Zhuang J, Shackford SR. Hypertonic fluid resuscitation improves cerebral oxygen delivery and reduces intracranial pressure after hemorrhagic shock. *J. Trauma* 1991;31:1607–1613.
48. Schrot RJ, Muizelaar JP. Mannitol in acute traumatic brain injury. *Lancet* 2002;359:1633–1634.
49. Schwartz ML, Tator CH, Rowed DW, University of Toronto Head Injury Treatment Study. A prospective randomized comparison of pentobarbital and mannitol. *Can. J. Neurol. Sci.* 1984;11:434–440.
50. Schwarz S, Schwab S, Bertram M, et al. Effects of hypertonic saline hydroxyethyl starch solution and mannitol in patients with increased intracranial pressure after stroke. *Stroke* 1998;29:1550–1555.
51. Shackford SR, Bourguignon PR, Wald SL, et al. Hypertonic saline resuscitation of patients with head injury: a prospective, randomized clinical trial. *J. Trauma* 1998;44:50–58.
52. Shackford SR, Schmoker JD, Zhuang J. The effect of hypertonic resuscitation on pial arteriolar tone after brain injury and shock. *J. Trauma* 1994;37:899–908.
53. Shackford SR, Zhuang J, Schmoker J. Intravenous fluid tonicity: effect on intracranial pressure, cerebral blood flow, and cerebral oxygen delivery in focal brain injury. *J. Neurosurg* 1992;76:91–98.
54. Simma B, Burger R, Falk M, et al. A prospective, randomized, and controlled study of fluid management in children with severe head injury: lactated Ringer's solution versus hypertonic saline. *Crit. Care Med.* 1998;26:1265–1270.
55. Suarez JI, Qureshi AI, Bhardwaj A, et al. Treatment of refractory intracranial hypertension with 23.4% saline. *Crit. Care Med.* 1998;26:1118–1122.
56. Suarez JI, Qureshi AI, Parekh PD, et al. Administration of hypertonic (3%) sodium chloride/acetate in hyponatremic patients with symptomatic vasospasm following subarachnoid hemorrhage. *J. Neurosurg. Anesthesiol.* 1999;11:178–184.
57. Takagi H, Saito T, Kitahara T, et al. The mechanism of the ICP reducing effect of mannitol. In: *Intracranial Pressure* V. S. Ishii, H. Nagai, and N. Brock (eds), Springer: Berlin, 1983:729–733.
58. Vassar MJ, Perry CA, Gannaway WL, et al. 7.5% sodium chloride/dextran for resuscitation of trauma patients undergoing helicopter transport. *Arch. Surg.* 1991;126:1065–1072.
59. Wade CE, Grady JJ, Kramer GC, et al. Individual patient cohort analysis of the efficacy of hypertonic saline/dextran in patients with traumatic brain injury and hypotension. *J. Trauma* 1997;42:S61–S65.
60. Zornow MH. Hypertonic saline as a safe and efficacious treatment of intracranial hypertension. *J. Neurosurg. Anesthesiol.* 1996;8:175–177.
61. Roberts I, Smith R, Evans S. Doubts over head injury studies. *BMJ* 2007;334:392–394.

III Профилактическая гипотермия

I. РЕКОМЕНДАЦИИ

A. Уровень I

Для обоснования рекомендации уровня I по этому вопросу недостаточно данных.

B. Уровень II

Для обоснования рекомендации уровня II по этому вопросу недостаточно данных.

C. Уровень III

Обобщенные данные показывают, что профилактическая гипотермия незначительно связана со сниженной смертностью по сравнению с нормотермическим контролем. Однако предварительные результаты дают основание предполагать, что наблюдается большее снижение риска смертности, когда целевая температура поддерживается более 48 часов.

Профилактическая гипотермия связана со значительно более высокими баллами по шкале оценки исхода Глазго по сравнению с баллами при нормотермическом контроле.

Комментарий к классификации уровня доказательств для метаанализа

Как показано в разделе «Методы» данного документа, для определения уровня рекомендаций после метаанализа рассматриваются три критерия: (1) все ли включенные исследования имеют один и тот же класс качества; (2) результаты исследований получены по одному или по разным направлениям и (3) каковы результаты вспомогательного анализа потенциально мешающих факторов? В этом метаанализе, несмотря на то, что все включенные в него работы принадлежали к классу II, результаты вспомогательного анализа порождают достаточно серьезную обеспокоенность относительно неизвестных факторов влияния, что заставило присвоить рекомендациям уровень III.

II. КРАТКИЙ ОБЗОР

Хотя гипотермия часто вызывается профилактически при поступлении в больницу и используется при повышении ВЧД в ОИТ многих травматологических центров, научная литература не дает оснований для настоящей поддержки ее позитивного воздействия на смертность и заболеваемость. Опубликованы результаты четырех метаанализов гипотермии у больных с ЧМТ.^{2,7,8,12} После всех анализов был сделан вывод, что свидетельств для поддержки рутинного применения гипотермии недостаточно, и рекомендовано провести больше исследований для определения тех

факторов, которые могли бы объяснить вариабельность результатов. Таким образом, в рамках данной проблемы был проведен метаанализ наведенной профилактической гипотермии, который включал в себя исследования, опубликованные после последнего метаанализа, используя специфические критерии включения, предназначенные для минимизации гетерогенности. Анализируются только исследования, которым был присвоен класс доказательности II или более высокий. Исключена была также литература о наведенной гипотермии для коррекции ВЧД, поскольку критерии включения были несостоятельны, равно как и оценка исходов по этим работам.

Критерии отбора исследований

Использовались следующие критерии отбора исследований.

- Пациенты с ЧМТ в возрасте ≥ 14 лет (исследования, в которых участвовали пациенты моложе 14 лет включались, только если по меньшей мере 80 % пациентов имели возраст ≥ 14 лет)
- Лечение гипотермией в качестве профилактики, независимо от внутричерепного давления (ВЧД) (работы, в которых гипотермия применялась для лечения некорректируемого ВЧД, а также те, в которых участвовали только пациенты с корректируемым ВЧД (например, < 20 мм рт. ст.), исключались)
- Оцениваемый уровень смертности от любых причин

Исход заболевания

В первую очередь оценивалась смертность от любых причин в конце периода наблюдения пациента после выписки из стационара. Далее для оценки исхода использовался благоприятный неврологический статус, определяемый как доля пациентов, получивших по шкале исходов заболевания Глазго (GOS) 4 балла или 5 баллов (благоприятный исход) в конце периода изучения отдаленных результатов.

Статистические методы

Для расчета общего относительного риска (RR) и доверительных интервалов (CI) в 95 % для смертности от любых причин и благоприятного неврологического исхода с применением модели со случайными уровнями факторов использовались только данные исследований со средним (уровень II) или высоким (уровень I) качеством. Анализы проводились с применением программного обеспечения RevMan версии 4.2 (Обновленное программное обеспечение). Статистическая гетерогенность рассчитывалась с применением теста хи-квадрат.

Априорно определялись конкретные аспекты лечения гипотермией и проводился анализ на чувствительность, чтобы исследовать их взаимосвязь с уров-

III. ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ ГИПОТЕРМИЯ

нем смертности по любым причинам. К таким аспектам относятся следующие:

- целевая температура охлаждения (32–33 °C или > 33 °C);
- длительность охлаждения (< 48 ч, 48 ч или > 48 ч);
- скорость согревания (1 °C в час, 1 °C в день или медленнее).

Был проведен анализ *Post hoc* для определения взаимосвязи методики испытания (сравнение одного центра и нескольких центров) и смертности.

III. ПРОЦЕДУРА

Списки литературы из четырех предыдущих систематических обзоров, имеющих высокое качество,^{2,7,8,12} обеспечили основу определения всех пригодных рандомизированных испытаний с контролем за период с 1966 по сентябрь 2002 года. Использовались электронные базы данных MEDLINE (OVID), EMBASE, Cochrane Library, Current Contents, EMBASE, CENTRAL, Science Citation Dissertation Abstract, центра рефератов AANS/CNS, а также Specialist Trials Register for the Injuries Group. Поиск выполнялся по различным комбинациям тер-

минов MeSH (Медицинские предметные заголовки) и слов по тематике гипотермии, травмы мозга, черепно-мозговой травмы и нейрохирургии. Дополнительный поиск литературы был проведен в системе MEDLINE (за период с 2002 года по апрель 2006 года) с применением стратегии поиска по данной проблеме (см. Приложение В).

Из 13 из 29 потенциально релевантных испытаний соответствовали критериям включения в данный отчет.^{1,3–6,9–11,13–17} Из них шести испытаниям был присвоен уровень II (среднее качество),^{1,3,5,10,11,13} и семи – уровень III (низкое качество).^{4,6,9,14–17} В метаанализ включались только испытания со средним уровнем качества (таблица доказательств I).

IV. НАУЧНОЕ ОБОСНОВАНИЕ

Первичный анализ

В общих чертах риск смертности от любых причин для пациентов, прошедших курс лечения гипотермией, несущественно отличался от такового, наблюдавшегося в контрольных группах (RR 0,76; 95 % CI 0,50, 1,05; $p = 0,18$) (Рис. 1). Однако гипотермия ассоциировалась с 46 % повышением шансов благоприятного исхода, определяемого как 4 или 5 баллов по шкале GOS (RR 1,46; 95 % CI 1,12, 1,92; $p = 0,006$) (Рис. 2).

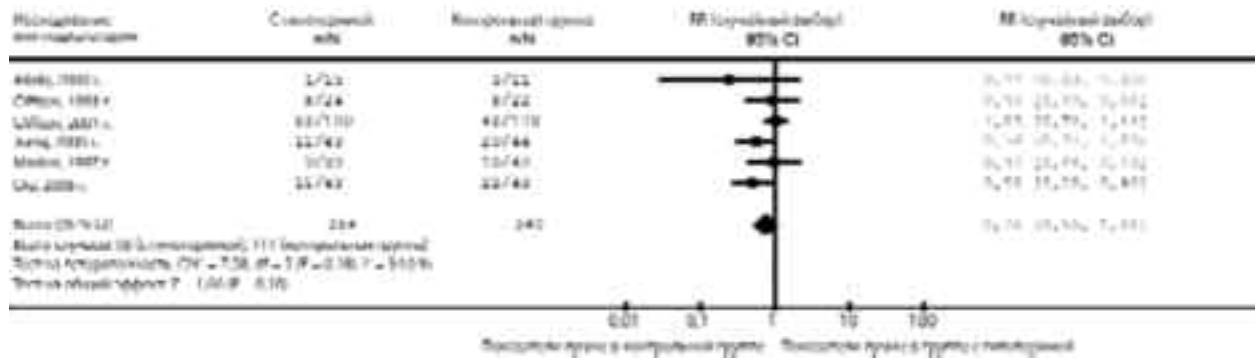


Рис. 1. Смертность от любых причин.

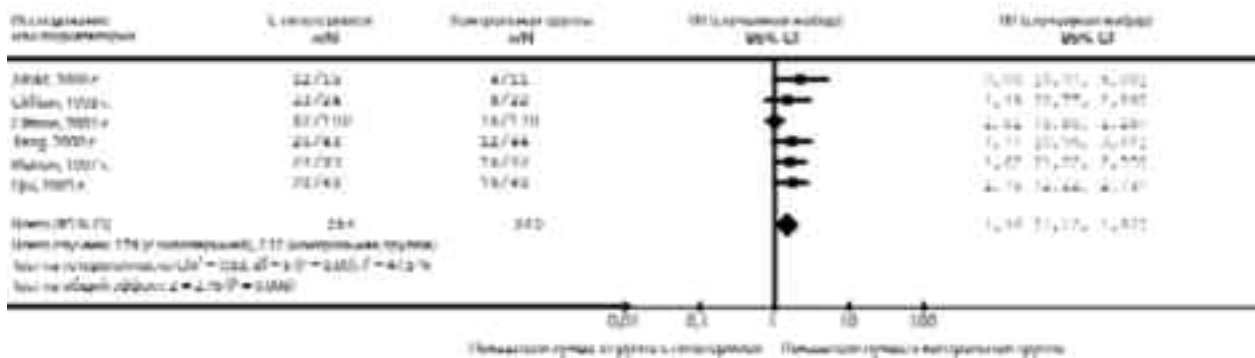


Рис. 2. Благоприятные неврологические исходы (4 или 5 баллов по шкале GOS).

III. ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ ГИПОТЕРМИЯ

Анализ по подгруппам

Интерпретация результатов анализов по подгруппам на основании лечебных протоколов применения гипотермии ограничена вследствие малых размеров выборок.

Смертность. Длительность охлаждения была единственным указанным априори аспектом лечения гипотермией, который, возможно, и был связан со снижением количества летальных исходов. Предварительные результаты дают основание предполагать наличие значительно меньшего риска летального исхода при продолжительности гипотермии более 48 часов (RR 0,51; 95 % CI 0,34, 0,78). Целевая температура охлаждения и скорость согревания не влияли на смертность.

Анализ *post hoc* выявил зависимость смертности от методики исследования. Одно из шести испытаний – самое обширное ($n = 392$) – проводилось в нескольких центрах. При выделении из результатов анализа гипотермия ассоциировалась со значительным снижением смертности (RR 0,64; 95 % CI 0,46, 0,89).

GOS. Целевая температура была единственным аспектом протоколов лечения гипотермией, который, возможно, был связан с более благоприятным исходом болезни. Наблюдалась значительно боль-

шая вероятность благоприятного исхода при диапазоне целевых температур 32–33 °C (RR 1,67; CI 1,18, 2,35) и 33–35 °C (RR 1,75; CI 1,12, 2,73). Результаты анализа по подгруппам не выявили явной взаимосвязи между длительностью охлаждения или скоростью согревания и благоприятным исходом заболевания.

Как и при смертности, анализ *post hoc* методики испытаний выявил более высокий шанс благоприятного исхода в исследованиях, проведенных в одном центре (RR 1,70; CI 1,33, 2,17)

Влияние потенциально мешающих факторов или модификация эффекта в протоколе поддержания температуры

Задачей интерпретации исходов в одном РКИ³ и недавнего систематического обзора⁸ являлось определение связи исходной температуры пациента при поступлении в больницу с распределением по группам лечения. Как показано в таблице 1, при рандомизации имеется четыре потенциальных категории пациентов: (а) пациент с гипотермией, рандомизированный в группу гипотермии; (b) пациент с гипотермией, рандомизированный в группу нормотермии; (с) пациент с нормотермией, рандомизированный в группу гипотермии, и (d) пациент с нормотермией, рандомизированный в группу нормотермии.

Таблица 1. Четыре потенциальные категории пациентов с ЧМТ, рандомизированных в группы гипотермии или нормотермии

		Гипотермия	Нормотермия
Состояние при поступлении	С гипотермией	a	b
	С нормотермией	c	d

Существует вероятность влияния мешающих факторов либо модификации (взаимодействия) отогревания гипотермических пациентов, рандомизированных в нормотермическую группу, или вероятность того, что пациенты в нормотермической группе стали гипотермичными за период наблюдения. Clifton et al.³ частично ответили на этот вопрос, проведя вспомогательный анализ 102 пациентов, которые были гипотермичными при поступлении, и обнаружив незначительную тенденцию к неблагоприятному исходу в контрольной группе (таблица 1, категория b) по сравнению с группой, прошедшей курс лечения (категория a). Данные в этих работах, включенные в этот метаанализ, оказались недостаточными, чтобы ответить на этот вопрос. Таким образом, все результаты в отчетах должны рассматриваться в свете возможности того, что исходная температура либо является отягощающим фактором, либо влияет на исход. Более того, существует возможность того, что пациенты, гипотермичные при поступлении, имеют пониженную температуру мозга и могут давать псевдоснижение по шкале GCS независимо от уровня ЧМТ.

V. РЕЗЮМЕ

Свидетельства из шести РКИ со средним качеством не продемонстрировали отчетливо, что гипотермия была связана с неперенным и статистически достоверным снижением смертности от любых причин. Однако неврологический исход лечения пациентов с использованием гипотермии чаще являлся благоприятным, определяемым как 4 или 5 баллов по шкале GOS. Предварительные результаты позволяют предполагать, что гипотермия может давать больше шансов на снижение смертности, если охлаждение продолжается более 48 часов. Интерпретация результатов анализов по этой и другим подгруппам на основании лечебных протоколов применения гипотермии ограничена вследствие малых размеров выборок. Потенциально мешающие факторы и факторы модификаций эффектов, не учтенные в испытаниях, включенных в данный анализ, такие как температура пациентов при поступлении, позволяют отнести эти рекомендации лишь к уровню III.

III. ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ ГИПОТЕРМИЯ

VI. КЛЮЧЕВЫЕ ВОПРОСЫ ДЛЯ ДАЛЬНЕЙШИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Несмотря на то, что проведено 13 РКИ по гипотермии, соответствующих критериям включения, только шесть из них были включены в метаанализ вследствие серьезных проблем с качеством остальных семи. К недостаткам, которых следует избегать в целях улучшения последующих исследований, относятся следующие:

- неадекватная или плохо определенная рандомизация или сокрытие распределения;

- невозможность исключить мешающие лечению эффекты вследствие различий исходных прогностических факторов (или их неадекватного описания);
- отсутствие слепого подхода при оценке исходов;
- неадекватный учет недостаточных данных об исходах.

Усовершенствования должны также включать использование помощи со стороны независимых комитетов, занимающихся мониторингом событий, больший размер выборки по всем травматологическим центрам и больший уровень стандартизации и объем отчетности по протоколам учета температуры в контрольных группах.

VII. ТАБЛИЦЫ ДОКАЗАТЕЛЬСТВ

Таблица доказательств I. Профилактическая гипотермия

<i>Литература</i>	<i>Описание исследования</i>	<i>Класс данных</i>	<i>Заключение</i>
Abiki et al., 2000 ¹	Одноцентровое РКИ; в котором сравнивалось влияние умеренной гипотермии (3–4 дня, 32–33 °C) [<i>n</i> = 15] и нормотермии [<i>n</i> = 11] на оценку по шкале GOS через 6 месяцев после травмы.	II	В группе гипотермии умер один пациент (6,7 %) по сравнению с тремя, умершими в группе нормотермии (27,3 %). Значительно более благоприятные исходы (от хорошего восстановления до умеренной инвалидности по шкале GOS через 6 месяцев) в группе гипотермии, чем в группе нормотермии (80 % против 36,4 % соответственно; (<i>p</i> = 0,04).
Clifton et al., 1993 ⁵	Многоцентровое РКИ, сравнивающее влияние гипотермии (2 дня, 32–33 °C) [<i>n</i> = 24] и нормотермии [<i>n</i> = 22] на оценку по шкале GOS через 3 месяцев после травмы.	II	Не наблюдалось значительных различий в смертности между группами гипотермии и нормотермии (35 % и 36 % соответственно) или в оценке через 3 месяца по шкале GOS (от хорошего восстановления до умеренной инвалидности = 52,2 % в группе гипотермии и 36,4 % в группе нормотермии). Значительно меньшее количество судорожных припадков в группе гипотермии (<i>p</i> = 0,019). Не наблюдалось значительных различий между группами по другим осложнениям.
Clifton et al., 1993 ⁵	Многоцентровое РКИ, сравнивающее влияние гипотермии (2 дня, 33 °C) [<i>n</i> = 199] и нормотермии [<i>n</i> = 193] на оценку по шкале GOS через 6 месяцев после травмы.	II	Не наблюдалось значительного различия в смертности между группами гипотермии и нормотермии (28 % и 27 % соответственно) или в оценке через 6 месяцев по шкале GOS (тяжелая инвалидность, вегетативные нарушения или смерть [в комбинации] = 57 % в обеих группах). Наблюдалась тенденция к неблагоприятному исходу у пациентов с гипотермией при поступлении, которые были рандомизированы в группу нормотермии.
Jiang et al., 2000 ¹⁰	Одноцентровое РКИ, сравнивающее влияние долгосрочной (3–14 дней) умеренной гипотермии (33–35 °C) [<i>n</i> = 43] и нормотермии [<i>n</i> = 44] на смертность и оценку по шкале GOS через 1 год после травмы.	II	Значительно меньшая группа пациентов с гипотермией, чем с нормотермией (25,6 % против 45,5 % соответственно). Значительно более благоприятные исходы (от хорошего восстановления до умеренной инвалидности по шкале GOS через 1 год) в группе гипотермии, чем в группе нормотермии (46,5 % против 27,3 % соответственно; <i>p</i> < 0,05). Не наблюдалось значительных различий между группами по осложнениям.

III. ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ ГИПОТЕРМИЯ

Marion et al., 1997 ¹¹	Одноцентровое РКИ, сравнивающее влияние умеренной гипотермии (24 часа, 32–33 °C) [<i>n</i> = 40] и нормотермии [<i>n</i> = 42] на оценку по шкале GOS через 3 месяца, через 6 месяцев и через 1 = год.	II	Значительно худшее восстановление до умеренной инвалидности по результатам оценки по шкале GOS через 1 год в группе гипотермии, чем в группе нормотермии (62 % против 38 % соответственно; <i>p</i> = 0,05).
Qiu et al., 2005 ¹³	Одноцентровое РКИ, сравнивающее влияние мягкой гипотермии (3–5 дней, 33–35 °C) [<i>n</i> = 43] и нормотермии [<i>n</i> = 43] на смертность и оценку по шкале GOS через 2 года после травмы.	II	Значительно меньшая смертность в группе с гипотермией, чем с нормотермией (25,6 % против 51,2 % соответственно). Значительно более благоприятные исходы (от хорошего восстановления до умеренной инвалидности по шкале GOS через 2 года) в группе гипотермии, чем в группе нормотермии (65,1 % против 37,2 % соответственно; <i>p</i> < 0,05). Значительно больше случаев легочной инфекции при гипотермии, чем при нормотермии (60,5 % против 32,6 %, соответственно) и больше случаев тромбоцитопении в группе с гипотермией, чем в группе с нормотермией (62,8 % против 39,5 % соответственно; <i>p</i> < 0,05).

VIII. СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Aibiki M, Maekawa S, Yokono S. Moderate hypothermia improves imbalances of thromboxane A2 and prostaglandin I2 production after traumatic brain injury in humans. *Crit Care Med* 2000;28:3902–3906.
- Alderson P, Gadkary C, Signorini DF. Therapeutic hypothermia for head injury. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;4:CD001048.
- Clifton GL, Miller ER, Choi SC, et al. Lack of effect of induction of hypothermia after acute brain injury. *N Engl J Med* 2001;344:556–563.
- Clifton GL, Allen S, Berry J, et al. Systemic hypothermia in treatment of brain injury. *J Neurotrauma* 1992;9(Suppl 2):S487–S495.
- Clifton GL, Allen S, Barrodale P, et al. A phase II study of moderate hypothermia in severe brain injury. *J Neurotrauma* 1993;10:263–271.
- Gal R, Cundrle I, Zimova I, et al. Mild hypothermia therapy for patients with severe brain injury. *Clin Neurol Neurosurg* 2002;104:318–321.
- Harris OA, Colford JM, Jr., Good MC, et al. The role of hypothermia in the management of severe brain injury: a meta-analysis. *Arch Neurol* 2002;59:1077–1083.
- Henderson WR, Dhingra VK, Chittock DR, et al. Hypothermia in the management of traumatic brain injury. A systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 2003;29:1637–1644.
- Hirayama T, Katayama Y, Kano T, et al. Impact of moderate hypothermia on therapies for intracranial pressure control in severe traumatic brain injury. *Intracranial Pressure IX: 9-й Международный симпозиум, проведенный в Нагая, Япония. Springer-Verlag: New York, 1994:233–236.*
- Jiang J, Yu M, Zhu C. Effect of long-term mild hypothermia therapy in patients with severe traumatic brain injury: 1-year follow-up review of 87 cases. *J Neurosurg* 2000;93:546–549.
- Marion DW, Penrod LE, Kelsey SF, et al. Treatment of traumatic brain injury with moderate hypothermia. *N Engl J Med* 1997;336:540–546.
- McIntyre LA, Fergusson DA, Hebert PC, et al. Prolonged therapeutic hypothermia after traumatic brain injury in adults: a systematic review. *JAMA* 2003;289:2992–2999.
- Qiu W-S, Liu W-G, Shen H, et al. Therapeutic effect of mild hypothermia on severe traumatic head injury. *Chin J Traumatol* 2005;8:27–32.
- Smrcka M, Vidlak M, Maca K, et al. The influence of mild hypothermia on ICP, CPP and outcome in patients with primary and secondary brain injury. *Acta Neurochir Suppl* 2005;95:273–275.
- Yan Y, Tang W. Changes of evoked potentials and evaluation of mild hypothermia for treatment of severe brain injury. *Chin J Traumatol* 2001;4:8–13.
- Zhi D, Zhang S, Lin X. Study on therapeutic mechanism and clinical effect of mild hypothermia in patients with severe head injury. *Surg Neurol* 2003;59:381–385.
- Zhu Y, Yao J, Lu S, et al. Study on changes of partial pressure of brain tissue oxygen and brain temperature in acute phase of severe head injury during mild hypothermia therapy. *Chin J Traumatol* 2003;6:152–155.

IV. Профилактика инфекций

I. РЕКОМЕНДАЦИИ

A. Уровень I

Для обоснования рекомендации уровня I по этому вопросу недостаточно данных.

B. Уровень II

Для снижения заболеваемости пневмонией следует назначать антибиотики до и после интубации. Однако это не влияет на количество койко-дней или смертность.

Для сокращения срока механической вентиляции следует проводить раннюю трахеостомию. Однако это не влияет на смертность или заболеваемость внутрибольничной пневмонией.

C. Уровень III

Для снижения частоты инфицирования не рекомендуется периодически заменять желудочковый катетер или применять антибиотики в профилактических целях при введении желудочкового катетера.

Пациентам с установленным диагнозом можно проводить раннюю экстубацию без повышения риска пневмонии.

II. КРАТКИЙ ОБЗОР

У пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой (ЧМТ) частота инфицирования увеличивается при применении механической вентиляции и инвазивных методик мониторинга. Инфекции повышают заболеваемость, смертность и увеличивают количество койко-дней.^{7,11,21} Например, пневмония может развиваться у 70 % пациентов, подвергающихся механической вентиляции²¹, а инфицированность при мониторинге внутричерепного давления может достигать 27 %.¹⁴ В настоящий момент нет доказательств того, что краткосрочное применение мониторов внутричерепного давления приводит к повышенной заболеваемости и смертности, вместе с тем повторное введение устройства и назначение антибиотиков могут увеличивать расходы на здравоохранение. Профилактику инфекций при ЧМТ можно разделить на несколько аспектов, в том числе наружное дренирование желудочков (НДЖ) и другие способы мониторинга внутричерепного давления, а также профилактику в целях предотвращения внутрибольничных системных инфекций.

III. ПРОЦЕДУРА

По этому новому вопросу поиск в системе Medline проводился за период с 1966 года по апрель 2006 года (сведения о стратегии поиска см. в Приложении В). Второй поиск проводился по ключевым словам «tracheostomy» (трахеостомия) и «ТВИ» (ЧМТ). Результаты были дополнены литературными источниками, рекомендованными экспертами или выявленными в списках литературы. 7 из 54 потенциально релевантных исследований были сочтены доказательными для данного вопроса (таблицы доказательств I и II).

IV. НАУЧНОЕ ОБОСНОВАНИЕ

Мониторы давления

Сообщается, что частота инфицирования устройств для мониторинга внутричерепного давления составляет < 1 %–27 %,¹⁴ однако она зависит также от метода выявления инфекции. Инфицирование при вентрикулостомии определяется с большей легкостью в результате забора проб СМЖ. Лишь в небольшом количестве исследований на посев отправляли собственно использованные устройства для мониторинга внутричерепного давления. Если сравнивать бактериальную инфицированность устройств мониторинга внутричерепного давления, средняя инфицированность у желудочковых (по посевам СМЖ) составляет 8 %, а у паренхимных (по посевам с наконечника устройства) — 14 %.⁵ Установлено несколько факторов, которые могут влиять на риск инфекции при НДЖ: продолжительность мониторинга; профилактическое парентеральное применение антибиотиков; наличие сопутствующих системных инфекций; наличие внутрижелудочкового или субарахноидального кровоизлияния; открытый перелом черепа, в том числе переломы основания черепа с истеканием СМЖ; протекание вокруг вентрикулостомического катетера; промывание вентрикулостомических трубок.^{2,3,9,14–16,18,22,25,27}

В исследованиях неврологических пациентов с ЧМТ и без ЧМТ при анализе факторов риска инфицирования для НДЖ были получены противоречивые результаты. Mayhall et al.¹⁶ опубликовали данные ориентировочного проспективного observationalного исследования 172 пациентов с 213 случаями вентрикулостомии. Авторы обнаружили, что кумулятивный риск инфицирования возрастает, если продолжительность мониторинга превышает пять дней. Однако у пациентов, которым катетеры вводили неоднократно, повышенный риск инфицирования не отмечался, что позволяет сделать вывод о потенциальном снижении общей инфицированности при периодической про-

филактической замене катетеров с 5-дневным интервалом. Winfield et al.²⁵ подвергли сомнению результаты анализа кумулятивного риска, касающегося инфицирования и продолжительности катетеризации. По 184 мониторам за 12-летний период они обнаружили, что суточная частота инфицирования в процессе мониторинга составляла менее 2 %. Корреляции между суточной частотой инфицирования и продолжительностью мониторинга выявлено не было. Возраст, лечебное учреждение, где устанавливался монитор, и диагноз (травма по сравнению с отсутствием травмы) не оказывали влияния на инфицированность. Авторы пришли к выводу о необоснованности профилактической замены катетера.

По результатам исследования 584 пациентов с тяжелой ЧМТ Holloway et al.⁹ провели переоценку инфицированности при НДЖ и продолжительности мониторинга в том же учреждении, что и Mayhall.²⁵ Авторы включили в исследование пациентов из многоцентрового банка данных по травматической коме (Traumatic Coma Data Bank). Они обнаружили, что риск инфекции при НДЖ возрастал за первые 10 дней, однако затем значительно снижался. Наблюдалась практически одинаковая частота инфицирования у пациентов, которым проводили замену катетера с интервалом более 5 дней или меньшим, из чего можно сделать вывод о бесполезности периодической замены катетера. Отмечалась положительная связь инфицирования при НДЖ с системными инфекциями и желудочковыми кровоизлияниями.

Исследования, в которых участвовали пациенты без ЧМТ, подтверждают обсуждаемые выше результаты. Park et al.¹⁸ исследовали 595 пациентов с дренированными желудочками, у 213 из которых катетеризация продолжалась более 10 дней. Авторы обнаружили нелинейную зависимость между показателями суточной частоты инфицирования и продолжительностью мониторинга для катетеров, первоначально введенных в их учреждение, с повышением в течение первых 4 дней, выходом на плато с 4-го дня и последующим колебанием в пределах 1—2 % независимо от продолжительности катетеризации. У 22 % проводились профилактические замены, что не повлияло на показатели инфицированности. И в этом случае лечебное учреждение, где был введен катетер, возраст и диагноз (травма по сравнению с отсутствием травмы) не имели значения. Wong, et al.²⁶ провели рандомизированное испытание периодической замены катетера на 103 пациентах, из которых только 18 имели ЧМТ. Значимого различия по исходу или инфицированности не отмечено, хотя второй показатель был несколько выше в группе пациентов, которым проводилась замена катетера. Действительно, было показано, что риск инфекции не превышал риск осложнений, вызванных процедурой замены катетера (5,6 %).¹⁷

В ходе мониторинга внутричерепного давления изучалось также профилактическое применение антибиотиков.^{1-3,19,20,24} Sundbarg et al.²⁴ проанализировали данные по 648 пациентам, подвергавшимся «продолжительному» (продолжительностью более 24 ч) дренированию желудочков, у 142 из которых была тяжелая ЧМТ. Ни один из них не получал антибиотики в профилактических целях по поводу катетеризации, однако 76 % получали антибиотики по поводу системных заболеваний. У пациентов с ЧМТ положительных результатов посевов СМЖ не отмечалось, но среди всего исследованного контингента у них была самая высокая частота других инфекций.

Некоторые исследования, в ходе которых изучалось существенное число пациентов без ЧМТ, были посвя-

щены профилактическому применению антибиотиков у пациентов с НДЖ. Auscoin et al.² показали, что между пациентами, получавшими антибиотики в ходе, перед началом или после завершения процедуры, и не получавшими антибиотики, нет значимого различия по инфицированности. Вместе с тем значительно более высокая инфицированность (18 % по сравнению с 5,7 %) отмечалась у пациентов, которым для поддержания открытого состояния проводили периодическое промывание бацитрацином. Отсутствие влияния профилактического применения антибиотиков на инфицированность выявлено также другими авторами.^{1,20}

Poon et al.¹⁹ провели проспективное исследование 228 пациентов, из которых только у 22 имелась ЧМТ, сравнивая перипроцедурное применение унафина (группа 1) и унафина/азтреонама (группа 2) в течение мониторинга НДЖ (средняя продолжительность 4 ± 3 дня). Периодическая замена катетера проводилась большинству пациентов. Инфицированность в группе 2 была значительно ниже, чем в группе 1 (11 % против 3 %). Неясно, почему в этих двух группах применяли различные режимы профилактики; кроме того, в этом исследовании не использовали группу, получавшую плацебо. В группе 1 отмечалась более высокая частота внечерепных инфекций (42 % против 20 %). Однако инфекции во второй группе диагностированы как резистентные стафилококковые и грибковые инфекции.

В ходе многоцентрового рандомизированного сравнительного испытания (РСИ), которое провели Zambranski et al.,²⁷ изучалось влияние катетеров, импрегнированных антибиотиками (миноциклином и рифампином) на показатели инфицированности СМЖ и зараженности катетеров. Такие катетеры направлены против грамположительных патогенов, в частности против различных видов стафилококков. Среди 288 пациентов (37 имели ЧМТ и не подвергались отдельному анализу) наблюдалось значимое различие по инфицированности при применении импрегнированных и неимпрегнированных катетеров (1,3 % против 9,4 %). Зараженность катетеров также значительно различалась (17,9 % против 36,7 %), причем все положительные культуры были чувствительны к Миноциклину. Вместе с тем отмечена некоторая резистентность к рифампинолу. В целом катетеры были признаны безопасными и эффективными для снижения показателей инфицированности.

Системные внутрибольничные инфекции

Частота системных инфекций возрастает с тяжестью ЧМТ и сопутствующими травмами грудной клетки.⁸ В целом, у травмированных пациентов, в профилактических целях получающих антибиотики в течение длительного периода (более 48 ч), было отмечено повышение частоты случаев пневмонии, вызванной резистентными или грамотрицательными патогенами, при большей частоте осложнений, связанных с антибиотиками, чем у пациентов, которым такая профилактика не проводилась.¹⁰

В имеющихся исследованиях пациентов с ЧМТ снижения частоты внутрибольничных инфекций при профилактическом применении антибиотиков не наблюдалось.^{7,8} Goodpasture et al.⁷ провели проспективное испытание на небольшой группе пациентов с тяжелой ЧМТ. Авторы сообщили о повышенной инфицированности у пациентов, не получавших антибиотики в профилактических целях по поводу интубации, по сравнению с теми, кто получал антибиотики в течение вполне определенного периода. В то же время отмечено, что в первой группе преобладали инфекции

IV. ПРОФИЛАКТИКА ИНФЕКЦИЙ

легкой степени тяжести, вызванные грамположительными микроорганизмами, а пациенты, получавшие антибиотики, отличались более высокой частотой инфекций, вызванных грамотрицательными патогенами и сочтенных более тяжелыми. Более того, антибиотики не приводили к изменению частоты бактериальной зараженности дыхательных путей и были связаны с более ранним появлением грамотрицательных микроорганизмов.

Sirvent et al.²¹ провели РСИ 100 пациентов в критическом состоянии, у 86 % из которых была тяжелая ЧМТ; пациентов разделили на две равные группы: основную группу, получавшую по 1,5 г два приема в течение 6 ч после интубации, и контрольную группу, не получавшую антибиотиков после эндотрахеальной интубации. В основной группе наблюдалось статистически значимое снижение заболеваемости пневмонией (23 % по сравнению с 64 %, $p = 0,016$), однако различия в смертности обнаружено не было.

Liberati et al.¹³ выполнили метаанализ 36 рандомизированных испытаний профилактики инфекций дыхательных путей на 6922 взрослых пациентах, проходивших интенсивную терапию, в основном без ЧМТ. Изучалось влияние комбинированной местной и системной антибиотикотерапии на снижение инфицированности и смертности. Для местной антибиотикотерапии обычно применяли смесь антибиотиков, назначаемых внутрь и/или в виде пасты либо геля в ротовую полость или в ротоглотку. Инфицированность снижалась только при местном применении антибиотиков.

В качестве средства снижения заболеваемости пневмонией у пациентов в критическом состоянии была предложена ранняя трахеостомия.¹² Недавние рандомизированные испытания,^{14,23} хотя и проведенные на небольших выборках, не выявили различий в заболеваемости пневмонией или смертности от нее у пациентов с тяжелой ЧМТ, подвергнутых ранней трахеостомии (< 1 неделя). Hsieh et al.¹¹ установили, что экстубация, проводимая в качестве альтернативы трахеостомии пациентам с тяжелой ЧМТ, если они удовлетворяли критериям по респираторным показателям и обладали интактными рвотным и кашлевым рефлексом, не приводила к повышенной заболеваемости пневмонией. В более позднем исследовании того же авторского коллектива, в котором участвовали пациенты

с другими неврологическими состояниями, установлена связь между задержкой экстубации и повышенной заболеваемостью пневмонией, однако для самой экстубации такая связь выявлена не была.⁶

V. РЕЗЮМЕ

Надлежащая клиническая практика предписывает проводить вентрикулоостомию и устанавливать другие мониторы внутричерепного давления в стерильных условиях с использованием закрытых систем дренирования, сводя манипуляции и промывания к минимуму. Нет оснований для использования периодической замены катетера с целью предотвращения заражения СМЖ.

Ввиду риска отбора резистентных микроорганизмов нет оснований для длительного применения антибиотиков в целях системной профилактики у интубированных пациентов с ЧМТ. Вместе с тем одно исследование обосновывает правомерность использования для снижения заболеваемости пневмонией кратковременного курса антибиотиков во время интубации. Не было показано, что у пациентов с тяжелой ЧМТ ранняя трахеостомия или экстубация изменяет заболеваемость пневмонией, однако ранняя трахеостомия может уменьшить продолжительность механической вентиляции.

VI. КЛЮЧЕВЫЕ ВОПРОСЫ ДЛЯ ДАЛЬНЕЙШИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

РСИ по изучению профилактического применения антибиотиков при наружном дренировании желудочков и использовании других устройств для мониторинга внутричерепного давления на достаточном количестве пациентов с ЧМТ не проводилось. Вследствие перевеса доказательств Класса III и сохраняющейся клинической неопределенности такие испытания, в том числе с применением катетеров, импрегнированных антибиотиками, были бы как этичными, так и полезными.

VII. ТАБЛИЦЫ ДОКАЗАТЕЛЬСТВ

Таблица доказательств I. Мониторинг внутричерепного давления и наружное дренирование желудочков

Литература	Описание исследования	Класс данных	Заклучение
Holloway et al., 1996 ⁹	Ретроспективный анализ 584 пациентов с тяжелой ЧМТ из Медицинского колледжа Виргинского неврологического банка данных (Virginia Neurocogre Data Bank) и многоцентрового Банка данных по травматической коме (Traumatic Coma Data Bank). Авторы оценивали влияние замены катетера на частоту инфицирования.	III	У 61 пациента была выявлена связанная с вентрикулоостомией инфекция. В целом частота инфицирования повышалась в течение первых 10 дней катетеризации, а затем падала почти до нуля. Различия в частоте инфицирования между группами, сформированными на основании продолжительности катетеризации, не наблюдалось: продолжительность < 5 дней (13 %) против продолжительности > 5 дней (18 %). Замена катетера с интервалом менее или более 5 дней не оказывала влияния на частоту инфицирования.

IV. ПРОФИЛАКТИКА ИНФЕКЦИЙ

Sundborg et al., 1996 ⁹	Ретроспективный анализ 648 пациентов, которым устанавливали желудочковый катетер для мониторинга внутричерепного давления и «продолженного дренирования» и у 142 из которых была тяжелая ЧМТ. Ни один из них не получал антибиотиков в профилактических целях, однако многие (76%) получали антибиотики по поводу других системных заболеваний.	III	Среди больных с ЧМТ не было случаев заражения СМЖ, а положительный результат посева СМЖ в 3,7 % сочли следствием контаминации.
------------------------------------	---	-----	--

Таблица доказательств II. Системные внутрибольничные инфекции

Литература	Описание исследования	Класс данных	Заключение
Bouderka et al., 2004 ⁴	Рандомизированное исследование данных по 62 пациентам с тяжелой ЧМТ, рандомизированных на пятый день госпитализации для ранней трахеостомии (группа 1, n = 31) или длительной интубации (группа 2, n = 31).	II	Между группами не было различия в смертности или заболеваемости пневмонией. В группе, в которой проводилась ранняя трахеостомия, отмечалось уменьшение количества дней механической вентиляции в целом и дней механической вентиляции после того, как была диагностирована пневмония. Количество дней пребывания на отделении интенсивной терапии не уменьшилось.
Goodpasture et al., 1977 ⁷	Проспективное исследование данных по 28 пациентам с тяжелой ЧМТ, 16 из которых (группа 1) получали антибиотики в профилактических целях по поводу эндотрахеальной интубации. В последующей группе из 12 пациентов с ЧМТ (группа 2) профилактическое применение антибиотиков не проводилось.	III	В группе 2 отмечалась повышенная частота инфекций дыхательных путей, однако обычно они были вызваны грамположительными организмами. Профилактическое применение антибиотиков не изменяло частоту бактериального заражения и было связано с более ранним появлением грамотрицательных микроорганизмов, вызывавших более тяжелые инфекции.
Hsieh et al., 1992 ¹¹	Ретроспективный обзор данных по 109 пациентам с тяжелой ЧМТ, которым проводилась механическая вентиляция в течение 24 ч. Экстубация проводилась, когда пациенты удовлетворяли критериям по респираторным показателям и обладали интактными рвотным и кашлевым рефлексам.	III	У 41 % пациентов развилась пневмония, что привело к увеличению продолжительности интубации и вентиляции, а также пребывания в больнице/на отделении интенсивной терапии, но не к смертности. Значимой связи между экстубацией и повышенным риском пневмонии не обнаружено.
Sirvent et al., 1997 ²¹	РКИ с участием 100 пациентов (у 86 % из которых была тяжелая ЧМТ), проходивших механическую вентиляцию на отделении интенсивной терапии и разделенных после эндотрахеальной интубации на основную группу (n = 50, 43 пациента с ЧМТ), получавшую внутривенно по 1,5 г цефуроксима в два приема, и контрольную группу (n = 50, 43 пациента с ЧМТ).	II	Общая частота случаев пневмонии составила 37 %: 24 % в группе 1 и 50 % в контрольной группе. Различия были статистически достоверными. Различия по смертности не установлено. Частоту случаев внутрибольничной пневмонии у пациентов, проходивших механическую вентиляцию, эффективно снижал кратковременный профилактический курс цефуроксима.

IV. ПРОФИЛАКТИКА ИНФЕКЦИЙ

Sugerman et al., 1997 ²³	Многоцентровое РСИ (с перекрестным обменом) ранней трахеостомии у пациентов в критическом состоянии, которым проводилась интубация и механическая вентиляция. У 67 из 127 пациентов была тяжелая ЧМТ. Путем рандомизации 35 пациентов были включены в группу, где на 3-й – 5-й день проводилась трахеостомия, а 32 пациента — в группу, где продолжала проводиться эндотрахеальная интубация. Во второй группе 25 пациентам провели позднюю (на 10-й – 14-й день) трахеостомию.	II	Отличия по частоте случаев пневмонии или смертельного исхода у пациентов с ЧМТ, проходивших раннюю трахеостомию, не обнаружено.
-------------------------------------	---	----	---

VIII. СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Alleyne CH, Mahmood H, Zambranski J. The efficacy and cost of prophylactic and periprocedural antibiotics in patients with external ventricular drains. *Neurosurgery* 2000;47:1124–1129.
2. Aucoin PJ, Kotilainen HR, Gantz NM. Intracranial pressure monitors: epidemiologic study of risk factors and infections. *Am J Med* 1986;80:369–376.
3. Blomstedt GC. Results of trimethoprim-sulfamethoxazole prophylaxis in ventriculostomy and shunting procedures. *J Neurosurg* 1985;62:694–697.
4. Boudarka MA, Fakhir B, Bouaggad A, et al. Early tracheostomy versus prolonged endotracheal intubation in severe head injury. *J Trauma* 2004;57:251–254.
5. Brain Trauma Foundation, American Association of Neurological Surgeons. Recommendations for intracranial pressure monitoring technology. In: *Management and Prognosis of Severe Traumatic Brain Injury*. Brain Trauma Foundation: New York, 2000:75–90.
6. Coplin WM, Pierson DJ, Cooley KD et al. Implications of extubation delay in brain-injured patients meeting standard weaning criteria. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1530–1536.
7. Goodpasture HC, Romig DA, Voth DW. A prospective study of tracheobronchial bacterial flora in acutely brain-injured patients with and without antibiotic prophylaxis. *J Neurosurg* 1977;47:228–235.
8. Helling TS, Evans LL, Fowler DL, et al. Infectious complications in patients with severe head injury. *J Trauma* 1988;28:1575–1577.
9. Holloway KL, Barnes T, Choi S. Ventriculostomy infections: the effect of monitoring duration and catheter exchange in 584 patients. *J Neurosurg* 1996;85:419–424.
10. Hoth JJ, Franklin GA, Stassen NA, et al. Prophylactic antibiotics adversely affect nosocomial pneumonia in trauma patients. *J Trauma* 2003;55:249–254.
11. Hsieh AH-H, Bishop MJ, Kublis PS, et al. Pneumonia following closed head injury. *Am Rev Respir Dis* 1995;146:290–294.
12. Kluger Y, Paul DB, Lucke J, et al. Early tracheostomy in trauma patients. *Eur J Emerg Med* 1996;3:95–101.
13. Liberati A, D’Amico R, Pifferi, et al. Antibiotic prophylaxis to reduce respiratory tract infections and mortality in adults receiving intensive care. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;1:CD000022.
14. Lozier AP, Sciacca RR, Romanoli M, et al. Ventriculostomy-related infection: a critical review of the literature. *Neurosurgery* 2002;51:170–182.
15. Lyke KE, Obasanjo OO, Williams MA, et al. Ventriculitis complicating use of intraventricular catheters in adult neurosurgical patients. *Clin Infect Dis* 2001;33:2028–2033.
16. Mayhall CG, Archer NH, Lamb VA, et al. Ventriculostomy-related infections. A prospective epidemiologic study. *N Engl J Med* 1984;310:553–559.
17. Paramore CG, Turner DA. Relative risks of ventriculostomy infection and morbidity. *Acta Neurochir (Wien)* 1994;127:79–84.
18. Park P, Garton HJL, Kocan MJ, et al. Risk of infection with prolonged ventricular catheterization. *Neurosurgery* 2004;55:594–601.
19. Poon WS, Wai S. CSF antibiotic prophylaxis for neurosurgical patients with ventriculostomy: a randomised study. *Acta Neurochir Suppl* 1998;71:146–148.
20. Rebuck JA, Murry KR, Rhoney DH, et al. Infection related to intracranial pressure monitors in adults: analysis of risk factors and antibiotic prophylaxis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;69:381–384.
21. Sirvent JM, Torres A, Mustafa E, et al. Protective effect of intravenously administered cefuroxime against nosocomial pneumonia in patients with structural coma. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:1729–1734.
22. Stenager E, Gerner-Smidt P, Kock-Jensen C. Ventriculostomy-related infections—an epidemiological study. *Acta Neurochir (Wien)* 1986;83:20–23.

IV. INFECTION PROPHYLAXIS

23. Sugerman HJ, Wolfe L, Pasquale MD, et al. Multicenter, randomized, prospective trial of early tracheostomy. *J Trauma* 1997;43:741–747.
24. Sundbarg G, Nordstrom C-H, Soderstrom S. Complication due to prolonged ventricular fluid pressure recording. *Br. J Neurosurg* 1988;2:485–495.
25. Winfield JA, Rosenthal P, Kanter R, et al. Duration of Intracranial pressure monitoring does not predict daily risk of infections complications. *Neurosurgery* 1993;33:424–431.
26. Wong GKC, Poon WS, Wai S, et al. Failure of regular external ventricular drain exchange to reduce cerebrospinal fluid infection: result of a randomised controlled trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;73:759–761.
27. Zambranski JM, Whiting D, Darouiche RO, et al. Efficacy of antimicrobial-impregnated external ventricular drain catheters: a prospective, randomized, controlled trial. *Neurosurgery* 2003;98:725–730.

V. Профилактика тромбоза глубоких вен

I. РЕКОМЕНДАЦИИ

A. Уровень I

Для обоснования рекомендации уровня I по этому вопросу недостаточно данных.

B. Уровень II

Для обоснования рекомендации уровня II по этому вопросу недостаточно данных.

C. Уровень III

Рекомендуется носить чулки с градуированным сдавливанием или с прерывистым пневматическим сдавливанием (IPC), если только повреждения нижних конечностей позволяют их использовать. Их следует носить вплоть до выписки пациентов на амбулаторное лечение.

Низкомолекулярный по весу гепарин (LMWH) или малые дозы нефракционированного гепарина необходимо применять в комбинации с механической профилактикой. Однако существует повышенный риск распространения внутричерепного кровоизлияния.

Для обоснования рекомендаций относительно предпочтительных средств, дозировки или момента фармакологической профилактики тромбоза глубоких вен (DVT) имеющихся доказательств недостаточно.

II. КРАТКИЙ ОБЗОР

Пациенты с тяжелой ЧМТ подвержены значительному риску развития венозной тромбоэмболии (VTE) с соответствующими заболеваемостью и смертностью. В обзоре данных, полученных из банка данных National Trauma Databank, Knudson et al. отметили, что ЧМТ (AIS ≥ 3) является фактором высокого риска VTE (вероятность успешного исхода 2,59).⁹ Риск развития тромбоза глубоких вен (DVT) при отсутствии профилактики после тяжелой ЧМТ был оценен в 20%.⁶

Частота DVT варьирует в зависимости от методов выявления. Необходимо проводить четкое различие между клинически очевидными случаями DVT и теми, которые выявляются в лабораторных исследованиях (дуплексное сканирование, венография, радиоизотопные сканирования фибриногена) у асимптоматических пациентов. Большинство случаев DVT, диагностированных скрининговыми тестами, ограничиваются икроножной мышцей, клинически латентны и такими остаются без негативных последствий.³ Однако тромбы из проксимальных вен нижних конечностей с большей вероятностью вызывают симптоматику и приводят к легочной эмболии (PE). Page et al. В своем обзоре данных

из базы данных по исходам Pennsylvania Trauma Outcomes Study выявили, что частота PE равна 0,38 % у пациентов с ЧМТ при их неотложной госпитализации.¹²

Известно, что PE ассоциируется с высокой частотой заболеваемости и смертности у госпитализированных пациентов. Лечение PE у нейрохирургических пациентов часто осложняется неопределенностью аспекта безопасности антикоагуляции у тех из них, которые недавно претерпели краниотомию или внутричерепное кровоизлияние вследствие травмы. Более того, значительная часть пациентов, у которых развивается DVT, имеют остаточные венозные нарушения, такие как: персистирующая окклюзия и/или венозная недостаточность, отек ног, ощущение дискомфорта или возникновение язв, которые снижают качество жизни. Все эти проявления VTE делают профилактику жизненно необходимой.

К возможным способам предотвращения VTE у нейрохирургических пациентов относится как механическое воздействие (градуированные сдавливающие чулки, чулки с прерывистым пневматическим сдавливанием), так и фармакологическая терапия (низкие дозы гепарина и низкомолекулярный по весу гепарин). Может показаться, что механическое воздействие связано с меньшим риском. В исследовании Davidson et al. не выявлено никаких изменений среднего артериального давления, внутричерепного давления или центрального венозного давления у пациентов с ЧМТ при мониторинге ВЧД после применения устройств для последовательного пневматического сдавливания.⁴ Однако повреждения нижних конечностей могут исключить или ограничить применение таких устройств у некоторых пациентов с травмами, да и устройства эти могут ограничивать применение физиотерапии и возможность передвигаться. К рискам, связанным с применением LMWH и низких доз гепарина, относятся как внутричерепное, так и системное кровотечение, воздействие которых может варьировать от незначительных клинических проявлений до летального исхода. Любое решение, касающееся применения этих методов в сравнении с лечением VTE, должно быть принято на основании взвешенного подхода, причем на одной чаше весов лежит эффективность, а на другой — вред от предполагаемого вмешательства.

III. ПРОЦЕДУРА

По настоящей новой проблеме в системе Medline был проведен поиск данных за период с 1966 года по апрель 2006 года (стратегию поиска см. в Приложении В), а его результаты были дополнены литературными источниками, рекомендованными экспертами или выявленными в списках литературы. 5 из 37 потенциально релевантных исследований были сочтены доказательными для данного вопроса (таблица доказательств I).

IV. НАУЧНОЕ ОБОСНОВАНИЕ

Механические вмешательства

В 1986 году Black et al. опубликовали проспективное исследование выборки из 523 пациентов, из которых у 89 была ЧМТ, причем всем им было предписано использовать чулки с прерывистым пневматическим сдавливанием.² Определена частота клинически очевидных случаев DVT и PE. Количество случаев VTE во всей исследованной группе с внутричерепными нарушениями составляло 3,8 %, а у пациентов с ЧМТ случаев VTE не наблюдалось.

В нескольких работах оценивалась эффективность механических вмешательств для исключения развития DVT у нейрохирургических пациентов. В первом таком исследовании, проведенном Skillman et al. в 1978 году, участвовало 95 пациентов, рандомизированно распределенных в группы, одной из которых было предписано носить чулки с прерывистым пневматическим сдавливанием, а другой такое лечение назначено не было.¹³ Пациенты прошли скрининговое обследование на предмет DVT с помощью ежедневного радиоизотопного сканирования фибриногена, и тем, у кого сканирование оказалось положительным, для подтверждения диагноза проводилась венография. Авторы обнаружили 8,5 % случаев DVT в группе с назначенным лечением по сравнению с 25 % в контрольной группе, которой такое лечение назначено не было ($p < 0,05$). Однако конкретных данных по пациентам с ЧМТ представлено не было. В 1989 году Turpie et al. опубликовали результаты рандомизированного исследования 239 нейрохирургических пациентов, из которых у 57 была ЧМТ.¹⁴ Радиоизотопное сканирование фибриногена или импедансная плетизмография использовались для скрининга на наличие DVT с проведением венографии в случае отклонения какого-либо из этих тестов от нормы. Пациенты были рандомизированно распределены по группам, одной из которых было предписано носить чулки с градуированным сдавливанием, другой — чулки с градуированным сдавливанием и чулки прерывистым пневматическим сдавливанием, а третьей группе лечение назначено не было, при этом наблюдаемая частота DVT составила 8,8 %, 9 % и 16 % соответственно. Отмечено 10 случаев смерти в группе пациентов, лечение которых предусматривало только ношение чулок со сдавливающим эффектом, причем ни один из этих случаев не был связан с VTE. Один случай легочной эмболии у пациентов из этой группы был обнаружен на вскрытии, но причиной смерти был признан массивный отек мозга. В каждой из двух других групп отмечено по 4 летальных исхода, но ни один из них не связан с VTE.

Продemonстрированная эффективность механических средств для предотвращения DVT при нейрохирургической многосистемной травме и у пациентов с ЧМТ с минимальными побочными эффектами позволили нам рекомендовать их применение у всех пациентов с тяжелой ЧМТ. Однако вследствие недостаточности данных класса II, характеризующих эту проблему при ЧМТ, рекомендации присвоен уровень III. Очевидно, что применение чулок с градуированным сдавливанием и чулок с прерывистым пневматическим сдавливанием может быть затруднено при наличии повреждений нижних конечностей.

Фармакологические вмешательства

В 2002 году Kim et al. описали исследование серии случаев заболевания у 64 пациентов, поступивших в травматологический центр уровня I с тяжелой ЧМТ.⁷ Профилактика DVT состояла в введении 5000 единиц гепарина подкожно два раза в день. В целях анализа пациенты группировались в соответствии со временем начала профилактики: менее или более 72 часов после поступления пациента. Различий в частоте DVT, PE или смертности в обеих группах пациентов не наблюдалось. Однако малый размер выборки и ретроспективный характер исследования не позволяют делать выводы об эффективности или безопасности ранней профилактики в сравнении с поздней профилактикой при низких дозах гепарина после ЧМТ. Также в 2002 году Norwood et al. провели проспективное исследование 150 пациентов с ЧМТ, которым был предписан курс эноксапарина по 30 мг два раза в день начиная с 24-го часа после поступления в приемный покой.¹⁰ Частота клинически очевидных DVT составляла 4 %. Стоит отметить, что в этом исследовании протокол для начала лечения эноксапарином был заменен на 24-часовой после любого нейрохирургического вмешательства, после того как у двоих из 22 пациентов (9,1 %), подвергшихся краниотомии, развилось послеоперационное кровотечение при хирургическом удалении. Частота осложнений в виде кровотечения у пациентов, лечение которых проводилось без операции, составляла 3 %. Частота обнаруженного доплерографией тромбоза глубоких вен, отмеченная Норвудом (Norwood), была ниже, чем в исторической контрольной группе; однако наблюдалась повышенная частота осложнений в виде кровотечения при раннем начале лечения эноксапарином.

В 2003 году Kleindienst et al. описали исследование серии случаев заболевания, в котором участвовали 940 нейрохирургических пациентов, в том числе 344 пациента с ЧМТ, лечение которых предусматривало ношение чулок со сдавливающим эффектом и курс сертопарина по 18 мг в день начиная в первые же сутки после поступления или после хирургического вмешательства.⁸ Профилактика сертопарином началась у пациентов с ЧМТ, только если КТ головы в течение суток после поступления или хирургического вмешательства не выявляла нарастания внутричерепного кровотечения. Пациенты не получали сертопарин, если они постоянно лечились, принимая перорально антикоагулянты или противотромбоцитарные средства, или если анализ выявил нарушение свертывания крови, был плохой результат теста на агрегацию тромбоцитов или количество тромбоцитов при поступлении было ниже 100000/мл. У пациентов, у которых были выявлены клинические признаки DVT, для подтверждения диагноза проводили дуплексное УЗИ или венографию. Ни у одного из 280 пациентов с ЧМТ, получавших сертопарин, не был поставлен диагноз VTE. Однако девять пациентов с ЧМТ в этом исследовании (3,2 %) имели прогрессирующую внутричерепную гематому, и восемь из них были подвергнуты повторной операции. Четыре из девяти пациентов с ЧМТ с растущей внутричерепной гематомой получали сертопарин до скринингового КТ-сканирования. Тем не менее, наблюдавшийся процент пациентов с растущей внутричерепной гематомой, подвергавшихся повторной операции в данном ретроспективном исследовании, опять-таки вызывает озабоченность относительно безопасности.

В 2003 году Gerlach et al. описали проспективное исследование группы, в которую входило 2823 пациента,

перенесших внутричерепную операцию, которых лечили надропарином (0,3 мл/день) и предписывали ношение чулок со сдавливающим эффектом уже в первые сутки после операции.⁵ В этом исследовании участвовал 231 пациент с ЧМТ (81 с субдуральной гематомой, 47 с эпидуральной гематомой, 42 с переломом черепа и 61 после декомпрессионной краниотомии). Среди этих травмированных пациентов не отмечено клинически очевидных случаев ВТЕ. Однако тромбоз глубоких вен был диагностирован у одного пациента, перенесшего хирургическую реконструкцию базально-фронтальной черепной области после тяжелой ЧМТ, и у другого, перенесшего удаление хронической субдуральной гематомы. Частота клинически значимых послеоперационных гематом у пациентов, перенесших удаление острых субдуральных гематом, составила 2,5 %, у пациентов с эпидуральными гематомами — 0 % и у пациентов после декомпрессионной краниотомии — 1,6 %. Это исследование рассматривает возможность того, что разные патологии при ЧМТ характеризуются разной степенью риска при профилактике с применением LMWH. Однако анализ подгрупп ограничен как малым размером выборки, так и отсутствием контрольной группы.

Хотя работы по профилактике DVT у пациентов с тяжелой ЧМТ, а также исследования отобранных нейрохирургических пациентов дают основание предполагать, что низкие дозы гепарина или LMWH эффективны для снижения риска ВТЕ, по имеющимся данным выявляется тенденция к повышенному риску внутричерепного кровотечения. Исследования серии случаев заболевания дают основание предполагать, что фармакологическая профилактика не должна начинаться непосредственно перед операцией или сразу после нее, но продолжает оставаться неясным, в какой момент безопасно начинать такую терапию у пациентов с тяжелой ЧМТ. Более того, на основании существующих данных невозможно выработать рекомендации относительно выбора лекарственного средства или его оптимальной дозировки.

Сравнение механических вмешательств с фармакологическими

В нескольких работах сравнивались эффективность и частота возникающих осложнений при лечении LMWH или низкими дозами гепарина для предотвращения DVT у пациентов, которым были назначены плановые нейрохирургические процедуры, с механической профилактикой. Agnelli et al. сравнили эффект от применения эноксапарина (40 мг один раз в день), вводимого через 24 часа после операции, с эффектом от ношения сдавливающих чулок у пациентов, которым были назначены плановые черепно-мозговые или спинальные операции.¹ Более низкая частота DVT была выявлена у пациентов, получавших эноксапарин, по сравнению с теми, лечение которых предусматривало только ношение чулок с градуированным сдавливанием (17 % против 32 %, $p = 0,004$) Наблюдалась также более низкая частота проксимального DVT (5 % против 13 %, $p = 0,04$). В обеих группах не наблюдалось возросшего риска сильных (3 % против 3 %) или небольших (9 % против 5 %) кровотечений. Точно так же Nurmohamed et al. обнаружили лишь незначительно меньшую частоту проксимального DVT или легочной эмболии

(6,9 % против 11,5 % $p = 0,065$) у пациентов, при лечении которых применяли надропарин и чулки с градуированным сдавливанием по сравнению с пациентами, которым только предписывали носить чулки с градуированным сдавливанием.¹¹ Однако у пациентов, прошедших курс лечения надропарином, отмечалась тенденция к более высокой частоте осложнений в виде обильных кровотечений (2,5 % против 0,8 %, $p = 0,087$). Эти работы дают основание предполагать, что профилактика DVT у нейрохирургических пациентов фармакологическими средствами более эффективна, чем механическими средствами. Однако любая попытка экстраполировать данные, касающиеся нейрохирургических пациентов, которым проводится неэкстренное вмешательство, на пациентов с ЧМТ должны рассматриваться с осторожностью, поскольку у последних часто развиваются внутричерепные кровоизлияния при риске увеличения в объеме.

V. РЕЗЮМЕ

: Доказательство уровня III свидетельствует о положительном эффекте ношения чулок с прерывистым пневматическим или градуированным сдавливанием для профилактики DVT у пациентов с тяжелой ЧМТ, если только это не противопоказано вследствие наличия повреждений нижних конечностей. Доказательство Уровня III свидетельствует о положительном эффекте низких доз гепарина или LMWH для предотвращения DVT у пациентов с тяжелой ЧМТ. Однако не существует надежных данных, позволяющих выработать рекомендации относительно безопасного времени начала фармакологической профилактики. Более того, на основании имеющихся данных невозможно дать никаких рекомендаций и относительно выбора лекарственного средства или оптимального режима дозировки для пациентов с тяжелой ЧМТ.

VI. КЛЮЧЕВЫЕ ВОПРОСЫ ДЛЯ ДАЛЬНЕЙШИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Необходимо провести рандомизированное контролируемое исследование (РИК), в котором результат профилактики DVT у пациентов с тяжелой ЧМТс использованием только механических средств сравнивался бы с результатом такой же профилактики, но дополненной использованием фармакологических средств. В таком исследовании необходимо особое внимание уделить таким вопросам, как определение безопасного времени начала фармакологической терапии, идеального препарата и режима дозировки у пациентов с травматическим внутричерепным кровотечением.

Необходимо выяснить, является ли более высоким риск фармакологической профилактики DVT при специфических травматических внутричерепных повреждениях (ушибы мозга, субдуральная гематома), чем при иных повреждениях (небольшие травматические субарахноидальные кровоизлияния). Кроме того, необходимо уточнить показания, степень риска и преимущества от введения фильтров (кава-фильтры) в полые вены пациентов с тяжелой ЧМТ.

VII. ТАБЛИЦА ДОКАЗАТЕЛЬСТВ

ТАБЛИЦА ДОКАЗАТЕЛЬСТВ I. ПРОФИЛАКТИКА ТРОМБОЗА ГЛУБОКИХ ВЕН

<i>Литература</i>	<i>Описание исследования</i>	<i>Класс данных</i>	<i>Заключение</i>
Black et al., 1986 ²	Проспективное обсервационное исследование с участием 523 нейрохирургических пациентов, в том числе 89 пациентов с ЧМТ, при лечении которых использовалось внешнее пневматическое сдавливание икроножной мышцы.	III	В целом частота возникновения DVT составила 3,8 % при внутричерепных нарушениях и 0 % — у пациентов с ЧМТ. Применение внешнего пневматического сдавливания икроножной мышцы может ассоциироваться с низкой частотой DVT у пациентов с ЧМТ.
Gerlach et al., 2003 ⁵	Проспективное обсервационное исследование с участием 2823 пациентов, перенесших внутричерепное хирургическое вмешательство, в том числе 231 пациента с ЧМТ (81 с острой субдуральной гематомой, 47 с эпидуральной гематомой, 42 с переломом черепа, 61 после декомпрессионной краниотомии), при лечении которых ношение чулок со сдавливающим эффектом сопровождалось введением надропарина в дозировке 0,3 мл/день уже в первые сутки после хирургического вмешательства.	III	У пациентов с субдуральными гематомами, эпидуральными гематомами, переломами черепа или после декомпрессионной краниотомии клинически очевидных случаев возникновения венозной тромбоземболии (VTE) не обнаружено. Раннее начало лечения надропарином после ЧМТ может ассоциироваться с пониженной частотой DVT по сравнению с исторической контрольной группой; однако может возникнуть и повышенная частота внутричерепных кровотечений. Различные патологии ЧМТ могут ассоциироваться с различной частотой послеоперационных кровотечений.
Kim et al., 2002 ⁷	Ретроспективное исследование 64 пациентов с тяжелой ЧМТ, поступивших в травматологический центр уровня I. Пациенты были разделены на группы, одна из которых в профилактических целях получала 5000 единиц гепарина подкожно в уже в первые 72 часа после поступления, а у другой введение гепарина начиналось позже.	III	Зависимости результатов от времени начала профилактики гепарином для пациентов, госпитализированных по поводу ЧМТ, не выявлено. Частота возникновения DVT составила 4 % у пациентов, которым профилактика гепарином была начата до истечения 72 часов после поступления, и 6 % у тех, кому профилактика была начата после 72 часов. (Исследование было недостаточно мощным, чтобы обнаружить эффективность вмешательства или частоту осложнений вследствие вмешательства).
Kleindienst et al., 2003 ¹⁰	Ретроспективный анализ данных по 940 нейрохирургическим пациентам, в том числе по 344 пациентам с ЧМТ, при лечении которых ношение чулок со сдавливающим эффектом сопровождалось терапией сертопарином в дозировке 18 мг в день в течение первых суток с момента поступления или операции, если результаты КТ-сканирования не показали прогрессию внутричерепной гематомы.	III	Ни у кого из пациентов с ЧМТ не диагностирован DVT. У девяти пациентов с ЧМТ (3,2 %) выявлено развитие внутричерепных гематом, из них восьмерым была проведена повторная операция. Раннее начало лечения сертопарином после ЧМТ может ассоциироваться с меньшей частотой DVT по сравнению с исторической контрольной группой; однако может наблюдаться и повышенная частота внутричерепного кровотечения.
Norwood et al., 2002 ⁷	Проспективное обсервационное исследование 150 пациентов с ЧМТ, которым для профилактики DVT вводили эноксапарин по 30 мг дважды в день спустя сутки после поступления в реанимационное отделение. Наблюдавшаяся частота DVT составила 2 %. (Протокол исследования был изменен: лечение эноксапарином начинали спустя сутки после любого хирургического вмешательства, а не после поступления в реанимационное отделение, вследствие того, что у двух из 24 (8 %) пациентов развилось послеоперационное кровотечение и им была сделана повторная краниотомия).	III	Частота прогрессирования гематом по данным КТ после начала лечения эноксапарином составила 4 %. Раннее начало лечения эноксапарином после ЧМТ может ассоциироваться с меньшей частотой развития DVT по сравнению с исторической контрольной группой; однако может наблюдаться и повышенная частота внутричерепного кровотечения.

VIII. СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Agnelli G, Piovella F, Buoncristiani P, et al. Enoxaparin plus compression stocking compared with compression stocking alone in the prevention of venous thromboembolism after elective neurosurgery. *N Engl J Med* 1998;339:80–85.
2. Black PM, Baker MF, Snook CP. Experience with external pneumatic calf compression in neurology and neurosurgery. *Neurosurgery* 1986;18:440–444.
3. Buller HR, Agnelli, Hull RD et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126:401S–428S.
4. Davidson JE, Williams DC, Hoffman. Effect of intermittent pneumatic leg compression on intracranial pressure in brain-injured patients. *Crit Care Med* 1993;21:224–227.
5. Gerlach R, Scheuer T, Beck J et al. Risk of postoperative hemorrhage intracranial surgery after early nadroparin administration: results of a prospective study. *Neurosurgery* 2003;53:1028–1034.
6. Kaufman HH, Satterwhite T, McConnell BJ, et al. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in head-injured patients. *Angiology* 1983;34:627–638.
7. Kim J, Gearhart MM, Zurick A, et al. Preliminary report on the safety of heparin for deep venous thrombosis prophylaxis after severe head injury. *J Trauma* 2002;53:38–42.
8. Kleindienst A, Harvey HB, Mater, E et al. Early antithrombotic prophylaxis with low molecular weight heparin in neurosurgery. *Acta Neurochir (Wein)* 2003;145:1085–1090.
9. Knudson MM, Ikossi DG, Khaw L, et al. Thromboembolism after trauma: an analysis of 1602 episodes from the American College of Surgeons National Trauma Data Bank. *Ann Surg* 2004;240:490–496.
10. Norwood SH, McAuley CE, Berne JD, et al. Prospective evaluation of the safety of enoxaparin prophylaxis for venous thromboembolism in patients with intracranial hemorrhagic injuries. *Arch Surg* 2002;137:696–701.
11. Nurmohamed MT, van Riel AM, Henkens CM, et al. Low molecular weight heparin and compression stockings in the prevention of venous thromboembolism in neurosurgery. *Thromb Haemost* 1996;75:233–238.
12. Page RB, Spott MA, Krishnamurthy S, et al. Head injury and pulmonary embolism: a retrospective report based on the Pennsylvania Trauma Outcomes study. *Neurosurgery* 2004;54:143–148.
13. Skillman JJ, Collins RE, Coe NP, et al. Prevention of deep vein thrombosis in neurosurgical patients: a controlled, randomized trial of external pneumatic compression boots. *Surgery* 1978;83:354–358.
14. Turpie AG, Hirsh J, Gent M, et al. Prevention of deep vein thrombosis in potential neurosurgical patients. A randomized trial comparing graduated compression stockings alone or graduated compression stockings plus intermittent compression with control. *Arch Intern Med* 1989;149: 679–681.

VI. Показания для мониторинга внутричерепного давления

I. РЕКОМЕНДАЦИИ

A. Уровень I

Для обоснования лечебного стандарта по этому вопросу недостаточно данных.

B. Уровень II

Мониторинг внутричерепного давления (ВЧД) должен проводиться для всех небезнадежных пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой (ЧМТ; оценка по шкале комы Глазго [GCS] после реанимации 3–8 баллов) и с аномальными данными сканирования методом компьютерной томографии (КТ). Аномальные данные сканирования головы методом КТ предполагают обнаружение гематом, ушибов, отечности, грыжеобразования или сдавленных базальных цистерн.

C. Уровень III

Мониторинг ВЧД показан для пациентов с тяжелой ЧМТ и при нормальной картине КТ-сканирования, если при поступлении отмечаются по крайней мере две из следующих особенностей: возраст старше 40 лет, унилатеральные либо билатеральные нарушения позы или систолическое артериальное давление (АД) < 90 мм рт. ст.

II. КРАТКИЙ ОБЗОР

В настоящее время известно, что повреждение мозга при ЧМТ происходит не только в момент травмирования. В последующие часы и дни начинают развиваться многочисленные вторичные нарушения. Большой массив данных, опубликованных с конца 1970-х годов, свидетельствует, что значительное снижение смертности и заболеваемости у пациентов с тяжелой ЧМТ может быть достигнуто в результате применения интенсивных протоколов лечения.^{2,20,22,28} В этих протоколах подчеркивается значение ранней интубации, незамедлительной транспортировки в соответствующее травматологическое лечебное учреждение, незамедлительных реанимационных мероприятий, раннего КТ-сканирования и немедленного удаления значительно поврежденных внутричерепных участков с последующим тщательным ведением пациентов в условиях отделения

интенсивной терапии, подразумевающим также и мониторинг ВЧД.

Основной целью интенсивного мониторинга является поддержание адекватной церебральной перфузии и оксигенации, а также предотвращение вторичных нарушений в период восстановления мозга. Церебральная перфузия снижена, а менее благоприятные исходы ассоциируются с системной гипотензией⁶ и внутричерепной гипертензией (ICH).^{18,33} Церебральное перфузионное давление (ЦПД), косвенный показатель мозгового кровоснабжения, характеризует параметры среднего артериального давления (МАР) и ВЧД. Величины ЦПД, меньшие 50, ассоциируются с неблагоприятным исходом (см. раздел, посвященный ЦПД). Единственным способом надежно определять ЦПД и церебральную гиперперфузию является непрерывный мониторинг ВЧД и артериального давления.^{4,5,23,31}

Процедура мониторинга ВЧД, как и использование любого другого инвазивного устройства для мониторинга, имеет прямую стоимость, использует медперсонал для введения, поддержания, коррекции и лечения, и соответственно имеет связанные с ней риски (см. раздел, посвященный технологии мониторинга ВЧД). Над всеми эти соображениями должна превалировать выгода или польза от мониторинга ВЧД, поскольку с помощью этой процедуры можно выявлять пациентов, входящих в группу риска по ICH. Все это должно также сводить к минимуму риски профилактического лечения ICH в отсутствие мониторинга ВЧД.

Существует три ключевых вопроса, касающихся методологии мониторинга ВЧД у пациентов с ТВИ:

1. У каких пациентов существует риск ICH?
2. Приносят ли пользу данные о ВЧД?
3. Оказывают ли мониторинг и коррекция ВЧД благоприятное воздействие на исход заболевания?

III. ПРОЦЕДУРА

Для нынешнего обновленного издания поиск в системе Medline проводился за период с 1996 года по июль 2004 года (сведения о стратегии поиска см. в Приложении В), а его результаты были дополнены литературными источниками, рекомендованными экспертами или выявленными в списках литературы. 12 из 36 потенциально релевантных исследований были включены

в существующую уже таблицу и использованы в качестве доказательств по данной проблеме (таблицы доказательств I, II и III).

IV. НАУЧНОЕ ОБОСНОВАНИЕ

У каких пациентов существует риск ИСН?

Корреляция между ИСН и неблагоприятным исходом у пациентов с тяжелой ЧМТ показана в нескольких работах.^{2,17,18,22,25} Коматозные (GCS < 9) пациенты с ЧМТ составляют группу самого высокого риска по ИСН.^{18,26} Результаты КТ-сканирования при госпитализации являются переменными прогностическими факторами ИСН у пациентов при тяжелой ЧМТ, как показано в следующих работах:

В 1982 году Narayan et al. опубликовали результаты проспективного исследования серии пациентов с тяжелой ЧМТ, демонстрирующие, что у коматозных пациентов с ЧМТ с аномальной картиной КТ частота ИСН составляла 53–63%.²⁶ В противоположность этому у пациентов с нормальной картиной КТ при госпитализации частота ИСН была сравнительно низкой (13%). Однако в группе с нормальной картиной КТ, если у пациентов выявлялись по крайней мере три негативных признака (возраст старше 40 лет, унилатеральное или билатеральное нарушение моторики позы или систолическое АД < 90 мм рт. ст.), риск возникновения ИСН был почти таким же, как и у пациентов с аномальной картиной КТ.

Другие исследователи также выявили сравнительно низкую частоту ИСН у пациентов с тяжелой ЧМТ при нормальной картине КТ-сканирования. В 1986 году Lobato et al. обследовали 46 пациентов с тяжелой ЧМТ, у которых была совершенно нормальная картина при КТ-сканировании в течение нескольких дней (1–7) после травмирования.¹⁶ Они отметили, что «стойкий подъем ВЧД у этих пациентов не наблюдался, из чего следует, что мониторинг ВЧД не обязателен в случае нормальных результатов сканирования». Однако поскольку у трети пациентов с нормальной картиной сканирования при госпитализации в течение нескольких первых дней с момента травмы развивалась новая патология, авторы порекомендовали стратегию более позднего сканирования. В 1990 году в своем проспективном многоцентровом исследовании 753 пациентов с тяжелой ЧМТ Eisenberg et al. обнаружили, что пациент, результаты КТ-сканирования которого при его госпитализации не показывали значительных повреждений, смещения срединной линии или аномалии цистерн, имеет вероятность развития ИСН от 10–до 15%.⁹

В 1998 году Roca et al. скоррелировали классифицированные по Маршаллу результаты КТ-сканирования, проведенного при госпитализации пациентов с тяжелой ЧМТ, с частотой развития ИСН и нашли, что три из 94 пациентов имели диффузные повреждения степени I (без видимой внутричерепной патологии на КТ).²⁹ Эти

пациенты имели ВЧД менее 20 мм рт. ст.; однако у одного пациента картина КТ со временем изменилась, указав на диффузное поражение степени II, что свидетельствует о том, что у одного из трех пациентов с тяжелой ЧМТ и нормальной КТ при поступлении развились свежие внутричерепные нарушения.

В 2004 году Miller et al. выполнили ретроспективный обзор данных по 82 пациентам с тяжелой ЧМТ без массивных хирургических повреждений.²³ Они не провели корреляцию характеристик КТ по смещению срединной линии, базальным цистернам, желудочковому сглаживанию, сдавливанию борозд и по контрастированию серого/белого вещества с изначальным ВЧД, хотя выявилась корреляция с более поздними высокими величинами ВЧД.

Lee et al. (1998) исследовали связь между изолированным аксональным поражением (DAI) и ИСН у 36 из 660 пациентов с тяжелой ЧМТ.¹⁵ Пациенты подвергались мягкой гипервентиляции, и у них регистрировались максимальные почасовые величины ВЧД, причем 90% значений были ниже 20 мм рт. ст. У десяти пациентов все зарегистрированные показатели ВЧД были ниже 20 мм рт. ст., а у остальных – выше 20 мм рт. ст., причем у четверых величины были выше 40 мм рт. ст. (что было связано с их лихорадочным состоянием). Четыре пациента умерли, а исход у остальных при выписке коррелировал с выраженностью DAI.

Резюмируя, можно сказать, что у пациентов с тяжелой ЧМТ и нормальной картиной КТ-сканирования при госпитализации и в отдаленном времени, не связанной с параметрами состояния при поступлении, наблюдается заметно меньшая частота ИСН. 26 Аномальные результаты КТ-сканирования являются переменными прогностическими признаками ИСН, за исключением результатов КТ-сканирования, показывающих тяжелую внутричерепную патологию.

Приносят ли пользу данные о ВЧД?

Данные о ВЧД могут использоваться для прогнозирования исхода и вероятности развития внутричерепной патологии, для расчета и коррекции ЦПД, для определения возможности проводить лечебный дренаж спинномозговой жидкости (CSF) при мониторинге вентрикулярного ВЧД и для ограничения потенциально неблагоприятной терапии с целью снижения ВЧД. ВЧД представляет собой надежный прогностический фактор исхода ЧМТ, и пороговые величины лечения рекомендуются именно на основании этих данных^{18,20,22,25} (см. раздел, посвященный пороговому ВЧД).

Результат мониторинга ВЧД может оказаться первым показателем развития внутричерепной патологии и массивных хирургических повреждений. Servadei et al. (2002) исследовали 110 последовательно поступивших пациентов с травматическим субарахноидальным кровоизлиянием, из которых у 31 была тяжелая ЧМТ и ко-

VI. ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ МОНИТОРИНГА ВНУТРИЧЕРЕПНОГО ДАВЛЕНИЯ

торым проводился мониторинг ВЧД.³⁴ Результат мониторинга ВЧД оказался первым показателем развития поражения в 20 % случаев в группе с тяжелой ЧМТ, в которой четверо из пяти были прооперированы.

Коррекция ЦПД не может проводиться без измерений ВЧД и МАВР. Уровни ЦПД используются для терапевтического вмешательства, корректирующего и МАВР, и ВЧД (см. раздел, описывающий ЦПД).

Профилактическое лечение ВЧД без его мониторинга связано с определенным риском. Длительная гипервентиляция способствует менее благоприятному исходу²⁴ и значительно уменьшает мозговой кровоток на основе мониторинга кислородного насыщения яремной вены.^{11,35} Профилактический паралич способствует пневмонии и продлевает пребывание в отделении интенсивной терапии (ОИТ).¹³ Барбитураты повышают риск гипотензии, и их профилактическое применение не рекомендуется.³⁰ Маннитол дает различные реакции со стороны ВЧД, выражающиеся как в величине ВЧД, так и в его длительности.^{19,21}

Резюмируя, можно сказать, что данные о ВЧД полезны для прогнозирования и определения стратегии лечения.

Оказывают ли мониторинг и коррекция ВЧД благоприятное воздействие на исход заболевания?

Рандомизированное исследование, заключающееся в мониторинге ВЧД с коррекцией и без нее, скорее всего, проводиться не будет. Точно так же маловероятно проведение испытания, заключающегося в лечении системной гипотензии или отказа от него. И гипотензия, и повышенное ВЧД являются основными причинами летального исхода при тяжелой ЧМТ, и поэтому проводится их лечение при подозрении на любой из этих диагнозов независимо от того, отслеживается ли ВЧД или артериальное давление. Остается вопрос, отражает ли ИСН необратимую прогрессирующую патологию, полученную при травмировании? Частично на этот вопрос можно ответить, изучив картину исходов у тех пациентов, которые реагируют на лечение, понижающее ВЧД.

Eisenberg et al. (1988) в своем многоцентровом исследовании сообщили об использовании пентобарбитала для лечения пациентов с повышенным ВЧД, устойчивым к любому другому лечению.⁸ В их исследовании пациенты, у которых ВЧД удавалось скорректировать, давали гораздо более благоприятный исход заболевания, чем те, которым лечение не помогало.

Saul and Ducker³² проспективно исследовали 127 пациентов с тяжелой ЧМТ, при лечении которых применялся маннитол и дренаж СМЖ, при ВЧД у этих пациентов, равном 20–25 мм рт. ст. Было проведено сравнение с группой в 106 пациентов, которых лечили при более низком ВЧД, равном 15 мм рт. ст. Авторы обнаружили значительное снижение смертности в группе с более низким порогом ВЧД.

Howells et al. обнаружили, что пациенты, которые реагировали на коррекцию ЦПД, влияющую на ВЧД, давали более благоприятный исход.¹² Они исследовали 64 пациента, лечение которых выполнялось в соответствии с протоколом, направленным на коррекцию ЦПД (ЦПД > 70 и ВЧД < 25 мм рт. ст.). Пациенты с незатронутой авторегуляцией давления, которые реагировали на протокол коррекции ЦПД снижением ВЧД, давали значительно более благоприятный исход по сравнению с пациентами, которые реагировали подъемом ВЧД (пресорно-пассивная авторегуляция). Возможно, что пациенты с интактной авторегуляцией давления хорошо перенесли бы высокое ВЧД и низкое ЦПД и без изменения исхода, но уточнение этого факта потребовало бы включить в данное исследование группу «без лечения».

Декомпрессионная краниотомия по поводу ИСН связана с более благоприятными исходами у тех пациентов, у которых наблюдалось снижение ВЧД. Aarabi et al. исследовали 50 последовательных пациентов с тяжелой ЧМТ, 40 из которых имели диагноз неизлечимого ИСН и которым была сделана декомпрессионная краниотомия, приведшая к значительно снижению ВЧД от средней величины 24 до 14 мм рт. ст.¹ У переживших 30-дневный период из первоначальной выборки ($n = 39$) благоприятный исход наблюдался (4 или 5 баллов по шкале исходов Глазго [GOS]) в 51,3 %. Подобные же результаты отмечены в работе Timofeev et al., описывающей исследование 49 пациентов с тяжелой ЧМТ и с ИСН, которым была проведена декомпрессионная краниотомия.³⁶

Влияет ли мониторинг ВЧД непосредственно на исход болезни? Cremer et al. описали ретроспективный анализ пациентов с тяжелой ЧМТ, лечение которых проводилось в двух различных травматологических центрах с различной методикой применения мониторинга ВЧД.⁷ Один из центров с 122 пациентами не проводил мониторинг ВЧД, а применял лечение для снижения ВЧД (82 % седативных и паралитических, 25 % маннитола, 22 % гипервентиляции и 2 % желудочкового дренажа), сравнивался с другим центром с 211 пациентами, в котором 67 % пациентов с тяжелой ЧМТ проводился мониторинг ВЧД, а коррекция ВЧД была более интенсивной, за исключением гипервентиляции и желудочкового дренажа, которые одинаково использовались в обоих центрах. Показатели смертности и оценки по шкале GOS через 12 месяцев были практически одинаковыми. Однако различия между группами в этих выборках делают результаты минимально полезными. У пациентов в центре с мониторингом ВЧД гипотензия при поступлении наблюдалась более чем в два раза чаще, чем в центре, который не проводил мониторинг ВЧД и в котором также было значительное число пациентов, переведенных из других больниц.

Протоколы, предусматривающие мониторинг ВЧД и другие более современные виды мониторинга, дали бо-

VI. ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ МОНИТОРИНГА ВНУТРИЧЕРЕПНОГО ДАВЛЕНИЯ

более благоприятные исходы по сравнению с более ранним периодом, в котором не использовались протоколы.^{27,10,28} Кроме того, сообщалось, что частота мониторинга ВЧД в травматологических центрах связана с более благоприятными исходами.^{3,14}

Резюмируя, можно сказать, что у пациентов, у которых не наблюдается ИСН или которые реагируют на лечение, понижающее ВЧД, показатель смертности ниже, чем у пациентов, ИСН не поддается корректровке. Отсутствуют сведения о пациентах, которым не проводилось лечение ИСН, в сравнении пациентами, которым проводилось лечение ИСН, и очень мало данных по исходам у пациентов, которые реагируют на терапию, понижающую ВЧД.³⁰

V. РЕЗЮМЕ

Имеются данные в поддержку использования мониторинга ВЧД у пациентов с тяжелой ЧМТ при наличии у них риска ИСН. ВЧД нельзя достоверно прогнозировать на основании одного лишь КТ-сканирования. Данные о ВЧД полезны для прогнозирования исхода и определения стратегии лечения, а пациенты, реагирующие на лечение, понижающее ВЧД, характеризуются более благоприятным исходом заболевания. Ограни-

ченные данные о повышении шанса благоприятного исхода у пациентов, которые реагировали на лечение, понижающее ВЧД, предполагают и мониторинг ВЧД для лечения этой группы пациентов. Отсутствие мониторинга ВЧД при лечении повышенного ВЧД может быть негативным фактором и привести в результате к менее благоприятному исходу.

VI. КЛЮЧЕВЫЕ ВОПРОСЫ ДЛЯ ДАЛЬНЕЙШИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Рандомизированное клиническое исследование (РКИ) мониторинга ВЧД – с коррекцией и без коррекции – было бы чрезвычайно полезным в целях установления значимости лечения ИСН, но его проведение маловероятно, учитывая, что большинство специалистов по ЧМТ считают параметры ВЧД или ЦПД основным фактором, определяющим тактику лечения в ОИТ пациентов с тяжелой ЧМТ. Дальнейшее исследование нормальных результатов КТ-сканирования у пациентов с тяжелой ЧМТ и частоты ИСН, а также развития поражений было бы полезным для определения группы, которой могли бы и не потребоваться мониторинг и коррекция ВЧД.

VII. ТАБЛИЦЫ ДОКАЗАТЕЛЬСТВ

Таблица доказательств I. У КАКИХ ПАЦИЕНТОВ СУЩЕСТВУЕТ ВЫСОКИЙ РИСК ИСН?

Литература	Описание исследования	Класс данных	Заключение
Eisenberg et al., 1990 ⁹	Проспективное многоцентровое исследование, в котором авторы изучили результаты КТ-сканирования 753 пациентов с тяжелой ЧМТ, которым проводилось едиобразное лечение.	III	«Для пациентов с тяжелой ЧМТ, у которых первоначальное КТ-сканирование не выявило значительных повреждений, сдвига срединной линии или аномальных цистерн, вероятность развития повышенного давления составляет 10–15 %».
Lobato et al., 1986 ¹⁶	Исследование 46 пациентов с тяжелой ЧМТ, имеющих нормальную картину КТ с 1 по 7 день после травмирования.	III	«Стойкое повышение ВЧД не наблюдалось у этих пациентов, что указывает на возможность не проводить мониторинг ВЧД в случае нормальной картины сканирования». Однако была рекомендована стратегия контролируемого сканирования, поскольку у трети пациентов с нормальными результатами сканирования при поступлении развилась новая патология в первые несколько дней после травмирования.
Marmarou et al., 1991 ¹⁸	Исследование 428 пациентов с тяжелой ЧМТ, описывающее связь между повышенным ВЧД (>20 мм рт. ст.), гипотензией и исходом.	III	Доля показаний измеренного ВЧД > 20 мм рт. ст. имела большое значение при объяснении исхода ($p < 0,0001$). По мере повышения ВЧД благоприятный исход

VI. ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ МОНИТОРИНГА ВНУТРИЧЕРЕПНОГО ДАВЛЕНИЯ

Miller et al., 1981 ²²	Серия из 225 проспективных последовательных пациентов с тяжелой ЧМТ, протокол лечения которых был унифицированным и интенсивным, в попытке соотнести исход с несколькими клиническими переменными.	III	становится все менее вероятным, тогда как вероятность неблагоприятного исхода возрастает. Следующим очень важным фактором прогнозирования исхода явилась доля данных измерений среднего артериального давления (АД) < 80 мм рт. ст. Пациенты, имеющие по шкале GCS < 8 баллов, находятся в группе высокого риска развития ИСН. К факторам, являющимся важными для прогнозирования неблагоприятного исхода, относились следующие: наличие внутричерепной гематомы, пожилой возраст, нарушения моторики, нарушенные или отсутствующие движения глаз или реакции зрачков на свет, раннее развитие гипотензии, гипоксемия или гиперкапния; повышение ВЧД > 20 мм рт. ст., несмотря на искусственную вентиляцию.
Narayan et al., 1982 ²⁶	Выполнен анализ сведений по 207 последовательным пациентам с тяжелой ЧМТ, которым проводился мониторинг ВЧД, с целью определения эффективности и необходимости мониторинга ВЧД.	III	Коматозные пациенты с аномальной картиной КТ- сканирования имели частоту ИСН 53–63 %, тогда как у пациентов с нормальной картиной КТ-сканирования при поступлении рост ВЧД наблюдался в 13 % случаев. Однако и у пациентов с нормальной картиной КТ-сканирования, но с двумя или тремя негативными факторами (возраст > 40 лет, уни- или билатеральное нарушение позы или систолическое АД < 90 мм рт. ст.) ИСН наблюдалась в 60 % случаев. Пациенты, имеющие по шкале GCS ≤ 8 are at high risk for developing ICH, especially if their CT scan is abnormal.
Новые исследования			
Lee et al., 1998 ¹⁵	Проанализированы данные о ВЧД и ЦПД по 36 пациентам с тяжелой ЧМТ с клиническими и радиологическими признаками диффузного аксонального повреждения.	III	Из 2698 почасовых пиков ВЧД 905 имели величину 20 мм рт. ст.
Miller et al., 2004 ²³	По 82 пациентам с тяжелой ЧМТ ретроспективно проанализированы исходных томограмм в сравнении с показателем ВЧД.	III	Данные КТ по дифференциации серого/белого, транссерповидному грыжеобразованию, величине желудочков и по бороздам базилярных цистерн были связаны с внутричерепной гипертензией, хотя и не являлись прогностическим фактором.
Poca et al., 1998 ²⁹	Паттерны подъемов ВЧД коррелировали с диагностическими категориями КТ у 94 пациентов с тяжелой ЧМТ.	III	Внутричерепная гипертензия коррелировала с паттернами травмы, определяемыми при КТ-сканировании. Диффузное повреждение I типа не обнаруживало подъема ВЧД, тогда как частота II типа была 27,6 %, III типа – 63,2 % и IV типа – 100 %. У одного из трех пациентов, КТ-сканирование которого не показало патологии, развились новые внутричерепные нарушения.
Narayan et al., 1981 ²⁵	Клинические признаки, величины мультимодального мозгового потенциала, результаты КТ-сканирования и данные о ВЧД проспективно регистрировались и анализировались по 133 пациентам с тяжелой ЧМТ, чтобы убедиться в их точности и относительной ценности либо по отдельности,	III	ВЧД > 20 мм рт. ст. показало, что лечение ассоциировалось со значительно менее благоприятным прогнозом (36 % пациентов с незначительной или умеренной потерей трудоспособности по шкале GOS), чем если бы ВЧД было < 20 мм рт. ст. (80 % пациентов с хорошим восстановлением или умеренной потерей трудоспособности).

VI. ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ МОНИТОРИНГА ВНУТРИЧЕРЕПНОГО ДАВЛЕНИЯ

Таблица доказательств II. Приносят ли пользу данные о ВЧД?

Литература	Описание исследования	Класс данных	Заключение
	либо в различных сочетаниях для прогнозирования одной из двух категорий исхода.		
Новое исследование			
Servadei et al., 2002 ³⁴	Диапазоны ВЧД, выявленные у пациентов с травматическим субарахноидальным кровоизлиянием для определения каких-либо заметных изменений, прогнозирующих ухудшение картины КТ.	III	Мониторинг ВЧД был первым показателем развивающихся нарушений у 20 % пациентов. Однако у 40 % пациентов ухудшение картины КТ-сканирования не было связано подъемами ВЧД, и таким образом результат мониторинга ВЧД сам по себе может неадекватно соответствовать отклонениям на томограмме.

Таблица доказательств III. Оказывает ли мониторинг ВЧД благоприятное воздействие на исход заболевания?

Литература	Описание исследования	Класс данных	Заключение
Eisenberg et al., 1988 ⁸	В многоцентровом исследовании 73 пациента с тяжелой ЧМТ и повышенным ВЧД были рандомизированы в группы, которым был предписан либо режим, предусматривавший высокие дозы пентобарбитала, либо режим сходный, но не включавший пентобарбитал.	II	Поскольку все решения, касающиеся схемы лечения основывались на данных о ВЧД, терапия непременно предусматривала мониторинг ВЧД. У пациентов, ВЧД которых могло корректироваться пентобарбиталом, наблюдался гораздо более благоприятный исход, чем у тех, у кого ВЧД не мог быть скорректировано. Через 1 месяц 925 пациентов, положительно реагировавших на лечение, остались в живых, а 83 % тех, кто не реагировал на лечение, умерли.
Saul et al., 1982 ³²	Проспективное исследование 127 пациентов с тяжелой ЧМТ, прошедших курс лечения маннитолом и дренажем СМЖ по поводу ВЧД > 20–25 мм рт. ст. и 106 пациентов, которых лечили сходным образом, за исключением того, что лечение проходило при более низком уровне ВЧД (> 15 мм рт. ст.).	III	Смертность составила 46 % у пациентов, прошедших лечение по поводу ВЧД > 20–25 мм рт. ст. и 28 % у 106 пациентов, леченных на уровне ВЧД > 15 мм рт. ст.
Новые исследования			
Aarabi et al., 2006 ¹	Проспективное клиническое исследование 50 пациентов с тяжелой ЧМТ, 40 из которых имели неподдающуюся лечению ИСН, причем ВЧД у них измерялся до декомпрессионной краниотомии.	III	Из подгруппы в 40 человек, у которых ВЧД измерялось до декомпрессии, среднее ВЧД снизилось после декомпрессии с 23,9 до 14,4 мм рт. ст. ($p < 0,001$). Из переживших 30 дней во всей первоначальной группе в 50 человек ($n = 39$) 51,3 % имели 4 или 5 баллов по шкале GOS.

(продолжение на след. странице)

VI. ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ МОНИТОРИНГА ВНУТРИЧЕРЕПНОГО ДАВЛЕНИЯ

ТАБЛИЦА ДОКАЗАТЕЛЬСТВ III. ОКАЗЫВАЕТ ЛИ МОНИТОРИНГ ВЧД БЛАГОПРИЯТНОЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ НА ИСХОД ЗАБОЛЕВАНИЯ?
(ПРОДОЛЖЕНИЕ)

Литература	Описание исследования	Класс данных	Заключение
Cremer et al., 2005 ⁷	Ретроспективное исследование со сбором проспективных данных по исходам, в котором сравниваются показатели смертности и оценки по шкале GOS через 12-месяцев у пациентов с тяжелой ЧМТ, прошедших лечение в двух больницах, причем в одной из больниц проводился мониторинг ВЧД ($n = 211$), а в другой – нет ($n = 122$).	III	Через 12 месяцев значительного различия в смертности или в оценке по GOS не наблюдалось. Исходное различие между группами по гипотензии при госпитализации и по числу пациентов, переведенных из других больниц.
Fakhry et al., 2004 ¹⁰	Ретроспективное сравнение показателей смертности и исходов у пациентов с тяжелой ЧМТ в трех группах, обследованных: (1) до применения основанного на рекомендациях протокола (1991–1994 гг., $n = 219$); (2) после применения протокола с малой степенью соответствия ему (1995–1996 гг., $n = 188$); (3) после применения протокола с высокой степенью соответствия ему (1997–2000 гг., $n = 423$).	III	Значительное снижение смертности между пациентами по данным за период 1991–1996 гг. и за период 1997–2000 гг. (4,55, ($p = 0,047$)). Значительно большее число пациентов с 4 или баллами по GOS в выборке 1997–2000 гг. (61,5 %), чем в выборках 1995–1996 гг. (50,3 %) или 1991–1994 гг. (43,3 %) ($p < 0,001$).
Howells et al., 2005 ¹²	Проспективное сравнение исходов у пациентов с тяжелой ЧМТ, прошедших лечение в двух больницах, в одной из которых соблюдался протокол, ориентированный на ВЧД (ВЧД < 20 мм рт. ст., ЦПД > 60 мм. рт. ст., $n = 67$), а в другой – протокол, ориентированный на CPP (CPP не менее 70 мм рт. ст., ВЧД ниже 25 мм рт. ст. как вторичная цель, $n = 64$).	III	Среди 64 пациентов, прошедших лечение по протоколу, ориентированному на ЦПД, пациенты с интактной авторегуляцией давления, которые реагировали на протокол ЦПД снижением ВЧД, наблюдались значительно более благоприятные исходы по сравнению с теми пациентами, которые реагировали повышением ВЧД.
Lane et al., 2000 ¹⁴	Ретроспективный обзор данных Реестра Онтарио по случаям травматизма, оценивающий 541 пациента с тяжелой ЧМТ, которым проводился мониторинг ВЧД.	III	Когда контролировалась степень тяжести травмы, мониторинг ВЧД ассоциировался с более высокой выживаемостью.
Palmer et al., 2001 ²⁷	Проспективная и ретроспективная выборка в одном травматологическом центре уровня I со сравнением показателей смертности и исходов у пациентов, прошедших лечение до ($n = 37$) и после ($n = 56$) внедрения протокола, основанного на рекомендациях Brain Trauma Foundation.	II	Смертность на 6 месяце значительно снижалась с 43 до 16 % при применении протокола. Количество койко-дней пребывания в ОИТ оставалось таким же, а больничные затраты увеличивались. Количество пациентов, имеющих 4 или 5 баллов по шкале GOS, увеличилось с 27 % в группе, обследованной до выхода рекомендаций, до 69,6 % в группе, обследованной с соблюдением рекомендаций (вероятность благоприятного исхода = 9,13, $p = 0,005$).
Patel et al., 2002 ²⁸	Сравнительный ретроспективный обзор пациентов с тяжелой ЧМТ за два периода времени: до (1991–1993 гг.) и после (1994–1997 гг.) организации специального реанимационного отделения неврологии (NCCU).	III	В группе из 53 пациентов, прошедших лечение до организации специального отделения, мониторинг ВЧД проводился в 59 % случаев. В группе из 129 пациентов, прошедших лечение после организации этого отделения, мониторинг ВЧД проводился в 96 % случаев. Значительно более благоприятные исходы были во второй группе.

VI. ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ МОНИТОРИНГА ВНУТРИЧЕРЕПНОГО ДАВЛЕНИЯ

Timofeev et al., 2006 ³⁶	Ретроспективный анализ исходов у пациентов с тяжелой ЧМТ ($n = 49$), которым была проведена декомпрессионная краниотомия по поводу перистигирующей ИСН.	III	В группе из 27 пациентов, у которых ВЧД измерялось до и после операции, средняя величина ВЧД снизилась с 25 ± 6 мм рт. ст. до 16 ± 6 мм рт. ст. ($p < 0,01$). Из всей выборки 61,2 % пациентов имели хорошее восстановление или умеренную степень утраты работоспособности в баллах по шкале GOS.
-------------------------------------	---	-----	---

VIII. СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Aarabi B, Hesdorffer D, Ahn, E, et al. Outcome following decompressive craniectomy for malignant swelling due to severe head injury. *J Neurosurg* 2006;104:469–479.
2. Becker DP, Miller JD, Ward JD, et al. The outcome from severe head injury with early diagnosis and intensive management. *J Neurosurg* 1977;47:491–502.
3. Bulger E, Nathens A, Rivara F et al. Management of severe head injury: institutional variations in care and effect on outcome. *Crit Care Med* 2002;30:1870–1876.
4. Chambers IR, Treadwell L, Mendelow AD. The cause and incidence of secondary insults in severely head-injured adults and children. *Br J Neurosurg* 2000;14:424–431.
5. Chambers IR, Treadwell L, Mendelow AD. Determination of threshold levels of cerebral perfusion pressure and intracranial pressure in severe head injury by using receiver-operating characteristic curves: an observational study in 291 patients. *J Neurosurg* 2001;94:412–416.
6. Chesnut RM, Marshall LF, Klauber MR, et al. The role of secondary brain injury in determining outcome from severe head injury. *J Trauma* 1993;34:216–222.
7. Cremer O, van Dijk G, van Wensen E, et al. Effect of intracranial pressure monitoring and targeted intensive care on functional outcome after severe head injury. *Crit Care Med* 2005;33:2207–2213.
8. Eisenberg HM, Frankowski RF, Contant CF, et al. High-dose barbiturate control of elevated intracranial pressure in patients with severe head injury. *J Neurosurg* 1988;69:15–23.
9. Eisenberg HM, Gary HE, Jr., Aldrich EF, et al. Initial CT findings in 753 patients with severe head injury. A report from the NIH Traumatic Coma Data Bank. *J Neurosurg* 1990;73:688–698.
10. Fakhry S, Trask A, Waller M et al. Management of brain-injured patients by an evidence-based medicine protocol improves outcomes and decreases hospital charges. *J Trauma* 2004;56:492–500.
11. Gopinath SP, Robertson CS, Contant CF, et al. Jugular venous desaturation and outcome after head injury. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994;57:717–723.
12. Howells T, Elf K, Jones P et al. Pressure reactivity as a guide in the treatment of cerebral perfusion pressure in patients with brain trauma. *J Neurosurg* 2005;102:311–317.
13. Hsiang JK, Chesnut RM, Crisp CB, et al. Early, routine paralysis for intracranial pressure control in severe head injury: is it necessary? *Crit Care Med* 1994;22:1471–1476.
14. Lane PL, Skoretz TG, Doig G, et al. Intracranial pressure monitoring and outcomes after traumatic brain injury. *Can J Surg* 2000;43:442–448.
15. Lee TT, Galarza M, Villanueva PA. Diffuse axonal injury (DAI) is not associated with elevated intracranial pressure (ICP). *Acta Neurochir (Wien)* 1998;140:41–46.
16. Lobato RD, Sarabia R, Rivas JJ, et al. Normal computerized tomography scans in severe head injury. Prognostic and clinical management implications. *J Neurosurg* 1986;65:784–789.
17. Lundberg N, Troupp H, Lorin H. Continuous recording of the ventricular-fluid pressure in patients with severe acute traumatic brain injury. A preliminary report. *J Neurosurg* 1965;22:581–590.
18. Marmarou A, Anderson RL, Ward JD. Impact of ICP instability and hypotension on outcome in patients with severe head trauma. *J Neurosurg* 1991;75:s59–s66.
19. Marshall LF, Smith RW, Rauscher LA, et al. Mannitol dose requirements in brain-injured patients. *J Neurosurg* 1978;48:169–172.
20. Marshall LF, Smith RW, Shapiro HM. The outcome with aggressive treatment in severe head injuries. Part I: the significance of intracranial pressure monitoring. *J Neurosurg* 1979;50:20–25.
21. Mendelow AD, Teasdale GM, Russell T, et al. Effect of mannitol on cerebral blood flow and cerebral perfusion pressure in human head injury. *J Neurosurg* 1985;63:43–48.
22. Miller JD, Butterworth JF, Gudeman SK, et al. Further experience in the management of severe head injury. *J Neurosurg* 1981;54:289–299.
23. Miller MT, Pasquale M, Kurek S, et al. Initial head computed tomographic scan characteristics have a linear relationship with initial intracranial pressure after trauma. *J Trauma* 2004;56:967–972.
24. Muizelaar JP, Marmarou A, Ward JD, et al. Adverse effects of prolonged hyperventilation in patients with severe head injury: a randomized clinical trial. *J Neurosurg* 1991;75:731–739.
25. Narayan RK, Greenberg RP, Miller JD, et al. Improved confidence of outcome prediction in severe head injury. A comparative analysis of the clinical examination, multimodality evoked potentials, CT scanning, and intracranial pressure. *J Neurosurg* 1981;54:751–762.
26. Narayan RK, Kishore PR, Becker DP, et al. Intracranial pressure: to monitor or not to monitor? A review of our experience with severe head injury. *J Neurosurg* 1982;56:650–659.
27. Palmer S, Bader M, Qureshi A et al. The impact of outcomes in a community hospital setting of using the AANS traumatic brain injury guidelines. *J Trauma* 2001;50(4):657–662.
28. Patel HC, Menon DK, Tebbs S, et al. Specialist neurocritical care and outcome from head injury. *Intensive Care Med* 2002;28:547–553.
29. Poca MA, Sahuquillo J, Baguena M, et al. Incidence of intracranial hypertension after severe head injury: a prospective study using the Traumatic Coma Data Bank classification. *Acta Neurochir Suppl* 1998;71:27–30.
30. Roberts I. Barbiturates for acute traumatic brain injury. *The Cochrane Library*, Volume 4, 2005.
31. Rosner MJ, Daughton S. Cerebral perfusion pressure management in head injury. *J Trauma* 1990;30:933–940.
32. Saul TG, Ducker TB. Effect of intracranial pressure monitoring and aggressive treatment on mortality in severe head injury. *J Neurosurg* 1982;56:498–503.
33. Schoon P, Benito ML, Orlandi G, et al. Incidence of intracranial hypertension related to jugular bulb oxygen saturation disturbances in severe traumatic brain injury patients. *Acta Neurochir Suppl* 2002;81:285–287.
34. Servadei F, Antonelli V, Giuliani G, et al. Evolving lesions in traumatic subarachnoid hemorrhage: prospective study of 110 patients with emphasis on the role of monitoring ICP. *Acta Neurochir Suppl* 2002;81:81–82.
35. Sheinberg M, Kanter MJ, Robertson CS, et al. Continuous monitoring of jugular venous oxygen saturation in head-injured patients. *J Neurosurg* 1992;76:212–217.
36. Timofeev I, Kirkpatrick P, Corteen E, et al. Decompressive craniectomy in traumatic brain injury: outcome following protocol-driven therapy. *Acta Neurochir (Suppl)* 2006;96:11–16.

VII. Технология мониторинга внутричерепного давления

I. ЗАКЛЮЧЕНИЯ

При нынешнем состоянии технологии желудочковый катетер, соединенный с наружным тензодатчиком, является наиболее точным, недорогим и надежным методом мониторинга внутричерепного давления (ВЧД). Кроме того, его можно откалибровать *in situ*. Преобразование сигнала ВЧД с помощью оптоволоконных устройств или микротензодатчиков, помещенных в желудочковый катетер, имеет те же преимущества при несколько большей стоимости.

Паренхимальные мониторы ВЧД не могут быть откалиброваны во время мониторинга. Паренхимальные мониторы ВЧД, использующие микротензопреобразователи давления, обладают пренебрегаемым дрейфом. Дрейф измерения не зависит от длительности мониторинга.

Субарахноидальные, субдуральные и эпидуральные мониторы (сопряженные с жидкостью или пневматические) менее точны.

II. КРАТКИЙ ОБЗОР

Если пациенту показан мониторинг ВЧД, необходимо принять решение, какой тип устройства для мониторинга использовать. Оптимальное устройство для мониторинга ВЧД должно быть точным, надежным, экономичным и вызывать минимальную заболеваемость пациента.

Ассоциация по усовершенствованию медицинского инструментария (Association for the Advancement of Medical Instrumentation – AAMI) в сотрудничестве с Комитетом по нейрохирургии (Neurosurgery committee) разработала Американский национальный стандарт для устройств мониторинга внутричерепного давления.² Цель этого стандарта – сформулировать требования к маркировке, безопасности и рабочим характеристикам, а протестировать методы, которые помогут достичь разумного уровня безопасности и эффективности устройств, предназначенных для измерения ВЧД. В соответствии со стандартом AAMI устройство для ВЧД должно иметь следующие технические характеристики:

- Диапазон давления 0–100 мм рт. ст.
- Точность ± 2 мм рт. ст. в диапазоне 0–20 мм рт. ст.
- Максимальная погрешность 10 % в диапазоне 20–100 мм рт. ст.

Современные мониторы ВЧД позволяют выполнять преобразование давления с использованием наружного тензометра, тензометра на кончике катетера или оптоволоконного кончика катетера. Внешние тензометры-преобразователи соединены с внутричерепной полостью пациента через заполненные жидкостью линии, тогда как при использовании преобразователя, находящегося на кончике катетера, он сам помещается внутрь черепной полости. Имеются данные о том, что внешние тензометры-преобразователи точны.¹ Они могут быть откалиброваны, но обструкция в жидкостном соединении может вызвать неточности показаний. Кроме того, внешние тензометры-преобразователи должны неукоснительно удерживаться в фиксированной референтной точке относительно головы пациента, чтобы избежать ошибок измерения.

Микротензометры или оптоволоконные устройства калибруются до введения внутрь черепа и не могут быть вновь откалиброваны после этого введения без помощи связанного с ними желудочкового катетера. Следовательно, если имеется дрейф измерений для устройства и оно не калибруется заново, существует возможность неточного измерения.

III. ПРОЦЕДУРА

Для нынешнего обновленного издания поиск в системе Medline проводился за период с 1996 года по апрель 2006 года (сведения о стратегии поиска см. в Приложении В), а его результаты были дополнены литературными источниками, рекомендованными экспертами или выявленными в списках литературы.⁷ Из 39 потенциально релевантных исследований были включены в уже существующие таблицы и использованы в качестве доказательств по данной проблеме (см. таблицы доказательств I и II).

IV. НАУЧНОЕ ОБОСНОВАНИЕ

При научном обсуждении технологии мониторинга ВЧД рассматриваются следующие аспекты:

- A. Точность и надежность устройства для мониторинга ВЧД
- B. Оптимальное внутричерепное расположение монитора
- C. Осложнения
- D. Затраты

А. Точность и надежность устройства для мониторинга ВЧД

Как указывается в разделе «Методы» данного документа, наилучшие доказательства точности и надежности мониторинга ВЧД могут быть получены в хорошо спланированных исследованиях, которые сравнивали бы одновременно получаемые считывания с тестируемого монитора с показаниями установленного референтного стандарта и которые бы, кроме всего прочего, проводились на массивной выборке пациентов широкого профиля. Желудочковый сопряженный с жидкостью монитор ВЧД является установленным референтным стандартом измерения ВЧД.¹⁷ Было выявлено четырнадцать публикаций, в которых одновременно сравнивался желудочковый монитор с другими мониторами в общей сложности у 273 пациентов с ЧМТ (см. таблицу доказательств I).^{5-7,10,15,19,20,24,27,28,31,32,34,36} В исследованиях местоположение устройств преобразования давления варьируется. В отдельных исследованиях использовался диапазон выборок от пяти пациентов до 51 пациента. Вследствие изменений в технологиях учитывались только самые современные публикации.

В четырех работах сравнивались показания референтного монитора с показаниями преобразователя паренхимального тензомера с катетерным кончиком.^{15,27,28,36} Из них две опубликованы после 1995 года,^{15,36} и в одной из них указано, что показания паренхимального тензомера варьировали в пределах 2 мм рт. ст. относительно референтного стандарта.

Из четырех работ, в которых сравнивались показания референтного монитора с показаниями паренхимальных преобразователей с оптоволоконным катетерным кончиком,^{10,24,32,34} только одна была опубликована после 1995 года³⁴ и указывала на четкую корреляцию между изначальными паренхимальным и желудочковым измерениями.

Точность паренхимальных мониторов ВЧД оценивалась также путем сравнения величины измерения в момент удаления монитора ВЧД с нулевой атмосферой (степень различий = дрейфу).^{1,3,12,15,18,21,29,30,38} В таблице доказательств II приведены данные из работ, опубликованных после 1995 года. Из них две публикации отмечают точность преобразователя-микротензомера^{12,15}, а шесть – оптоволоконных преобразователей.^{3,18,21,29,30,38} Однако литература по оптоволоконным преобразователям устарела, поскольку в 1999 году технология производства и тестирования оптоволоконных преобразователей была (по данным производителя) значительно усовершенствована, а исследования проводились при сборе данных по популяциям, прошедшим лечение до этих усовершенствований. Из 153 отдельных паренхимальных измерений датчиками ВЧД менее 1 % показаний оказалось выше или ниже 5 мм рт. ст. при сравнении с нулевой атмосферой в момент удаления устройства для измерения ВЧД.^{12,15}

В. Оптимальное внутричерепное расположение монитора

Устройство преобразования давления для мониторинга ВЧД может размещаться в эпидуральном, субдуральном, субарахноидальном, паренхимальном или внутрижелудочковом пространстве. Исторически именно желудочковое ВЧД используется как референтный стандарт для сравнения точности мониторов ВЧД при их внутричерепном размещении. Потенциальные риски сдвига катетеров, кровотечения или обструкции заставили прибегнуть к альтернативным областям мониторинга ВЧД.

Из доказательств класса III, включенных в данный обзор, получены следующие утверждения относительно места расположения монитора ВЧД.

- Измерение желудочкового давления является референтным стандартом для мониторинга ВЧД.^{2,5-7,10,12,15,16,18,19-21,27,28,31,32,33,36,40,41}
- Измерение ВЧД с помощью паренхимального микротензодатчика^{15,36} сходно с измерением желудочкового ВЧД. Некоторые исследователи обнаружили, что результат субдурального и паренхимального мониторинга давления с помощью оптоволоконного кончика катетера не всегда хорошо коррелировал с показаниями желудочкового ВЧД (следует отметить, что имеющиеся в настоящее время оптоволоконные преобразователи не были предметом клинической публикации).^{18,21,29,30,34,38}
- Сопряженные с жидкостью эпидуральные устройства или субарахноидальные болты^{2,4,8,16,19,20,40} и пневматические эпидуральные устройства^{7,31,33} менее точны, чем мониторы желудочкового ВЧД. Были продемонстрированы значительные различия в показаниях устройств для ВЧД, помещаемых в паренхиму или в субдуральное пространство.¹³

С. Осложнения

К осложнениям, возникающим в ходе мониторинга ВЧД, относятся инфекция (см. раздел «Профилактика инфекций»), кровотечение, нарушение функций, обструкция или неправильное расположение катетера. В то время как современная литература предполагает, что в общем случае эти осложнения не вызывают долгосрочной заболеваемости у пациентов, они, тем не менее, могут вызывать неточности в показаниях ВЧД и увеличивать затраты из-за необходимости замены монитора.

i. Кровотечение. Кровотечение, вызванное устройством для ВЧД, в большинстве работ не определяется в аспекте объема гематом при КТ головы или в аспекте заболеваемости. Восемь публикаций были посвящены гематомам, связанным с вентрикулостомией,^{9,14,21,22,23,26,37,39} и в них отмечалась средняя частота в 1,1 % по сравнению с 11 % в статье о субарахноидальных болтах (без гематом), субдуральных катетерах (без гематом)²³ и микротензометрических устройствах (три гематомы у 28 пациентов).¹⁵ После 1999 года отсутствуют публикации относительно частоты осложнений в популяциях при использовании усовершенствованных оптоволоконных преобразователей. Значительные гематомы с необходимостью хирургического удаления наблюдались у 0,5 % пациентов в опубликованных работах по более чем 200 пациентам, получившим мониторинг ВЧД.^{22,26,34}

ii. Нарушение функционирования. Нарушения функционирования или проходимости сопряженных с жидкостью желудочковых катетерах, субарахноидальных болтах или субдуральных катетерах отмечались в 6,3 %, 16 % и 10,5 % случаев соответственно.^{2,3,23} В отчетах о неправильном положении желудочковых катетеров упоминалось, что 3 % пациентов нуждались в хирургической ревизии.^{25,26,35} После 1999 года отсутствуют публикации о частоте осложнений при использовании усовершенствованных оптоволоконных преобразователей в популяциях. Нарушения функционирования микротензометрических устройств отмечались в 0 % случаев.^{12,15}

VII. ТЕХНОЛОГИЯ МОНИТОРИНГА ВНУТРИЧЕРЕПНОГО ДАВЛЕНИЯ

Как описано выше, каждый тип системы преобразования давления и внутричерепного расположения монитора чреват осложнениями. В оптимальной системе мониторинга ВЧД необходимо решать такие задачи, как калибровка, выявление инфицирования и проверка сопряженных с жидкостью устройств на предмет обструкции. Ниже в таблице 2 обобщаются данные об упомянутых выше параметрах по каждому типу монитора ВЧД.

D. Затраты

Оценочная стоимость различных устройств для измерения ВЧД представлена в таблицах 1 и 2. Многократно используемое аппаратное обеспечение, которое необходимо приобрести вместе с ВЧД-устройствами, использующими оптоволоконные датчики и тензометрические кончики катетеров, варьирует по стоимости от \$6000 до \$10000 на одну койку. Устройство для преобразования ВЧД с помощью наружного тензометра стоит \$208 по сравнению со средней стоимостью микротензодатчика или оптоволоконных преобразователей в \$545.

Таблица 1. Стоимость устройств для мониторинга ВЧД (в ценах 2005 г.)

<i>Местоположение устройства</i>	<i>Метод преобразования давления</i>	<i>Описание продукта и номер по каталогу</i>	<i>Оценочная стоимость в ценах 2005 г. (в долларах)</i>	<i>Мониторный дисплей многократного использования и/или калибровочное устройство (в долларах)</i>
Желудочковое	ФС наружный тензодатчик	Непатентованный: Желудочковый катетер	\$75	
		Наружный дренажный мешок	\$80	
		Преобразователь Abbott Transpac IV	\$53	
	ФС микротензометрический катетерный кончик	Codman: Наружный дренажный мешок для спинномозговой жидкости	\$197	
		Микросенсорный набор для желудочкового мониторинга	\$600	\$6,600
		Монитор		
ФС оптоволоконный	Integra Neuroscience: Наружный дренажный мешок для спинномозговой жидкости	\$80		
	Набор для микрожелудочкового мониторинга давления	\$450		
	Многопараметрический МРМ-1		\$10,000 ^a	
Паренхимальное	Пневматический Микротензомер	Speigelberg	н/д	н/д
		Codman: Микросенсорный набор для желудочкового мониторинга	\$600	\$6,600
	Оптоволоконный	Integra Neuroscience: Набор для микрожелудочкового мониторинга давления	\$450	
		Многопараметрический МРМ-1		\$10,000 ^a
Субарахноидальное	Пневматический ФС наружный тензодатчик	Speigelberg	н/д	н/д
		Непатентованный: Желудочковый катетер	\$75	
Субдуральное	Микротензомер	Преобразователь Abbott Transpac IV	\$53	
		Codman: Микросенсорный набор для желудочкового мониторинга	\$600	\$6,600
		Монитор		
	Оптоволоконный	Integra Neuroscience: Набор для микрожелудочкового мониторинга давления	\$450	
		Многопараметрический МРМ-1		\$10,000 ^a
		ФС наружный тензодатчик		
Эпидуральное	ФС наружный тензодатчик	Непатентованный: Преобразователь Abbott Transpac IV	\$53	
		Непатентованный: Преобразователь Abbott Transpac IV	\$53	
	Пневматический	Speigelberg	н/д	н/д

^aМногопараметрический монитор температуры и кислорода, а также ВЧД. ФС, сопряженный с жидкостью н/д, нет данных

VII. ТЕХНОЛОГИЯ МОНИТОРИНГА ВНУТРИЧЕРЕПНОГО ДАВЛЕНИЯ

V. РАНЖИРОВАНИЕ ТЕХНОЛОГИИ МОНИТОРИНГА ВЧД

Устройства для мониторинга ВЧД ранжировались на основании их точности, надежности и стоимости следующим образом.

1. Внутривенные устройства—сопряженный с жидкостью катетер с наружным тензометром
2. Внутривенные устройства—микротензометр или оптоволоконное устройство
3. Паренхимальные преобразователи давления
4. Субдуральные устройства
5. Субарахноидальные сопряженные с жидкостью устройства
6. Эпидуральные устройства

Таблица 2. Ранжирование технологий мониторинга ВЧД

<i>Местоположение устройства</i>		<i>Метод преобразования давления</i>	<i>Точность</i>	<i>Перекалибровка</i>	<i>Оценочная стоимость в ценах 2005 г. (в долларах)</i>
Желудочковое	1	ФС наружный тензодатчик	+	+	\$208
	2	ФС наружный микротензодатчик	+	+	\$600
	3	ФС оптоволоконный	н/д	+	\$450
Паренхимальное	4	Микротензометр	+	-	\$600
	5	Оптоволоконный	н/д	-	\$450
Субарахноидальное	6	ФС наружный тензодатчик	-	+	\$53
Субдуральное	7	Микротензометр	-	-	\$600
	8	Оптоволоконный	н/д	-	\$450
	9	ФС наружный тензодатчик	-	+	\$53
Эпидуральное	10	ФС наружный тензодатчик	-	+	85
		Пневматический	-	+	н/д

^aВ 1999 году производственный процесс и процедура тестирования были значительно усовершенствованы, что не являлось предметом клинической публикации.

ФС, сопряженный с жидкостью
н/д, нет данных

VI. РЕЗЮМЕ

У пациентов, получавших мониторинг ВЧД, наиболее точным и экономичным методом мониторинга ВЧД оказалось использование желудочкового катетера, соединенного с наружным тензометрическим преобразователем. Клинически значимые инфекции или кровотечения, вызванные устройствами для ВЧД и являющиеся причиной заболеваемости у пациентов, редки и не должны влиять на принятое решение о проведении мониторинга ВЧД.

Паренхимальные преобразовательные устройства измеряют ВЧД подобно желудочковому ВЧД, но при их использовании могут наблюдаться различия в измерениях вследствие невозможности перекалибровки. Эти устройства более предпочтительны в случаях, когда не измеряется желудочковое ВЧД или возникает нарушение проходимости жидкости. Субарахноидальные или субдуральные сопряженные с жидкостью устройства, равно как и эпидуральные устройства для ВЧД в настоящее время менее точны.

VII. КЛЮЧЕВЫЕ ВОПРОСЫ ДЛЯ ДАЛЬНЕЙШИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

- Стандарт характеристик для мониторинга ВЧД должен предусматривать измерения клинического дрейфа ВЧД *in vivo*. Тестирование устройств *in vitro* не обязательно

отражает их функционирование в клинике. Характеристики устройств для измерения ВЧД должны рассматриваться в контексте того, какие данные необходимы для ведения пациентов, получающих мониторинг ВЧД.

- Неясно, являются ли нормой различные значения желудочкового и паренхимального ВЧД. Исследования с одномоментным измерением желудочкового и паренхимального ВЧД отмечают как положительные, так и отрицательные отклонения. Однако результаты этих исследований трудно интерпретировать, если устройство для ВЧД оказывается неточным. Необходимо исследование измерений паренхимального и желудочкового ВЧД с применением точного преобразовательного устройства.
- Необходимо исследование и для ответа на вопрос, обеспечивает ли паренхимальный мониторинг в месте ушиба или около него такие данные о ВЧД, которые позволят улучшить лечение ВЧД и последующий исход заболевания по сравнению с другими местами мониторинга ВЧД.
- Дальнейшие усилия по усовершенствованию технологии мониторинга ВЧД должны быть сосредоточены на разработке многопараметрических ВЧД-устройств, которые могли бы обеспечивать одновременное измерение желудочкового дренажа спинномозговой жидкости, паренхимального ВЧД и других высокотехнологических параметров мониторинга. Это позволит проводить перекалибровку *in situ* и обеспечивать точные измерения ВЧД в случае преходящей обструкции жидкости.

VIII. ТАБЛИЦЫ ДОКАЗАТЕЛЬСТВ

Таблица доказательств I. Точность и надежность устройства для мониторинга ВЧД

<i>Литература</i>	<i>Описание исследования</i>	<i>Заключение</i>
Artru et al., 1992 ¹	Проспективное исследование мониторов с паренхимальным оптоволоконным кончиком катетера для ВЧД на 100 пациентах	Суточный дрейф исходного уровня равнялся 0,3 мм рт. ст.
Barlow et al., 1985 ²	Одновременная регистрация показаний ВЧД, измеренных желудочковым сопряженным с жидкостью устройством в сравнении с субдуральным сопряженным с жидкостью катетером у 10 пациентов и с субдуральным устройством в виде кончика катетера с преобразователем давления у других 10 пациентов	По сравнению с желудочковым ВЧД 44 % измерений субдуральным сопряженным с жидкостью устройством и 72 % – субдуральным устройством преобразователя давления с катетерным кончиком находились в пределах диапазона 10 мм рт. ст.
Bavetta et al., 1997 ³	Проспективное исследование 101 оптоволоконного преобразователя давления (52 субдуральных и 42 желудочковых) у 86 пациентов.	There was a lack of measurement agreement with the epidural ICP –3,3 мм рт. ст., наблюдался ежедневно вплоть до 5 дней после введения. 10 % устройств вышли из строя.
Bruder et al., 1995 ⁴	Сравнение эпидурального монитора для ВЧД с паренхимальным монитором ВЧД с оптоволоконным кончиком катетера у 10 пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой.	Отмечалась недостаточная согласованность эпидуральных измерений ВЧД: в среднем на 9 мм рт. ст. выше (диапазон 10–28 мм рт. ст.), чем паренхимальное ВЧД.
Chambers et al., 1993 ⁶	Одновременная регистрация показаний ВЧД, измеренного желудочковым сопряженным с жидкостью устройством в сравнении с устройством в виде преобразователя давления с оптоволоконным кончиком катетера, у 10 пациентов.	60 % показаний ВЧД на оптоволоконном устройстве отличались в пределах 2 мм рт. ст. от показаний ВЧД, полученных с помощью желудочковых сопряженных с жидкостью устройств.
Chambers et al., 1990 ⁵	Регистрация ВЧД желудочковой сопряженной с жидкостью системой у 10 пациентов в сравнении с субдуральным преобразователем давления с оптоволоконным катетерным кончиком и с тем же устройством, расположенным в желудочковом катетере у 10 других пациентов.	54 % и 74 % показаний ВЧД, полученных с помощью оптоволоконных субдуральных и оптоволоконных желудочковых устройств, соответственно, отличались в пределах 5 мм рт. ст. от показаний ВЧД, полученных с помощью желудочковых сопряженных с жидкостью устройств.
Czech et al., 1993 ⁷	Сравнение одновременных показаний ВЧД у 15 пациентов с применением желудочковой сопряженной с жидкостью системы мониторинга ВЧД и эпидурального устройства для пневматического мониторинга ВЧД.	В большинстве случаев разность показаний ВЧД, измеренного с помощью эпидурального устройства и желудочкового устройства, находилась в диапазоне +20 –12 мм рт. ст.
Dearden et al., 1984 ⁸	Оценка точности измерения ВЧД в устройстве в виде субарахноидального/субдурального сопряженного с жидкостью болта с применением инфузионного теста у 18 пациентов	Судя по инфузионному тесту, устройство точно считывало ВЧД 48 % времени.
Gambardella et al., 1992 ¹⁰	Сравнение устройства в виде паренхимального преобразователя давления с оптоволоконным катетерным кончиком с желудочковой сопряженной с жидкостью системой показаний ВЧД у 18 взрослых пациентов.	55 % показаний ВЧД, измеренных с помощью паренхимальных оптоволоконных устройств были на 5 мм рт. ст. выше или ниже, чем показания желудочкового ВЧД.
Gopinath et al., 1995 ¹²	Оценка точности измерения и дрейфа нового устройства - тензодатчика с катетерным кончиком для ВЧД. Устройство помещалось в просвет желудочкового катетера у 25 пациентов.	Значительного дрейфа измерений не отмечалось за период, равный в среднем четырем дням. Точность показаний устройства составила 63 % (в пределах 2 мм рт. ст.) по сравнению с показаниями желудочкового ВЧД.
Gray et al., 1996 ¹³	Сравнение одновременных показаний ВЧД у 15 пациентов с применением тензодатчиков с катетерным кончиком, расположенных в паренхимальном и субдуральном пространстве.	Различия в показаниях ВЧД, составлявшие > 4 мм рт. ст., отмечались в 30 % всех измерений. Суточный дрейф исходного уровня равнялся 0,3 мм рт. ст. при паренхимальном введении.

(продолжение на след. странице)

VII. ТЕХНОЛОГИЯ МОНИТОРИНГА ВНУТРИЧЕРЕПНОГО ДАВЛЕНИЯ

Таблица доказательств I. Точность и надежность устройства для мониторинга ВЧД

<i>Литература</i>	<i>Описание исследования</i>	<i>Заключение</i>
Mendelow et al., 1983 ¹⁹	Одновременная регистрация показаний ВЧД с применением двух типов субдуральных сопряженных с жидкостью устройств с болтами и желудочковой системы сопряженных с жидкостью катетеров у 31 пациента.	Показания ВЧД находились в пределах 10 мм рт. ст. по сравнению с показаниями желудочкового ВЧД в 41 % всех измерений с применением одного типа болта и в 58 % – с применением другого типа.
Mollman et al., 1988 ²⁰	Одновременная регистрация показаний ВЧД с применением устройств субдуральной/субарахноидальной системы сопряженных с жидкостью катетеров и желудочковой системы сопряженных с жидкостью катетеров у 31 пациента.	Разность показаний ВЧД составляла 20,12 мм рт. ст. при стандартном отклонении, равном 5,29 мм рт. ст.
Ostrup et al., 1987 ²⁴	Сравнение показаний ВЧД в устройстве паренхимального преобразователя давления с оптоволоконным кончиком катетера и желудочковой сопряженной с жидкостью системы катетера или субарахноидального болта у 15 взрослых и 5 детей.	Ежедневный дрейф измерений до 1 мм рт. ст. Показания паренхимального ВЧД обычно находились в пределах 2–5 мм рт. ст. по сравнению с показаниями желудочкового или субарахноидального ВЧД.
Piek et al., 1990 ²⁷	В исследовании участвовало 100 пациентов, причем у 13 из них одновременно регистрировались показания ВЧД с помощью паренхимального устройства преобразователя давления тензометрическим катетерным кончиком и желудочкового сопряженного с жидкостью катетера.	Первоначальный дрейф – до 4 мм рт. ст. в первый день. Показания паренхимального ВЧД были обычно на 4–8 мм рт. ст. ниже показаний желудочкового ВЧД.
Piek et al., 1987 ²⁸	Одновременная регистрация показаний ВЧД с помощью паренхимального устройства преобразователя давления с тензометрическим катетерным кончиком и желудочкового сопряженного с жидкостью катетера у семи пациентов.	Паренхимальное ВЧД было на 4–12 мм рт. ст. ниже, чем желудочковое ВЧД, но отмечались и параллельные изменения давления.
Powell et al., 1985 ³¹	Одновременная регистрация показаний ВЧД с помощью эпидурального пневматического преобразователя давления и желудочкового сопряженного с жидкостью катетера у 17 пациентов.	Зарегистрированы заметные различия в давлении – до 30 мм рт. ст.
Schickner et al., 1992 ³²	Сравнение показаний ВЧД, полученных с помощью паренхимального преобразовательного устройства оптоволоконного кончика катетера и желудочкового сопряженного с жидкостью катетера у 10 пациентов.	Результаты 66 % измерений с помощью паренхимальных оптоволоконных устройств были выше показаний желудочкового ВЧД, а в 21 % случаев были ниже них. Зарегистрированы заметные различия в давлении – до 30 мм рт. ст.
Schwartz et al., 1992 ³³	Сравнение показаний ВЧД, полученных с помощью эпидурального устройства пневматического преобразователя давления и субдурального тензодатчика, субдуральной оптоволоконной или желудочковой сопряженной с жидкостью катетерной системы у 6 пациентов.	Показания ВЧД на эпидуральном устройстве коррелировали с показаниями на других устройствах только в одном единственном случае.
Shapiro et al., 1996 ³⁴	Обзор клинического функционирования паренхимальных ВЧД мониторов с оптоволоконными кончиками катетеров у 244 пациентов (180 с травмой головы), из которых у 51 пациента катетер также имел желудочковое расположение.	Была выявлена тесная корреляция между изначальными паренхимальными и желудочковыми измерениями. Поломки и нарушения в работе оптоволоконных устройств наблюдались у пациентов в 17 % и 14 % случаев соответственно. Средняя длительность мониторинга составляла 7 дней.
Weaver et al., 1982 ⁴⁰	Сравнение показаний ВЧД, полученных с помощью двух субарахноидальных сопряженных с жидкостью преобразователей давления у одного и того же пациента. Исследовано двадцать пациентов, у четырех из которых имелись односторонние повреждения	Более 50 % пациентов продемонстрировали значительные различия в ВЧД. Отчетливые различия наблюдались у пациентов с обширными внутричерепными повреждениями.

VII. ТЕХНОЛОГИЯ МОНИТОРИНГА ВНУТРИЧЕРЕПНОГО ДАВЛЕНИЯ

Таблица доказательств I. Точность и надежность устройства для мониторинга ВЧД

Литература	Описание исследования	Заключение
Новые исследования		
Koskinen et al., 2005 ¹⁵	Проспективное исследование 28 пациентов с паренхимальным микротензодатчиком ВЧД и 22 пациентов с паренхимальными микротензодатчиками ВЧД и сопутствующими вентрикулостомиями.	Только у 21 % датчиков при снятии наблюдался дрейф нуля более ± 2 мм рт. ст. Показания 22 % датчиков отличались более чем на ± 2 мм рт. ст. от показаний желудочкового давления спинномозговой жидкости. Три гематомы (неоперабельные) и отсутствие значительных инфекций (с датчиков культуры не высевались).
Martinez-Manas et al., 2000 ¹⁸	Проведенное в 1997 году проспективное исследование 101 пациента (71 % с ЧМТ); у всех пациентов оценка по шкале GCS составляла < 9 баллов, им были установлены 108 оптоволоконных мониторов ВЧД (63 % паренхимальных, 28 % субдуральных, остальные – внутри желудочка).	Кончики датчиков были отправлены на высев с них культур, и 13,2 % посевов оказались позитивными. Внутричерепные гематомы образовывались в месте расположения датчиков в 4 % случаев. У 89 % датчиков наблюдался положительный или отрицательный дрейф после снятия (диапазон –24 до +35 мм рт. ст., что не коррелировало с длительностью мониторинга.
Munch et al., 1998 ²¹	Были введены паренхимальные ($n = 104$) и желудочковые ($n = 32$) оптоволоконные преобразовательные устройства для мониторинга ВЧД. Точность предполагаемого ВЧД оценивалась путем неврологического обследования и КТ-сканирования. 118 пациентов исследованы проспективно за 18-месячный период. Размещена оптоволоконная система (104) и желудочковая система (32). Надежность оценивалась путем неврологического обследования и КТ-сканирования; также оценивались осложнения.	85 % устройств для ВЧД были признаны надежными. Включая осложнения, 18,1 % нуждались в замене из-за нарушений в работе. У 23,5 % наблюдалось смещение. При посеве спинномозговой жидкости положительный результат выявлен только в одном случае.
Piper et al., 2001 ³²⁹	Характеристики дрейфа нуля на 34 паренхимальных оптоволоконных датчиках, исследованные у 50 пациентов при средней длительности мониторинга ВЧД в 4 дня (разброс 1–12 дней)	50 % паренхимальных датчиков давали показания выше, чем ± 3 мм рт. ст. после снятия, по сравнению с дрейфом нуля. Корреляция с длительностью мониторинга не наблюдалась.
Poca et al., 2002 ³⁰	163 пациента с размещенными проспективно 187 оптоволоконными паренхимальными болтами исследованы за трехлетний период. У всех пациентов была ЧМТ и оценка по шкале GCS составляла < 9 баллов. Средняя длительность мониторинга $5 \pm 2,2$ дн.	89 % датчиков имели дрейф (–12 до +7 мм рт. ст.) при снятии, и посев с кончика датчика дал положительный результат в 17 % случаев. Отмечались 10 % нарушений функции сенсора и 2,8 % частоты образования гематом (неоперабельных).
Signorini et al., 1998 ³⁶	У 10 пациентов (8 с ЧМТ) размещен микротензометрический паренхимальный монитор ВЧД и проведены сравнения с показаниями оптоволоконных паренхимальных мониторов (5) и внутрижелудочковых сопряженных с жидкостью мониторов (5).	Отмеченное различие в показаниях двух паренхимальных мониторов составило 9 мм рт. ст. После снятия 33 % показаний микротензометрического монитора и 50 % показаний оптоволоконного монитора были выше ± 2 мм рт. ст. относительно дрейфа нуля.
Stendel R et al., 2003 ³⁸	Проспективное сравнительное тестирование ВЧД датчиков Neurovent и оптоволоконного паренхимального датчика у 148 пациентов (72 % с ЧМТ), из которых у 50 пациентов размещены оптоволоконные датчики, а затем 98 пациентам введены паренхимальные мониторы Neurovent.	Гематомы отмечены в 2 % и 1 % случаев применения оптоволоконного датчика (С) и датчика Neurovent (N) соответственно. Технические неполадки выражались в следующем: смещение – 14 % (С) и 2 % (N), повреждение – 6 % (С) и 5 % (N), ошибки – 8 % (С) и 0 % (N) и дрейф 3,5 мм + 3,1 (С) и 1,7 мм + 1,36 (N).

(продолжение на след. странице)

VII. ТЕХНОЛОГИЯ МОНИТОРИНГА ВНУТРИЧЕРЕПНОГО ДАВЛЕНИЯ

ТАБЛИЦА ДОКАЗАТЕЛЬСТВ II. СРАВНЕНИЕ ПОКАЗАНИЙ ПАРЕНХИМАЛЬНЫХ УСТРОЙСТВ ДЛЯ ИЗМЕРЕНИЯ ВЧД С ДРЕЙФОМ НУЛЯ^а

Автор	Год исследования	% пациентов с ЧМТ	Количество датчиков	Паренхимальный тип датчика	Процентное отклонение от $> \pm 2$ мм рт. ст.	Процентное отклонение от $> \pm 5$ мм рт. ст.	Диапазон (мм рт. ст.)
Koskinen et al., 2005 ¹⁵	1996–2004	Н/д	128	Микротензометр	20 %	1%	-5, +4
Gopinath et al., 1995 ¹²	Н/д	72 %	25	Микротензометр	11%	0 %	-2, +2
Stendel et al., 2003 ³⁸	2000	72 %	50	Оптоволоконный ^b	46 %	36 %	0, +12
Poca et al., 2002 ³	1993–1996	100 %	126	Оптоволоконный ^b	51 %	24%	-12, +7
Piper et al., 2001 ²⁹	Н/д	Н/д	40	Оптоволоконный ^b	50 %	Н/д	-13, +22
Martinez et al., 2000 ¹⁸	1997	71 %	108	Оптоволоконный ^b	74 %	52 %	-24, +35
Munch et al., 1998 ²¹	1993–1998	83 %	95	Оптоволоконный ^b	45 %	26 %	-5, +12
Bavetta et al., 1997 ³	Н/д	Н/д	83	Оптоволоконный (60 % субдуральных и 40 % паренхимальных) ^b	65 %	23 %	-12, +14

^аВ исследованиях выявлено отсутствие связи между различиями в измерениях и длительностью мониторинга. Оптоволоконные и микротензометрические паренхимальные устройства для ВЧД перечислены производителем в таблице 4. Все исследования проведены после 1990 года.

^бВ 1999 году производственный процесс и процедура тестирования были значительно усовершенствованы, что не являлось предметом клинической публикации.

IX. СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Artru F, Terrier A, Gibert I, et al. [Monitoring of intracranial pressure with intraparenchymal fiberoptic transducer. Technical aspects and clinical reliability]. *Ann Fr Anesth Reanim* 1992;11:424–429.
- Barlow P, Mendelow AD, Lawrence AE, et al. Clinical evaluation of two methods of subdural pressure monitoring. *J Neurosurg* 1985;63:578–582.
- Bavetta S, Sutcliffe JC, Sparrow OC, et al. A prospective comparison of fiber-optic and fluid-filled single lumen bolt subdural pressure transducers in ventilated neurosurgical patients. *Br J Neurosurg* 1996;10:279–284.
- Bruder N, N'Zoghe P, Graziani N, et al. A comparison of extradural and intraparenchymatous intracranial pressures in head-injured patients. *Intensive Care Med* 1995;21:850–852.
- Chambers IR, Mendelow AD, Sinar EJ, et al. A clinical evaluation of the Camino subdural screw and ventricular monitoring kits. *Neurosurgery* 1990;26:421–423.
- Chambers KR, Kane PJ, Choksey MS, et al. An evaluation of the camino ventricular bolt system in clinical practice. *Neurosurgery* 1993;33:866–868.
- Czech T, Korn A, Reinprecht A, et al. Clinical evaluation of a new epidural pressure monitor. *Acta Neurochir (Wien)* 1993;125:169–172.
- Dearden NM, McDowall DG, Gibson RM. Assessment of Leeds device for monitoring intracranial pressure. *J Neurosurg* 1984;60:123–129.
- Friedman WA, Vries JK. Percutaneous tunnel ventriculostomy. Summary of 100 procedures. *J Neurosurg* 1980;53:662–665.

VII. ТЕХНОЛОГИЯ МОНИТОРИНГА ВНУТРИЧЕРЕПНОГО ДАВЛЕНИЯ

10. Gambardella G, d'Avella D, Tomasello F. Monitoring of brain tissue pressure with a fiberoptic device. *Neurosurgery* 1992;31:918–921.
11. Gardner RM. Accuracy and reliability of disposable pressure transducers coupled with modern pressure monitors. *Crit Care Med* 1996;24:879–882.
12. Gopinath SP, Robertson CS, Contant CF, et al. Clinical evaluation of a miniature strain-gauge transducer for monitoring intracranial pressure. *Neurosurgery* 1995;36:1137–1140.
13. Gray WP, Palmer JD, Gill J, et al. A clinical study of parenchymal and subdural miniature strain-gauge transducers for monitoring intracranial pressure. *Neurosurgery* 1996;39:927–931.
14. Guyot LL, Dowling C, Diaz FG, Michael DB. Cerebral monitoring devices: analysis of complications. *Acta Neurochir Suppl* 1998;71:47–49.
15. Koskinen LO, Olivecrona M. Clinical experience with the intraparenchymal intracranial pressure monitoring Codman MicroSensor system. *Neurosurgery* 2005;56:693–698.
16. Kosteljanetz M, Borgesen SE, Stjernholm P, et al. Clinical evaluation of a simple epidural pressure sensor. *Acta Neurochir (Wien)* 1986;83:108–111.
17. Lundberg N. Continuous recording and control of ventricular fluid pressure in neurosurgical practice. *Acta Psychiatr Scand* 1960;36(Suppl 149):1–193.
18. Martínez-Mañas RM, Santamarta D, de Campos JM, et al. Camino intracranial pressure monitor: prospective study of accuracy and complications. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;69:82–86.
19. Mendelow AD, Rowan JO, Murray L, et al. A clinical comparison of subdural screw pressure measurements with ventricular pressure. *J Neurosurg* 1983;58:45–50.
20. Mollman HD, Rockswold GL, Ford SE. A clinical comparison of subarachnoid catheters to ventriculostomy and subarachnoid bolts: a prospective study. *J Neurosurg* 1988;68:737–741.
21. Münch E, Weigel R, Schmiedek P, Schürer L. The Camino intracranial pressure device in clinical practice: reliability, handling characteristics and complications. *Acta Neurochir (Wien)* 1998;140:1113–1119.
22. Narayan R, Kishore PRS, Becker DP, et al. Intracranial pressure: to monitor or not to monitor? *J Neurosurgery* 1982;56:650–659.
23. North B, Reilly P. comparison among three methods of intracranial pressure recording. *Neurosurgery* 1986;18:730.
24. Ostrup RC, Luerssen TG, Marshall LF, et al. Continuous monitoring of intracranial pressure with a miniaturized fiberoptic device. *J Neurosurg* 1987;67:206–209.
25. Pang D, Grabb PA. Accurate placement of coronal ventricular catheter using stereotactic coordinate-guided free-hand passage. Technical note. *J Neurosurg* 1994;80:750–755.
26. Paramore CG, Turner DA. Relative risks of ventriculostomy infection and morbidity. *Acta Neurochir (Wien)* 1994;127:79–84.
27. Piek J, Bock WJ. Continuous monitoring of cerebral tissue pressure in neurosurgical practice—experiences with 100 patients. *Intensive Care Med* 1990;16:184–188.
28. Piek J, Kosub B, Kuch F, et al. A practical technique for continuous monitoring of cerebral tissue pressure in neurosurgical patients. Preliminary results. *Acta Neurochir (Wien)* 1987;87:144–149.
29. Piper I, Barnes A, Smith D, et al. The Camino intracranial pressure sensor: is it optimal technology? An internal audit with a review of current intracranial pressure monitoring technologies. *Neurosurgery* 2001;49:1158–1164.
30. Poca MA, Sahuquillo J, Arribas M, et al. Fiberoptic intraparenchymal brain pressure monitoring with the Camino V420 monitor: reflections on our experience in 163 severely head-injured patients. *J Neurotrauma* 2002;19:439–448.
31. Powell MP, Crockard HA. Behavior of an extradural pressure monitor in clinical use. Comparison of extradural with intraventricular pressure in patients with acute and chronically raised intracranial pressure. *J Neurosurg* 1985;63:745–749.
32. Schickner DJ, Young RF. Intracranial pressure monitoring: fiberoptic monitor compared with the ventricular catheter. *Surg Neurol* 1992;37:251–254.
33. Schwarz N, Matuschka H, Meznik A. [The Spiegelberg device for epidural registration of the ICP]. *Unfallchirurg* 1992;95:113–117.

VII. ТЕХНОЛОГИЯ МОНИТОРИНГА ВНУТРИЧЕРЕПНОГО ДАВЛЕНИЯ

34. Shapiro S, Bowman R, Surg CJ. The fiberoptic intraparenchymal cerebral pressure monitor in 244 patients. *Neurology* 1996;45:278–282.
35. Shults WT, Hamby S, Corbett JJ, et al. Neuro-ophthalmic complications of intracranial catheters. *Neurosurgery* 1993;33:135–138.
36. Signorini DF, Shad A, Piper IR, et al. A clinical evaluation of the Codman MicroSensor for intracranial pressure monitoring. *Br J Neurosurg* 1998;12:223–227.
37. Stangl AP, Meyer B, Zentner J, et al. Continuous external CSF drainage—a perpetual problem in neurosurgery. *Surg Neurol* 1998;50:77–82.
38. Stendel R, Heidenreich J, Schilling A, et al. Clinical evaluation of a new intracranial pressure monitoring device. *Acta Neurochir (Wien)* 2003;145:185–193.
39. Sundbarg G, Nordstrom CH, Soderstrom S. Complications due to prolonged ventricular fluid pressure recording. *Br J Neurosurg* 1988;2:485–495.
40. Weaver DD, Winn HR, Jane JA. Differential intracranial pressure in patients with unilateral mass lesions. *J Neurosurg* 1982;56:660–665.
41. Yablon JS, Lantner HJ, McCormack TM, et al. Clinical experience with a fiberoptic intracranial pressure monitor. *J Clin Monit* 1993;9:171–175.

VIII. Пороги внутричерепного давления

I. РЕКОМЕНДАЦИИ

A. Уровень I

Для обоснования рекомендации уровня I по этому вопросу недостаточно данных.

B. Уровень II

Лечение должно начинаться при пороговых значениях внутричерепного давления (ВЧД), превышающих 20 мм рт. ст.

C. Уровень III

Для определения необходимости в лечении нужно использовать в совокупности величины ВЧД и данные клинической и церебральной КТ.

II. КРАТКИЙ ОБЗОР

Для коррекции ВЧД требуются рекомендации по количественным показателям. Влияние ВЧД на исход заболевания при тяжелой черепно-мозговой травме (ЧМТ) заключается в использовании этого показателя для определения церебрального перфузионного давления (ЦПД), а также в качестве индикатора масс-эффекта. Поскольку ЦПД в значительной степени можно корректировать манипуляциями с артериальным давлением, более определяющим для порога ВЧД является вопрос грыжеобразования. Цель состоит в уравнивании риска грыжеобразования и ятрогенного риска, возникающего в результате слишком агрессивного лечения.

III. ПРОЦЕДУРА

Для нынешнего обновленного издания поиск в системе Medline проводился за период с 1996 года по апрель 2006 года (сведения о стратегии поиска см. в Приложении В), а его результаты были дополнены литературными источниками, рекомендованными экспертами или выявленными в списках литературы. 3 из 10 потенциально релевантных исследований были включены в уже существующую таблицу и использованы в качестве доказательств по данной проблеме (таблица доказательств I).

IV. НАУЧНОЕ ОБОСНОВАНИЕ

Не остается значимых рандомизированных исследований, в которых сравнивались бы непосредственно пороги ВЧД. В самом обширном исследовании с использованием проспективно собранных данных наблюдений с контролем большого количества мешающих прогностических переменных выполнен анализ средних значений ВЧД с дискретностью в 5 мм рт. ст. в сопоставлении с исходами в логистической регрессионной модели и выявлено, что давление в 20 мм рт. ст. имеет оптимальную прогностическую величину.⁴

Эти величины согласуются с меньшими по масштабу не контролируемыми данными, предлагающими диапазон 15–25 мм рт. ст.^{5,7,9,10} В отчете по исследованию авторов Saul и Ducker порог ВЧД изменен с 25 до 15 мм рт. ст. у двух последовательно прошедших лечение групп пациентов и отмечено связанное с этим снижение смертности с 46 % до 28 %.⁹ Однако различия в протоколах между первым и вторым периодами лечения несколько затрудняют определение независимого воздействия понижения порога корригирования ВЧД на исходы заболевания. Shreiber et al. проспективно оценили данные, полученные для группы из 233 пациентов и касающиеся влияния множественных прогностических параметров на выживаемость. Они обнаружили, что ВЧД ≥ 15 мм рт. ст. было одним из пяти факторов риска, связанных с летальным исходом.¹⁰

Работа Eisenberg et al. является единственным проспективным двойным слепым исследованием с контролем плацебо, демонстрирующим более благоприятный исход, который можно связать с понижением ВЧД.³ В этом исследовании самые низкие пороги ВЧД составляли 25 мм рт. ст. у больных без краниэктомии и 15 мм рт. ст. у больных после краниэктомии. Однако эти авторы определили и дополнительные пороги ВЧД при более высоком давлении меньшей длительности (подробности см. в главе «Анестетические, анальгетические и седативные средства») и не стали разделять исходы по пороговым значениям.

В небольшом проспективном исследовании 27 пациентов были распределены по группам лечения ВЧД в 20 или 25 мм рт. ст. Применялись идентичные протоколы лечения, предусматривающие поддержание параметров ЦПД > 70 , а $SjO_2 > 54$ %. Оценка исхода заболевания по шкале GOS спустя 6 месяцев после травмы у пациентов в обеих группах была практически одинаковой.⁸

У пациентов может возникнуть грыжеобразование при внутричерепном давлении менее 20–25 мм

VIII. ПОРОГИ ВНУТРИЧЕРЕПНОГО ДАВЛЕНИЯ

рт. ст. Вероятность грыжеобразования зависит от места внутричерепного повреждения.^{1,6} В публикации Marshall et al. нарушения реакции зрачков наблюдались при пониженных значениях ВЧД, равных 18 мм рт. ст.⁶ Поэтому при всех градациях любой выбранный порог должен четко и повторно подтверждаться результатами клинического обследования и картиной КТ у каждого отдельного пациента.

Внутричерепное давление, при котором у пациентов начинают проявляться признаки неврологических нарушений, может иногда быть и выше 20–25 мм рт. ст. Имеются данные о том, что ВЧД выше 20 мм рт. ст. может хорошо переноситься пациентами с минимальными признаками церебрального повреждения или даже без них на результатах КТ.²

V. РЕЗЮМЕ

Имеющиеся в настоящее время данные подтверждают, что величина 20–25 мм рт. ст. является верхним порогом, при превышении которого обычно должно начинаться лечение с целью понижения ВЧД.^{3,4,7–9}

VI. КЛЮЧЕВЫЕ ВОПРОСЫ ДЛЯ ДАЛЬНЕЙШИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Основным нерешенным вопросом является критическая величина ВЧД и ее связь с ЦПД и другими показателями (например, SjO₂, PbtO₂, мозговой кровоток). Поскольку сейчас признается важность и других параметров и усовершенствованы возможности для поддержания этих других параметров на безопасном адекватном уровне вне зависимости от ВЧД, вопрос абсолютной величины ВЧД, возможно, стал уже менее важным. ВЧД может быть очень тесно связано с риском грыжеобразования, который, однако, варьирует по своей выраженности и у пациентов в целом, и у одного пациента в течение периода лечения. Два потенциально важных шага по определению более конкретных порогов для начала коррекции ВЧД состоят в следующем:

- Разработать метод оценки «давления грыжеобразования»
- Определить критические величины для прочих параметров

VII. ТАБЛИЦА ДОКАЗАТЕЛЬСТВ

Таблица доказательств I. Пороги внутричерепного давления

Литература	Описание исследования	Класс данных	Заключение
Andrews et al., 1988 ¹	Ретроспективный обзор клинического течения заболевания и результатов КТ-сканирования 45 пациентов с супратенториальными внутримозговыми гематомами в целях определения влияния места возникновения гематомы на клиническое течение заболевания и на его исход.	III	Признаки грыжеобразования значительно чаще наблюдались при височных или височно-теменных повреждениях. Величина сгустков в 30 см ³ была пороговой для повышенной частоты грыжеобразования. При определении лечебной тактики должны рассматриваться иные факторы, чем ВЧД (такие как локализация повреждения).
Eisenberg et al., 1988 ³	Проспективное многоцентровое исследование, в котором 73 пациента с тяжелой черепно-мозговой травмой и ВЧД, не поддающимся коррекции «традиционным лечением», были в случайном порядке распределены по группам, одна из которых получала лечение большими дозами пентобарбитала, а другая была контрольной и получала плацебо. Зависимой переменной была возможность корректировать ВЧД ниже 20 мм рт. ст.	II	Исход заболевания у обследованных пациентов, когда ВЧД могло поддерживаться ниже 20 мм рт. ст. при любом из режимов лечения, был значительно лучше, чем у пациентов, у которых ВЧД не могло быть скорректировано.
Marmarou et al., 1991 ⁴	Из проспективно собранной базы данных по 1030 пациентам с тяжелой ЧМТ для всех 428 пациентов, отвечавших критериям мониторинга в отделении интенсивной терапии (ОИТ), были проанализированы параметры мониторинга, определявшие исход заболевания, и их пороговые величины.	III	При применении логистической регрессии было определено, что пороговая величина в 20 мм рт. ст. лучше всего коррелировала с исходом заболевания после 6-месячного периода. Доля почасовых показаний ВЧД, превышающих 20 мм рт. ст., оказалась значимой независимой

VIII. ПОРОГИ ВНУТРИЧЕРЕПНОГО ДАВЛЕНИЯ

Marshall et al., 1979 ⁵	Ретроспективный анализ 100 последовательно поступивших пациентов с тяжелой ЧМТ.	III	У пациентов, режим лечения которых предусматривал мониторинг ВЧД, при пороге в 15 мм рт. ст. наблюдался более благоприятный исход заболевания по сравнению с опубликованными данными о применении менее интенсивной терапии ВЧД.
Narayan et al., 1982 ⁷	Ретроспективный анализ течения заболевания у 207 последовательно поступивших пациентов с тяжелой ЧМТ. Схема лечения пациентов предусматривала активные попытки скорректировать ВЧД с применением порога в 20 мм рт. ст.	III	Исход заболевания четко коррелировал с возможностью коррекции ВЧД. Коррекция ВЧД с применением порога в 20 мм рт. ст. как одно из мероприятий по активному лечению пациентов с тяжелой ЧМТ, связанное с благоприятным исходом болезни.
Saul et al., 1982 ⁹	Группа из 127 пациентов с тяжелой ЧМТ, коррекция ВЧД у которых была начата при 20–25 мм рт. ст. без применения строго конкретного протокола лечения, сравнивалась с последующей группой из 106 пациентов с подобными же характеристиками травмы, которые лечились по строго установленному протоколу при пороге ВЧД в 15 мм рт. ст.	III	В первой группе показатель смертности составил 46 %, что значительно выше, чем во второй группе (28 %). Предполагается повышение смертности, если ВЧД поддерживается выше порога 15–25 мм рт. ст.
Новые исследования			
Chambers et al., 2001 ²	Данные проспективного исследования группы из 207 взрослых пациентов с мониторингом ВЧД и ЦПД проанализированы с применением кривых ROC в целях определения наличия порогов, значимых для исхода заболевания.	III	Чувствительность к ВЧД возрастала для величин > 10 мм рт. ст., но была равна всего 61 % при 30 мм рт. ст. Пороговое значение ВЧД для всех пациентов составляло 35 мм рт. ст., но варьировало от 22 до 36 мм рт. ст. для различных категорий пациентов, определенных по результатам КТ. Вероятно, не следует устанавливать единое целевое значение ВЧД, поскольку и более высокие его величины могут хорошо переноситься при определенных классификациях по КТ.
Ratanalert et al., 2004 ⁸	Проспективное наблюдение 27 пациентов, сгруппированных по порогам лечения ВЧД в 20 и 25 мм рт. ст. Протоколы лечения были сходны у групп с ЦПД, поддерживаемым на уровне > 70 и SjO ₂ > 54 %.	III	Различий в исходах заболеваний для пороговых значений ВЧД, равных 20 или в 25 мм рт. ст., не отмечено.
Schreiber et al., 2002 ¹⁰	Из проспективно собранной базы данных по 368 пациентам проанализированы 233 пациента. Были проанализированы потенциально прогностические параметры для определения их влияния на выживаемость.	III	Выявлено, что начальная величина ВЧД, равная 15 мм рт. ст., является одним из пяти факторов риска, связанных с повышенной смертностью.

VIII. СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Andrews BT, Chiles BW, Olsen WL, et al. The effect of intracerebral hematoma location on the risk of brain-stem compression and on clinical outcome. *J Neurosurg* 1988;69:518–522.
2. Chambers IR, Treadwell L, Mendelow AD. Determination of threshold levels of cerebral perfusion pressure and intracranial pressure in severe head injury by using receiver-operating characteristic curves: an observational study in 291 patients. *J Neurosurg* 2001;94:412–416.
3. Eisenberg H, Frankowski R, Contant C, et al. High-dose barbiturate control of elevated intracranial pressure in patients with severe head injury. *J Neurosurg* 1988;69:15–23.
4. Marmarou A, Anderson RL, Ward JD, et al. Impact of ICP instability and hypotension on outcome in patients with severe head trauma. *J Neurosurg* 1991;75:S159–S166.
5. Marshall L, Smith R, Shapiro H. The outcome with aggressive treatment in severe head injuries. Part I. The significance of intracranial pressure monitoring. *J Neurosurg* 1979;50:20–25.
6. Marshall LF, Barba D, Toole BM, et al. The oval pupil: clinical significance and relationship to intracranial hypertension. *J Neurosurg* 1983;58:566–568.
7. Narayan R, Kishore P, Becker D, et al. Intracranial pressure: to monitor or not to monitor? A review of our experience with head injury. *J Neurosurg* 1982;56:650–659.
8. Ratanalert SN, Phuenpathom N, Saeheng S, et al. ICP threshold in CPP management of severe head injury patients. *Surg Neurol* 2004;61:429–435.
9. Saul TG, Ducker TB. Effects of intracranial pressure monitoring and aggressive treatment on mortality in severe head injury. *J Neurosurg* 1982;56:498–503.
10. Schreiber MA, Aoki N, Scott B, et al. Determination of mortality in patients with severe blunt head injury. *Arch Surg* 2002;137:285–290.

IX. Пороги церебральной перфузии

I. РЕКОМЕНДАЦИИ

A. Уровень I

Для обоснования рекомендации уровня I по этому вопросу недостаточно данных.

B. Уровень II

Следует избегать агрессивных попыток поддерживать церебральное перфузионное давление (ЦПД) выше 70 мм рт. ст. с помощью жидкостей и средств для повышения давления вследствие риска респираторного дистресс-синдрома взрослых (РДСВ-синдрома, ARDS-синдрома).

C. Уровень III

Следует избегать значений ЦПД <50 мм рт. ст.

Целевые значения ЦПД находятся в диапазоне 50–70 мм рт. ст. Пациенты с сохраненной системой авторегуляции давления переносят и более высокие величины ЦПД.

Вспомогательный мониторинг церебральных параметров, таких как кровоток, оксигенация или обмен веществ, облегчает коррекцию ЦПД.

II. КРАТКИЙ ОБЗОР

Имеется значительное количество данных, как клинических,^{10,14,24,26} так и гистологических,^{15,29} свидетельствующих о том, что системная гипотензия сама по себе повышает заболеваемость и смертность от ЧМТ. Показатель ЦПД использовался в качестве индекса давления на входе, определяющего церебральный кровоток и, следовательно, перфузию. ЦПД определяется как разность значений среднего артериального давления (МАР) и ВЧД. Давно доказано, что этот показатель является важным параметром перфузии в физиологических исследованиях.^{16,18,32} Его клиническое использование в качестве параметра мониторинга началось в конце 1980-х годов²⁸ параллельно с той концепцией, что вызванная гипертензия может улучшить результат лечения заболевания. До этого периода было принято избегать системной гипертензии, поскольку считалось, что она приводит к внутричерепной гипертензии.²²

Rosner и Daughton предложили стратегию ведения пациентов, основанную, прежде всего, на коррекции ЦПД, подчеркивая преимущества поддержания ЦПД на уровне >70 мм рт. ст., а часто и на более высоких уровнях.²⁸ Та-

кой подход обеспечил более благоприятные исходы заболеваний по сравнению с нерегулируемой контрольной группой пациентов из базы данных Traumatic Coma Data Bank, где коррекция ВЧД являлась первичной целью лечения. Впоследствии коррекция ЦПД стала широко практиковаться несмотря на опасения по поводу того, что первостепенной задачей может быть скорее предотвращение церебральной гипертензии, а не благоприятный эффект подъема ЦПД как таковой.^{10,13} Вопрос о том, какая же величина ЦПД является оптимальной после ЧМТ, остается без ответа.

III. ПРОЦЕДУРА

Для нынешнего обновленного издания поиск в системе Medline проводился за период с 1996 года по апрель 2006 года (сведения о стратегии поиска см. в Приложении В), а его результаты были дополнены литературными источниками, рекомендованными экспертами или выявленными в списках литературы. Шесть из 48 потенциально релевантных исследований были включены в уже существующую таблицу и использованы в качестве доказательств по данной проблеме (таблица доказательств I).

IV. НАУЧНОЕ ОБОСНОВАНИЕ

Вредно ли низкое ЦПД?

Чтобы ответить на данный вопрос, необходимо иметь адекватное формализованное определение низкого ЦПД. Было показано, что индивидуальные параметры ЦПД (артериальное давление и ВЧД) теснейшим образом связаны с результатами лечения ЧМТ. Системная гипотензия тесно связана с неблагоприятным исходом.^{6,10,14,24,26} В той же степени следствием повышенного ВЧД является повышенная смертность и менее благополучный исход заболевания.^{2,6,21}

Низкий мозговой кровоток сам по себе ассоциируется с неблагоприятным исходом заболевания. Однако надежность показателя ЦПД в этом отношении остается неопределенной. Когда в качестве зависимой переменной используются физиологические признаки (а не клинические исходы), то, по имеющимся данным, низкое ЦПД ассоциируется с неблагоприятными значениями физиологических характеристик. В диапазоне авторегуляции низкое ЦПД связано с повышенным ВЧД через компенсаторное расширение сосудов в ответ на пониженное перфузионное давление.^{3,4} Анализируя SjO_2 и величины доплерографи-

IX. ПОРОГИ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ПЕРФУЗИИ

ческого индекса измерения систолической и диастолической скорости кровообращения, Chan et al. обнаружили, что эти параметры, вероятно, стабилизируют величины ЦПД на уровне 60–70 мм рт. ст., и предположили, что именно этот диапазон может представлять собой нижнюю границу авторегуляции церебрального давления.^{7,8} Было также продемонстрировано, что пониженные величины ЦПД связаны с уровнями насыщения кислородом мозговой₂ ткани (PbO₂) и насыщения кислородом яремных вен, что коррелирует с неблагоприятными исходами, а также то, что подъем ЦПД выше 60 мм рт. ст. может позволить избежать десатурации₂ церебрального O.^{20,27} Sahuquillo et al. изучали величины PbO₂ как функцию ЦПД у пациентов с тяжелой ЧМТ и не обнаружили, что низкие величины PbO₂ были предсказуемы при низком ЦПД в диапазоне от 48 до 70 мм рт. ст. Они также нашли, что повышение ЦПД в большинстве случаев не повышало наличный кислород.³⁰ Исследования церебрального микродиализа дают основание предполагать, что, в то время как мозг в нормальном состоянии может быть устойчивым к низкому ЦПД, поврежденный мозг может выказывать признаки ишемии, если ЦПД имеет тенденцию к величинам ниже 50 мм рт. ст., — без заметного выигрыша от различных повышенных величин сверх этого порога.²⁵ Эти исследования дают основание предполагать наличие физиологического порога ЦПД, составляющего 50–60 мм рт. ст., ниже которого может развиваться ишемия мозга.

Когда ЦПД само по себе оценивается в аспекте клинического исхода заболевания человека, то низкое ЦПД часто коррелирует с неблагоприятным исходом. Clifton et al. в своем рандомизированном контролируемом исследовании лечебной гипотермии при тяжелой ЧМТ ретроспективно проанализировали данные о ЦПД по 392 пациентам.¹¹ Когда они по отдельности анализировали отдельные прогностические переменные, то обнаружили, что величина ЦПД <60 мм рт. ст. ассоциируется с повышенной долей пациентов с неблагоприятным исходом. Подобную же взаимосвязь они обнаружили и для величин внутричерепного давления >25 мм рт. ст., среднего артериального давления <70 мм рт. ст. и для жидкостного баланса ниже -594 мл. Однако когда эти переменные были объединены в пошаговую логистическую регрессионную модель, корреляция ЦПД не прослеживалась, хотя другие три переменные продолжали оставаться в группе наиболее значимых переменных, определяющих исход заболевания.

Juul et al. в своем международном многоцентровом рандомизированном двойном слепом исследовании антагониста N-метил-D-аспартата Selfotel проанализировали данные о ВЧД и ЦПД по 427 пациентам.¹⁹ Они обнаружили, что значения ЦПД <60 мм рт. ст. ассоциировались с менее благоприятным исходом; однако такая взаимосвязь в этом исследовании несколько компрометируется данными о высоком ВЧД, которое само по себе ассоциируется с неблагоприятным исходом

Andrews et al. проспективно изучили 124 пациента с тяжелой ЧМТ с целью определения прогностических переменных.¹ Они применили методику регистрации физиологических переменных в режиме реального времени, что позволило им выявить и классифицировать некоторое количество вторичных поражений, включая низкое ЦПД. Используя метод анализа «дерево решений», они обнаружили, что показатель ЦПД являлся прогностическим фактором исхода при тяжелых поражениях, а в случаях

системных гипотензивных нарушений умеренной и значительной интенсивности в большей степени определял исход, чем ВЧД. Системная гипотензия сама по себе очень важна как прогностический фактор неблагоприятного исхода при всех методах анализах.

Эти работы подтверждают, что ЦПД представляет собой важный параметр мониторинга при ведении пациентов с тяжелой ЧМТ. Они дают основание предполагать, что существует критический порог ЦПД, который в общем случае находится между 50 и 60 мм рт. ст. Эти работы не подтверждают, что следует применять мониторинг и коррекцию ЦПД вместо мониторинга и коррекции любого из составляющих его параметров (среднего артериального давления и ВЧД).

Является ли подъем ЦПД сверх «критического порога» благоприятным или пагубным?

С давних пор защитники коррекции ЦПД сообщали о более благоприятных исходах у пациентов с тяжелой ЧМТ, у которых ЦПД было выше в течение периода лечения. McGraw разработал модель с применением ретроспективного анализа данных, по которой пациенты с ЦПД >80 мм рт. ст. давали более благоприятный исход, чем пациенты с меньшим ЦПД.²³ Та же группа впоследствии отмечала 100 % смертность у пациентов, у которых в течение ≥33 % времени ЦПД было <60 мм рт. ст.⁹ Однако обе эти работы представляли собой ретроспективные анализы данных без риска поправок на пациентов, целевым показателем лечения которых был ВЧД.

Rosner и Daughton проспективно исследовали 34 пациента, у которых ЦПД поддерживался на уровне >70 мм рт. ст.²⁸ Когда они сравнили полученные ими исходы с исходами по базе данных Traumatic Coma Data Bank, они отметили повышение количества хороших исходов или исходов с умеренными нарушениями, а также снижение смертности, что они приписали подъему ЦПД. Однако поправок на различия между этими двумя популяциями не вносилось. Один из последующих анализов дал основание предполагать, что различия в исходах исчезают, если вводится поправка на частоту гипотензии в ОИТ (предположительно редкой у пациентов, у которых поднимали ЦПД).¹⁰

Относительно ВЧД или внутричерепной гипертензии подъем ЦПД до 30 мм рт. ст. не кажется связанным с внутричерепной гипертензией у пациентов с четко интактной авторегуляцией давления.^{3,5} У пациентов с нарушенной авторегуляцией реакция ВЧД на такой подъем ЦПД менее предсказуема, иногда — с легким понижением,³ тогда как другие видят, в основном, незначительное повышение, хотя некоторые пациенты и демонстрируют более глубокие реакции ВЧД.⁵ В этих работах подъем МАР начинался обычно при величинах ЦПД в >60 мм рт.ст. Обычно не отмечалось такое осложнение, как усиленное внутричерепное кровотоечение, даже в работах, в которых ЦПД было значительно повышенным.^{23,27,28}

В последующих работах ставится вопрос, имеется ли какой-нибудь значительный выигрыш от поддержания ЦПД на повышенном уровне. Robertson et al. провели рандомизированное контролируемое исследование терапии ЦПД при сравнении ее с терапией ВЧД.²⁷ В группе, получавшей терапию ЦПД, оно поддерживалось на уровне >70 мм рт. ст.; в группе с ВЧД-терапией ЦПД поддерживалось на уровне >50 мм рт. ст., а ВЧД специально поддержива-

лось на уровне ≤ 20 мм рт. ст. Значительных отличий в исходах между этими двумя группами выявлено не было. Однако риск ARDS-синдрома был в пять раз выше у пациентов в группе с целенаправленным воздействием на ЦПД, и связан он был с более частым применением эпинефрина и больших доз дофамина. Одно установленное преимущество протокола, основанного на показаниях ЦПД, заключалось в меньшем количестве эпизодов яремно-венозной десатурации, что, по предположениям, сделанным на основе логистической регрессионной модели, приписывалось меньшей гипервентиляции в группе пациентов с целенаправленной коррекцией ЦПД. Однако было отмечено также, что ожидаемое влияние подобной десатурации на исход было, по-видимому, сведено к минимуму, поскольку что все эпизоды в обеих группах быстро корригировались.

В своем анализе данных, полученных в ходе международного многоцентрового рандомизированного двойного слепого исследования, Selfotel Juul et al. не обнаружили преимуществ поддержания ЦПД на уровне выше 60 мм рт. ст.¹⁹

Все большее число клинических свидетельств говорит о том, что подъем ЦПД выше пороговой величины для ишемии может и не давать выигрыша, а наоборот давать неблагоприятный церебральный и системный эффект. Cruz et al. сообщили о проспективном исследовании данных по одной группе пациентов, ведение которых определялось показателями яремно-венозного насыщения и ЦПД, и по другой группе, в которой использовался протокол лечения с целевым значением ЦПД >70 мм рт. ст.¹³ КТ этих пациентов свидетельствовала о наличии диффузного отека либо при поступлении, либо после краниотомии по поводу удаления сгустков. Сообщалось о хорошем соответствии этих групп пациентов по демографическим и травматологическим признакам. Однако подбор по другим мешающим переменным не проводился (например, не проводился подбор для контроля по конкретным лечебным переменным, которые коррелировали вместе с двумя стратегиями лечения). Смертность в группе пациентов, целевым показателем лечения которых было яремно-венозное насыщение, составляла 9 % против 30 % в группе, при лечении которых учитывался фактор ЦПД. Это исследование дает все основания предполагать, что основанная на ЦПД терапия может и не быть оптимальной для всех групп пациентов и что должна присутствовать возможность сопоставлять стратегии ведения пациентов с их характеристиками.

Howells et al. сравнили две отдельные проспективные базы данных по пациентам с тяжелой ЧМТ, при лечении которых применялись две различные стратегии, что позволило провести количественное сравнение исходов в случае применения протокола лечения, ориентированного на показатель ВЧД, и протокола, ориентированного на показатель ЦПД.¹⁷ Их итоговые результаты подтвердили, что при выборе тактики терапии следует в значительной мере руководствоваться показателем ЦПД. Они отметили, что значение ЦПД >60 мм рт. ст. оказалось слишком высоким для некоторых пациентов. Они отметили также, что ведение пациентов на основе МПД, было более эффективным для тех, у кого авторегуляция была в большей мере сохранена. Пациенты с менее сохранной авторегуляцией справлялись с заболеванием хуже, если их ЦПД превышало 60 мм рт. ст.

Steiner et al. применили метод измерения авторегуляции церебрального давления в режиме реального времени и определили ЦПД, при котором авторегуляция была наиболее эффективной у 60 % пациентов в исследованной группе.³¹ Чем ближе среднее ЦПД, поддерживаемое у пациентов, было к ЦПД, при котором их авторегуляция находилась в оптимальном состоянии, тем вероятнее был благоприятный исход заболевания у этих пациентов. Они особо подчеркнули, что помимо опасности слишком пониженного ЦПД, поддержание ЦПД на слишком высоких уровнях может оказывать негативное влияние на исход.

По-видимому, также существует серьезный системный вред подъема ЦПД. Анализируя данные своего рандомизированного контролируемого исследования (РКИ), в котором сравнивается ведение пациентов, основанное на показателе ВЧД и на показателе ЦПД, Contant et al. отметили весьма значительную связь (повышение риска в пять раз) лечения, основанного на ЦПД и ARDS-синдрома.¹² Связанные с этим медицинские мероприятия включали в себя усиленное введение эпинефрина и дофамина. Пациенты, у которых развился ARDS-синдром, имели более высокое среднее значение ЦПД и получали более активное лечение, направленное на борьбу с внутричерепной гипертензией. Вероятность развития у них трудно излечиваемой внутричерепной гипертензии была в два с половиной раза выше, и пациенты из этой группы имели в два раза более высокую вероятность перехода вегетативное состояние или смерти при изучении отдаленных результатов спустя 6 месяцев. Результаты этого исследования дают основание полагать, что любой потенциальный выигрыш от подъема ЦПД сопровождался подобными системными осложнениями.²⁷

V. РЕЗЮМЕ

Важно различать физиологические пороги, представляющие собой угрозу потенциального повреждения, и клинические пороги, имеющие значение для лечения. Многие для определения первых может быть почерпнуто из простого физиологического мониторинга, а вторые требуют клинических доказательств, полученных в ходе контролируемых исследований, в которых исход используется как зависящая от этих порогов переменная. Что касается ЦПД, похоже, что критический для ишемии порог лежит в области 50–60 мм рт. ст. и может быть точнее определен для каждого отдельного пациента в результате вспомогательного мониторинга.

В настоящее время невозможно постулировать оптимальный целевой уровень ЦПД для улучшения исхода заболевания в аспекте избежания клинических эпизодов ишемии и сведения к минимуму воздействия на сосуды мозга, приводящие к нестабильности ВЧД. Становится все более очевидным, что подъем ЦПД в результате применения вазопрессорных средств и увеличения объема жидкости связан с серьезной системной токсичностью, может оказаться несовместимым с часто встречающимися внутричерепными нарушениями и не очень явно связан с каким бы то ни было выигрышем в плане общего исхода заболевания. На основе чисто прагматического анализа в ходе своего рандомизированного контролируемого иссле-

IX. ПОРОГИ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ПЕРФУЗИИ

дования гипотермии Clifton et al. отметили, что целевой порог ЦПД должен быть примерно на 10 мм рт. ст. выше критического порога, чтобы избежать внезапных провалов ниже критического уровня.¹¹ В сочетании с процитированными выше работами это дает основание предполагать, что в общем случае пороговое значение лежит вблизи 60 мм рт. ст., но необходимо его дальнейшее уточнение для каждого конкретного пациента с помощью мониторинга церебральной оксигенации и метаболизма и оценки состояния авторегуляции давления. Такое уточнение показано пациентам, не очень четко реагирующим на основное лечение, или пациентам с системными противопоказаниями для манипуляций с повышенным ЦПД. Обычно используемые вазопрессорные средства и увеличение объема для поддержания ЦПД на уровне >70 мм рт. ст. не рекомендуются ввиду возможности системных осложнений.

VI. КЛЮЧЕВЫЕ ВОПРОСЫ ДЛЯ ДАЛЬНЕЙШИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Необходима разработка минимально инвазивных, эффективных и точных методов определения и отслеживания взаимосвязи между ЦПД и авторегуляцией, а также между ЦПД и ишемией у каждого конкретного пациента. Необходимы также рандомизированные исследования влияния базового оптимального ЦПД на исход при мониторинге на предмет ишемии (например, яремно-венозное насыщение или PtiO₂) или количественных показателей авторегуляции давления.

VII. ТАБЛИЦА ДОКАЗАТЕЛЬСТВ

Таблица доказательств I. Пороги церебральной перфузии

Литература	Описание исследования	Класс данных	Заключение
Changaris et al., 1987 ⁹	Ретроспективный анализ взаимосвязи между оценкой исхода по шкале GOS спустя 1 год и изначальным ЦПД у 136 пациентов с тяжелой ЧМТ.	III	Все пациенты с ЦПД <60 мм рт. ст. умерли на второй день после травмы; при ЦПД >80 мм рт. ст. благоприятный исход наблюдался у большего числа пациентов, чем летальный.
Cruz, 1998 ¹³	Проспективное исследование по данным наблюдений исходов заболевания взрослых пациентов с тяжелой ЧМТ спустя 6 месяцев после травмы, характеризовавшей отеком мозга; при лечении 178 пациентов критерием служили показатели экстракции церебрального кислорода и ЦПД, а для 175 пациентов корректировался только показатель ЦПД.	III	Смертность в группе пациентов, целевым показателем лечения которых было яремно-венозное насыщение, составляла 9 % против 30 % в группе, при лечении которых учитывался фактор ЦПД.
McGraw, 1989 ²³	Ретроспективный анализ взаимосвязи между оценкой исхода по шкале GOS спустя 1 год и изначальным ЦПД у 221 пациента с тяжелой ЧМТ.	III	Вероятность благоприятных исходов была значительно выше, а смертности – значительно ниже, если показатель ЦПД был >80 мм рт. ст.
Robertson et al., 1999 ²⁷	РКИ, в котором сравнивается влияние целенаправленного лечения ЦПД и целенаправленного лечения ВЧД на исход заболевания 189 взрослых пациентов с тяжелой ЧМТ спустя 6 месяцев после травмы.	II	Различий в исходах не наблюдалось. Группа пациентов, получавших целенаправленное лечение ВЧД, имела более выраженную яремную десатурацию, но с ней быстро справлялись. В группе пациентов, целевым показателем лечения которых было ЦПД, наблюдалось больше системных осложнений. Случаев возникновения ARDS-синдрома было в пять раз больше, чем в группе, у которой целевым показателем был мозговой кровоток ($p = 0,007$).

IX. ПОРОГИ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ПЕРФУЗИИ

Rosner and Daughton, 1990 ²⁸	Проспективное исследование исходов у 34 пациентов с ЧМТ, при лечении которых показатель ЦПД активно поддерживался на уровне выше 70 мм рт. ст.	III	Показатель смертности составил 21 %, а показатель хорошего восстановления — 68 %.
Новые исследования			
Andrews et al., 2002 ¹	Проспективный анализ влияния количественных данных по вторичным поражениям на исход заболевания у 69 взрослых пациентов с легкой, средней и тяжелой ЧМТ, оцененный спустя 1 год после травмы.	III	Низкое ЦПД и гипотензия были уверенными прогностическими факторами летального или неблагоприятного исхода.
Clifton et al., 2002 ¹¹	Ретроспективный обзор 393 пациентов, охваченных многоцентровым рандомизированным исследованием гипотермии, в котором сравнивался исход заболевания спустя 60 месяцев с показателями ВЧД, среднего артериального давления (МАР), ЦПД и жидкостного баланса.	III	Неблагоприятный исход был связан с показателем ЦПД <60 мм рт. ст. Отмечено отсутствие благоприятного эффекта от поддержания ЦПД > 70 мм рт. ст.
Contant et al., 2001 ¹²	Ретроспективный анализ факторов, связанных с возникновением ARDS-синдрома у 189 взрослых пациентов с тяжелой ЧМТ, в ходе РКИ, сравнивающего целенаправленное воздействие на ЦПД и ВЧД.	III	Пятикратный рост риска возникновения ARDS-синдрома в группе пациентов с коррекцией ЦПД применением прессорных средств.
Howells et al., 2005 ¹⁷	Проспективное наблюдение исходов заболевания 131 взрослого пациента с тяжелой ЧМТ, оцененных спустя 6 месяцев после травмы, причем пациенты получали целенаправленное интенсивное лечение либо ВЧД (Lund), либо ЦПД.	III	У пациентов с интактной авторегуляцией наблюдался более благоприятный исход заболевания при подъеме ЦПД. Пациенты с нарушенной авторегуляцией демонстрировали более благоприятные исходы при интенсивной терапии, направленной на коррекцию ВЧД, и при более низких величинах ЦПД 50–60 мм рт. ст.
Juul et al., 2000 ¹⁹	Ретроспективный обзор по 427 взрослым пациентам, обследованным в ходе РКИ с применением селфотела, направленного на изучение влияния ВЧД и ЦПД на ухудшение неврологического статуса и исход спустя 6 месяцев.	III	Значения ЦПД выше 60 мм рт. ст. не оказывали значительного влияния на исход заболевания.
Steiner et al., 2002 ³¹	Проспективное наблюдение показаний ЦПД и оценки исхода спустя 6 месяцев у 114 взрослых пациентов с тяжелой и средней тяжести ЧМТ.	III	Оптимальное значений ЦПД для каждого отдельного пациента рассчитывалось на основе индекса реактивности давления. Пациенты, среднее значение ЦПД которых варьировало выше или ниже оптимального ЦПД, имели меньшую вероятность благоприятного исхода.

VIII. СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Andrews PJ, Sleeman DH, Statham PF, et al. Predicting recovery in patients suffering from traumatic brain injury by using admission variables and physiological data: a comparison between decision tree analysis and logistic regression. *J Neurosurg* 2002;97:326–336.
- Becker DP, Miller JD, Ward JD, et al. The outcome from severe head injury with early diagnosis and intensive management. *J Neurosurg* 1977;47:491–502.
- Bouma GJ, Muizelaar JP. Relationship between cardiac output and cerebral blood flow in patients with intact and with impaired autoregulation. *J Neurosurg* 1990;73:368–374.

IX. ПОРОГИ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ПЕРФУЗИИ

4. Bouma GJ, Muizelaar JP, Bando K, et al. Blood pressure and intracranial pressure-volume dynamics in severe head injury: relationship with cerebral blood flow. *Journal of Neurosurg* 1992;77:15–19.
5. Bruce DA, Langfitt TW, Miller JD, et al. Regional cerebral blood flow, intracranial pressure, and brain metabolism in comatose patients. *J Neurosurg* 1973;38:131–144.
6. Bullock R, Chesnut RM, Clifton G, et al. Guidelines for the management of severe head injury. *Brain Trauma Foundation. J Neurotrauma* 2000;17:451–553.
7. Chan KH, Dearden NM, Miller JD, et al. Multimodality monitoring as a guide to treatment of intracranial hypertension after severe brain injury. *Neurosurgery* 1993;32:547–552.
8. Chan KH, Miller JD, Dearden NM, et al. The effect of changes in cerebral perfusion pressure upon middle cerebral artery blood flow velocity and jugular bulb venous oxygen saturation after severe brain injury. *J Neurosurg* 1992;77:55–61.
9. Changaris DG, McGraw CP, Richardson JD, et al. Correlation of cerebral perfusion pressure and Glasgow Coma Scale to outcome. *J Trauma* 1987;27:1007–1013.
10. Chesnut RM. Avoidance of hypotension: condition sine qua non of successful severe head-injury management. *J Trauma* 1997;42:S4–S9.
11. Clifton GL, Miller ER, Choi SC, et al. Fluid thresholds and outcome from severe brain injury. *Crit Care Med* 2002;30:739–745.
12. Contant CF, Valadka AB, Gopinath SP, et al. Adult respiratory distress syndrome: a complication of induced hypertension after severe head injury. *J Neurosurg* 2001;95:560–568.
13. Cruz J. The first decade of continuous monitoring of jugular bulb oxyhemoglobin saturation: management strategies and clinical outcome. *Crit Care Med* 1998;26:344–351.
14. Fearnside MR, Cook RJ, McDougall P, et al. The Westmead Head Injury Project. Physical and social outcomes following severe head injury. *Br J Neurosurg* 1993;7:643–650.
15. Graham DI, Adams JH, Doyle D: Ischaemic brain damage in fatal non-missile head injuries. *J Neurol Sci* 1978;39:213–234.
16. Hekmatpanah J. Cerebral circulation and perfusion in experimental increased intracranial pressure. *J Neurosurg* 1970;32:21–29.
17. Howells T, Elf K, Jones PA, et al. Pressure reactivity as a guide in the treatment of cerebral perfusion pressure in patients with brain trauma. *J Neurosurg* 2005;102:311–317.
18. Jennett WB, Harper AM, Miller JD, et al. Relation between cerebral blood-flow and cerebral perfusion pressure. *Br J Surg* 1970;57:390.
19. Juul N, Morris GF, Marshall SB, et al. Intracranial hypertension and cerebral perfusion pressure: influence on neurological deterioration and outcome in severe head injury. The Executive Committee of the International Selfotel Trial. *J Neurosurg* 2000;92:1–6.
20. Kiening KL, Hartl R, Unterberg AW, et al. Brain tissue pO₂-monitoring in comatose patients: implications for therapy. *Neurol Res* 1997;19:233–240.
21. Marshall LF, Smith RW, Shapiro HM. The outcome with aggressive treatment in severe head injuries. Part I: the significance of intracranial pressure monitoring. *J Neurosurg* 1979;50:20–25.
22. Marshall WJ, Jackson JL, Langfitt TW. Brain swelling caused by trauma and arterial hypertension. Hemodynamic aspects. *Arch Neurol* 1969;21:545–553.
23. McGraw CP. A cerebral perfusion pressure greater than 80 mm Hg is more beneficial. In: Hoff JT, Betz AL (eds): *ICP VII*. Springer-Verlag: Berlin, 1989:839–841.
24. Miller JD, Becker DP. Secondary insults to the injured brain. *J R Coll Surg (Edinb)* 1982;27:292–298.
25. Nordstrom CH, Reinstrup P, Xu W, et al. Assessment of the lower limit for cerebral perfusion pressure in severe head injuries by bedside monitoring of regional energy metabolism. *Anesthesiology* 2003;98:809–814.
26. Pietropaoli JA, Rogers FB, Shackford SR, et al. The deleterious effects of intraoperative hypotension on outcome in patients with severe head injuries. *J Trauma* 1992;33:403–407.
27. Robertson CS, Valadka AB, Hannay HJ, et al. Prevention of secondary ischemic insults after severe head injury. *Crit Care Med* 1999;27:2086–2095.
28. Rosner MJ, Daughton S. Cerebral perfusion pressure management in head injury. *J Trauma* 1990;30:933–940.
29. Ross DT, Graham DI, Adams JH. Selective loss of neurons from the thalamic reticular nucleus following severe human head injury. *J Neurotrauma* 1993;10:151–165.
30. Sahuquillo J, Amoros S, Santos A, et al. Does an increase in cerebral perfusion pressure always mean a better oxygenated brain? A study in head-injured patients. *Acta Neurochir Suppl* 2000;76:457–462.
31. Steiner LA, Czosnyka M, Piechnik SK, et al. Continuous monitoring of cerebrovascular pressure reactivity allows determination of optimal cerebral perfusion pressure in patients with traumatic brain injury. *Crit Care Med* 2002;30:733–738.
32. Zwetnow NN. Effects of increased cerebrospinal fluid pressure on the blood flow and on the energy metabolism of the brain. An experimental study. *Acta Physiol Scand Suppl* 1970;339:1–31.

Х. Мониторинг оксигенации головного мозга и пороговые значения

I. РЕКОМЕНДАЦИИ

A. Уровень I

Для обоснования рекомендации уровня I по этому вопросу недостаточно данных.

B. Уровень II

Для обоснования рекомендации уровня II по этому вопросу недостаточно данных.

C. Уровень III

Насыщение гемоглобина в яремной вене (<50 %) или давление кислорода в тканях головного мозга (<15 мм рт. ст.) являются порогами лечения.

Церебральная оксигенация измеряется путем мониторинга насыщения гемоглобина в яремной вене и кислородного потенциала тканей головного мозга.

II. КРАТКИЙ ОБЗОР

Мониторинг внутричерепного давления (ВЧД) проводится пациентам с тяжелой ЧМТ в плановом порядке. ВЧД подвержено влиянию нескольких факторов, воздействующих на соотношение между давлением и объемом. Однако мониторинг ВЧД дает лишь ограниченную информацию о других факторах, которые являются заведомо важными для патофизиологии ЧМТ, таких как мозговой кровоток и метаболизм. Разработка дополнительных систем мониторинга для получения сведений о мозговом кровотоке и метаболизме уже давно считается важной задачей при уходе за неврологическими пациентами в критическом состоянии.

Терапия по поводу тяжелой ЧМТ направлена на предотвращение вторичного поражения головного мозга. Достижение этой цели основывается на обеспечении адекватного снабжения головного мозга кислородом и метаболическим субстратом. Снабжение головного мозга кислородом зависит от содержания кислорода в крови и от мозгового кровотока. Поступление глюкозы и других метаболических субстратов в головной мозг также зависит от мозгового кровотока. Kety и Schmidt первыми предложили методы для измерения мозгового кровотока у лабораторных животных и у человека.⁴ Их методы до сих пор используются и послужили научной основой множества технологий, применяемых для измерения мозгового кровотока, в том числе компьютерной томографии с использованием ксенона (Xe-КТ), позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) в исследовании кровотока и т.д. Хотя эти технологии в значительной степени способствовали нашему нынешнему пониманию патофизиологии тяжелой ЧМТ, в клинической практике ни один из них широко не применяется. Это отчасти связано с их дороговизной, а также с потребностями в опытных специалистах и необходимостью транспортировки пациентов для проведения таких исследований. Кроме того, клиническая полезность таких измерений ограничивается из-за их прерывистого характера. К тому же любое изменение кровотока необходимо интерпретировать в контексте возможных изменений метаболизма в пораженном головном мозге.

В последние годы разработаны методы непрерывного мониторинга показателей адекватной церебральной перфузии. В общих чертах эти системы мониторинга направлены либо на прямое измерение мозгового кровотока (термодиффузионные зонды, транскраниальная доплерография), либо на измерение адекватной доставки кислорода (мониторы насыщения гемоглобина в яремной вене, мониторы кислородного потенциала в тканях головного мозга, спектроскопия в ближней инфракрасной части спектра), либо на оценку метаболического состояния головного мозга (церебральный микродиализ). Полное обсуждение этих технологий выходит за пределы рассматриваемого вопроса. Мы сосредоточили наш анализ только на тех системах мониторинга, по которым на сегодняшний день накоплен достаточный клинический опыт, позволяющий установить связь между данными измерений и исходом лечения у пациентов с ЧМТ, а именно мониторинга содержания кислорода в яремной вене и в мозговых тканях.

III. ПРОЦЕДУРА

Для этого нового вопроса поиск в системе Medline проводился за период с 1966 года по апрель 2006 года (сведения о стратегии поиска см. в Приложении В), а его результаты были дополнены литературными источниками, рекомендованными экспертами или выявленными в списках литературы. 12 из 217 потенциально релевантных исследований были сочтены доказательными для данного вопроса (таблица доказательств I).

IV. НАУЧНОЕ ОБОСНОВАНИЕ

Мониторинг насыщения гемоглобина в яремной вене

Роль мониторинга насыщения кислородом гемоглобина в яремной вене у пациентов с тяжелой ЧМТ оценивалась в ряде исследований. В 1993 году Robertson сообщил о проспективном серийном исследовании с участием 116 пациентов с тяжелой ЧМТ.⁶ У 46 пациентов было подтверждено

76 приступов десатурации ($SjO_2 < 50 \%$). У пациентов без приступов десатурации смертность составила 18 %. Показатели смертности у пациентов с одним или несколькими приступами десатурации были соответственно 46 % и 71 %. Следующее исследование Robertson et al. 1995 года охватывало 177 пациентов с тяжелой ЧМТ (оценка комы по шкале Глазго [GCS] ≤ 8) и показало, что у 39 % пациентов, прошедших мониторинг, отмечался по меньшей мере один приступ десатурации.⁷ Причины десатурации почти в равной степени имели либо системную (гипотензия, гипоксия, гипокарбия, анемия), либо церебральную (повышенное ВЧД, спазм сосудов) этиологию. Удовлетворительное выздоровление или умеренная потеря трудоспособности отмечены у 44 % пациентов, у которых не было приступов десатурации, у 30 % пациентов с единственным приступом и у 15 % пациентов с несколькими приступами десатурации. У пациентов с одним или несколькими приступами обнаружена более высокая смертность (37 % и 69 %), чем у пациентов без приступов (21 %).

Приступы десатурации могут быть более обычными вскоре после травмирования. В 1995 году Schneider et al. сообщили о проспективном серийном исследовании с участием 54 пациентов, у 28 из которых была тяжелая ЧМТ.⁸ Приступы десатурации в первые 48 ч после травмирования часто отмечались у невыживших пациентов, в то время как для выживших пациентов было типично появление приступов десатурации через 3–5 дней после травмирования.

Высокие значения SjO_2 также ассоциировались с неудачными результатами. В 1999 году Cormio et al. опубликовали результаты ретроспективного серийного исследования, охватывавшего 450 пациентов, которым проводили мониторинг насыщения гемоглобина в яремной вене.² Обнаружено, что у пациентов со средним значением $SjO_2 > 75 \%$, по данным прерывистого измерения по методу Кети-Шмидта с использованием записи азота, отмечались значительно более высокие показатели мозгового кровотока. Высокие значения SjO_2 встречаются при гиперемии или после инфаркта, так как нежизнеспособные ткани не экстрагируют кислород. Кроме того, установлено, что в этой группе по прошествии 6 месяцев после травмирования наблюдались значительно менее благоприятные результаты по оценке исхода с помощью шкалы Глазго (GOS) по сравнению с пациентами, у которых среднее значение SjO_2 составляло 56–74 %.

Значения SjO_2 сами по себе могут не обеспечивать наилучшего прогностического показателя критического порога. В последовательном исследовании, охватывавшем 229 коматозных пациентов с ЧМТ, в дополнение к значениям SjO_2 каждые 12 ч определяли различие в содержании кислорода между артериальной кровью и кровью в яремной вене ($AJDO_2$) и изучали корреляцию между результатами измерений и исходом лечения спустя 6 месяцев.¹⁰ По данным измерения, значения SjO_2 ниже 55 % отмечались у 4,6 % пациентов, причем в большинстве случаев это было вызвано глубокой гипервентиляцией или церебральным перфузионным давлением < 60 . Обнаружена связь между более высоким $AJDO_2$ (4,3 объемных %) и благоприятным исходом, что явилось независимым прогностическим фактором исхода. Авторы постулируют, что низкое значение SjO_2 может указывать на слабую доставку кислорода, а $AJDO_2$ служит показателем экстракции кислорода мозгом. В любом из этих случаев недостающей переменной, которая необходима для расчета интенсивности метаболизма в головном мозге по потреблению кислорода, остается мозговой кровоток.

Связь между низким и высоким значениями SjO_2 и неблагоприятным исходом оставляет открытым вопрос о том, улучшается ли исход при лечении, направленном на восстановление нормального насыщения кислородом гемоглобина в яремной вене. В 1998 году Cruz сообщил о проспективном контролируемом, но не рандомизированном и не ослепленном исследовании с участием 353 пациентов с тяжелой ЧМТ и диффузным набуханием мозга по данным КТ.³ В контрольной группе ($n = 175$) проводили мониторинг и регулирование только церебрального перфузионного давления, в то время как в экспериментальной группе ($n = 178$) проводили мониторинг и регулирование не только церебрального перфузионного давления, но артериовенозного различия в содержании кислорода ($AVDO_2$). Через 6 месяцев после травмирования авторы обнаружили улучшенные показатели по шкале GOS в экспериментальной группе. Однако отсутствие рандомизации и неослепленный характер исследования вызывают опасения по поводу необъективности отбора и лечения. В 1997 году Le Roux et al. провели проспективное серийное исследование, охватывавшее 32 пациентов с тяжелой ЧМТ, которые проходили лечение по поводу ухудшения $AVDO_2$ либо с применением маннитола, либо путем краниотомии, и обнаружили, что у пациентов с ограниченным улучшением $AVDO_2$ после лечения чаще происходил поздний церебральный инфаркт и наблюдались менее благоприятные результаты спустя 6 месяцев после травмирования.⁵

Мониторинг кислородного потенциала тканей головного мозга

Соотношение между исходом и давлением кислорода в тканях головного мозга ($P_{br}O_2$) изучалось в нескольких исследованиях. В 1998 году Valadka et al. в результате проспективного серийного исследования, охватывавшего 34 пациентов с тяжелой ЧМТ, обнаружили, что вероятность смертельного исхода возрастала по мере увеличения продолжительности сохранения $P_{br}O_2$ на уровне ниже 15 мм рт. ст.¹² Кроме того, их данные позволяют предположить, что любое значение $P_{br}O_2$, меньшее или равное 6 мм рт. ст., независимо от продолжительности его сохранения, связано с повышенным риском смертельного исхода. Bardt et al. также в 1998 году сообщили о результатах проспективного серийного исследования, охватывавшего 35 пациентов с тяжелой ЧМТ, которые свидетельствуют о том, что значения $P_{br}O_2$ менее 10 мм рт. ст., сохраняющиеся в течение более чем 30 мин, связаны со значительно более высокими показателями смертности (56 % против 9 %).¹ Аналогичным образом, частота благоприятных исходов (GOS 4–5) в этой группе была более низкой (22 % против 73 %). В 2000 году van den Brink et al. в результате проспективного серийного исследования, охватившего 101 пациента, установили, что исходные значения $P_{br}O_2$ менее 10 мм рт. ст., сохранявшиеся более 30 мин, были связаны с повышенной смертностью и более неблагоприятным исходом.¹³ В этом исследовании корреляция со смертностью наблюдалась как для глубины так и для продолжительности сохранения низкого значения $P_{br}O_2$. Со значениями $P_{br}O_2$ менее 15 мм рт. ст., державшимися в течение 4 ч или дольше, был связан 50 %-ный риск смертельного исхода.

Связь между низкими значениями $P_{br}O_2$ и неблагоприятным исходом ставит вопрос о том, делает ли лечение, направленное на улучшение показателя $P_{br}O_2$, исход более благоприятным. Было исследовано влияние терапии, направленной на улучшение кислородного показателя

теля, как на метаболические так и на клинические конечные параметры. В 2004 году Tolia et al. обследовали 52 пациента с тяжелой ЧМТ, которым начиная не позднее 6 ч после поступления проводилась вентиляция с фракцией ингаляционного кислорода F_{iO_2} 1,0, и сравнили их с контрольной группой 112 пациентов со сходным диагнозом по данным историй болезни.¹¹ Авторы измеряли ВЧД и изучали метаболиты головного мозга с помощью микродиализа. Они обнаружили повышение уровня глюкозы и снижение уровня глутамата, лактата, соотношения лактат/глюкоза и лактат/пируват в головном мозге в группе пациентов, которым проводилась вентиляция с F_{iO_2} 1,0. В группе пациентов, которые получали лечение, направленное на улучшение кислородного показателя, отмечалось также снижение ВЧД без изменения церебрального перфузионного давления. Хотя такие данные предполагают улучшение метаболической картины у пациентов, которым вскоре после травмирования проводилась вентиляция с F_{iO_2} 1,0, это исследование, в котором в качестве контроля использовались истории болезни и было обнаружено незначительное улучшение исхода в основной группе, не позволяет сделать окончательные выводы относительно лечения. В 2005 году Stieffel et al. сообщили о серийном обследовании 53 пациентов с тяжелой ЧМТ, которые получали стандартное лечение, нацеленное на улучшение показатели ВЧД и церебрального перфузионного давления (ЦПД) (ВЧД < 20 мм рт. ст., ЦПД > 60 мм рт. ст.), с добавлением протокола терапии, направленной на улучшение кислородного показателя и поддержание значения $P_{br}O_2$ на уровне более 25 мм рт. ст.⁹ Авторы, сравнив смертность и исход лечения при выписке с данными историй болезни контрольных пациентов, выявили значительное снижение смертности (с 44 % до 25 %) у пациентов, которым проводилось лечение, направленное на улучшение кислородного показателя. Недостатки этого исследования, в том числе опора на истории болезни контрольных пациентов, смертность которых, по современным стандартам, была высокой, и отсутствие данных о среднесрочных или отдаленных результатах, ограничивают возможность выработки окончательных рекомендаций касательно лечения пациентов с тяжелой ЧМТ.

V. РЕЗЮМЕ

Доказательства поддерживают рекомендацию уровня

III по использованию мониторинга насыщения кислородом гемоглобина в яремной вене и кислородного потенциала тканей головного мозга в дополнение к стандартным мониторам внутричерепного давления для ведения пациентов с тяжелой ЧМТ. Однако оценка точности мониторинга насыщения кислородом гемоглобина в яремной вене и кислородного потенциала тканей головного мозга в этой рекомендации не дается. Имеющиеся доказательства позволяют предположить, что приступы десатурации ($SjO_2 < 50-55\%$) связаны с менее благоприятным исходом, а высокая экстракция ($AJVO_2$) — с благоприятным исходом. Низкие значения $P_{br}O_2$ (<10–15 мм рт. ст.) и продолжительность их сохранения (более 30 мин) связаны с высокими показателями смертности.

Хотя многие технологии, в том числе церебральный микродиализ, термодиффузионные зонды, транскраниальная доплерография, спектроскопия в ближней инфракрасной части спектра и другие, перспективны для совершенствования ухода за пациентами с тяжелой ЧМТ, в настоящее время нет достаточных доказательств, для того чтобы установить, полезна ли предоставляемая ими информация для лечения пациентов и прогноза конечных результатов.

VI. КЛЮЧЕВЫЕ ВОПРОСЫ ДЛЯ ДАЛЬНЕЙШИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Хотя определение критических пороговых значений для SjO_2 , $AJVO_2$ и $P_{br}O_2$ — это очень важное достижение, в будущем необходимо выяснить, какие стратегии лечения могут предотвратить пересечение этих порогов и смогут ли они улучшить конечный результат. Если будет показано, что лечение, направленное на профилактику явлений десатурации или низких значений $P_{br}O_2$, улучшает конечный результат у пациентов с тяжелой ЧМТ, использование этих систем мониторинга ознаменует важный шаг вперед в уходе за пациентами с ЧМТ.

Что касается мониторов SjO_2 , необходимо рассмотреть вопросы надежности, что может потребовать усовершенствования технологий. По мониторам кислородного потенциала тканей головного мозга необходимо исследовать вопросы расположения зонда применительно к месту поражения (в более пораженном или в менее пораженном полушарии; в области закрытой травмы или в области относительно неповрежденного мозга).

VII. ТАБЛИЦА ДОКАЗАТЕЛЬСТВ

Таблица доказательств I. Мониторинг оксигенации головного мозга и пороговые значения

Литература	Описание исследования	Класс данных	Заключение
Bardt et al., 1998 ¹	Проспективное обсервационное исследование, охватившее 35 пациентов с тяжелой ЧМТ (GCS ≤ 8), которым проводился мониторинг кислородного потенциала тканей головного мозга. Исход оценивали по шкале GOS через 6 месяцев после травмирования.	III	Наблюдалась следующая зависимость между продолжительностью сохранения $P_{br}O_2 < 10$ и конечным результатом. У пациентов ($n = 12$) с $P_{br}O_2 < 10$ мм рт. ст. в течение <30 мин отмечался процент: благоприятных исходов — 73 % неблагоприятных исходов — 18 % смертельных исходов — 9 %

(продолжение)

X. МОНИТОРИНГ ОКСИГЕНАЦИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА И ПОРОГОВЫЕ ЗНАЧЕНИЯ

Таблица доказательств I. Мониторинг оксигенации головного мозга и пороговые значения (продолжение)

Литература	Описание исследования	Класс данных	Заключение
			У пациентов ($n = 23$) с $PbrO_2 < 10$ мм рт. ст. в течение >30 мин отмечался процент: благоприятных исходов — 22 % неблагоприятных исходов — 22 % смертельных исходов — 56 %
Cornio et al., 1998 ¹	Ретроспективный анализ данных по 450 пациентам с ЧМТ, которым проводился мониторинг насыщения кислородом гемоглобина в яремной вене, направленный на изучение зависимости между повышенным значением SjO_2 и оценкой исхода по шкале GOS через 3 или 6 месяцев. Исследовалось также соотношение между SjO_2 и мозговым кровотоком, измеряемым по методу Кети-Шмидта.	III	У пациентов группы со средним значением $SjVO_2 > 75$ % отмечались значительно более высокие показатели мозгового кровотока. У пациентов группы со средним значением $SjO_2 > 75$ % отмечались значительно менее благоприятные исходы (смерть или вегетативное состояние в 49 % и тяжелая инвалидность в 26 % случаев), чем у пациентов со средним значением SjO_2 74–56 %.
Cruz, 1998 ³	Проспективное контролируемое, но не рандомизированное и не ослепленное исследование, охватившее 353 пациента с ЧМТ, которым проводился непрерывный мониторинг насыщения кислородом гемоглобина в луковиче яремной вены и церебральной экстракции кислорода (AVDO ₂), направленное на сравнение оценок исхода по шкале GOS спустя 6 месяцев между пациентами, проходившими и не проходившими мониторинг.	III	У пациентов, проходивших мониторинг SjO_2 и AVDO ₂ , улучшилась оценка исхода по шкале GOS спустя 6 месяцев. Высокие значения SjO_2 могут ассоциироваться с неудачными результатами. Мониторинг SjO_2 может улучшать исход при тяжелой ЧМТ. Однако следует с осторожностью подходить к интерпретации результатов этого исследования, поскольку его нерандомизированный и неослепленный характер могут сказываться на необъективности лечения.
Le Roux et al., 1997 ⁵	Проспективное обсервационное исследование с участием 32 пациентов с ЧМТ и оценкой по шкале GCS ≤ 8 , проходивших мониторинг насыщения кислородом гемоглобина в луковиче яремной вены и AVDO ₂ , в котором оценивали частоту поздних церебральных инфарктов и исход по шкале GOS спустя 6 месяцев после травмирования.	III	Ограниченное улучшение повышенного показателя AVDO ₂ после лечения (краниотомия или назначение маннитола) было достоверно связано с поздними церебральными инфарктами и неблагоприятным исходом. Отсутствие реакции SjO_2 на лечебные мероприятия может ассоциироваться с неблагоприятным исходом при тяжелой ЧМТ.
Robertson, 1993 ⁶	Проспективное обсервационное исследование мониторинга SjO_2 у 116 пациентов с ЧМТ (100 с закрытой травмой головы и 16 — с проникающей травмой), в котором отслеживали приступы десатурации ($SjO_2 < 50$ %) и их корреляцию с оценкой исхода по шкале GOS через 3 месяца после травмирования.	III	Установлена следующая связь между количеством приступов десатурации и смертностью: при отсутствии приступов десатурации — смертность 18 % при одном приступе десатурации — смертность 46 % при нескольких приступах десатурации — смертность 71 %. Существует связь между приступами десатурации, с одной стороны, и смертностью и оценкой по шкале GOS через 3 месяца, с другой стороны.
Robertson et al., 1995 ⁷	Проспективное обсервационное исследование непрерывного мониторинга SjO_2 в течение первых 5–10 дней после травмирования у 177	III	Причины десатурации примерно поровну разделяются на системные и церебральные. У 39 % пациентов был по меньшей мере один приступ десатурации (112 приступов на 69

X. МОНИТОРИНГ ОКСИГЕНАЦИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА И ПОРОГОВЫЕ ЗНАЧЕНИЯ

	<p>пациентов с ЧМТ и оценкой по шкале GCS ≤ 8, в котором изучалась корреляция между приступами десатурации ($SjO_2 \leq 50\%$) и оценкой исхода по шкале GOS через 3 месяца после травмы.</p>		<p>пациентов). Системные причины (гипотензия, гипоксия, гипокарбия, анемия) лежали в основе 51 приступа, а церебральные (повышенное ВЧД, спазм сосудов) — в основе 54 приступов. Количество приступов было связано с конечным исходом следующим образом. Удовлетворительное выздоровление/умеренная потеря трудоспособности При отсутствии приступов — 44 % При одном приступе — 30 % При нескольких приступах — 15 % Тяжелая инвалидность/вегетативное состояние При отсутствии приступов — 35 % При одном приступе — 33 % При нескольких приступах — 15 % Смертельный исход При отсутствии приступов — 21 % При одном приступе — 37 % При нескольких приступах — 69 %</p> <p>Приступы десатурации нередки и связаны со смертностью и оценкой по шкале GOS через 3 месяца.</p>
Schneider et al., 1995 ⁸	<p>Проспективное серийное исследование, охватившее 54 пациента (28 — с тяжелой ЧМТ).</p>	III	<p>Приступы десатурации часто отмечаются в первые 48 ч после травмирования у невыживших пациентов; для выживших пациентов было типичным наступление приступов десатурации через 3–5 дней после травмирования.</p>
Stiefel et al., 2005 ⁹	<p>Проспективное исследование данных 53 пациентов с тяжелой ЧМТ ($n = 28$).</p>	III	<p>Достоверно более высокая смертность в контрольной группе (44 %) по сравнению с основной группой (25 %; $p < 0,05$).</p>
Stocchetti et al., 2004 ¹⁰	<p>Проспективное обсервационное исследование, охватившее 229 пациентов с тяжелой ЧМТ, которым каждые 12 ч измеряли $AJDO_2$ и SjO_2.</p>	III	<p>Через 6 месяцев после травмы в группе с благоприятным исходом наблюдалось достоверно более высокое среднее значение $AJDO_2$ (4,3 объемных %; CO 0,9), чем в группе с тяжелой инвалидностью/вегетативным состоянием (3,8 объемных %; CO 1,3) или в группе со смертельным исходом (3,6 объемных %; CO 1; $p = 0,001$). Значение $AJDO_2$ было достоверным и независимым прогностическим фактором исхода.</p>
Tolias et al., 2004 ¹¹	<p>Проспективное исследование, охватившее 52 пациента с тяжелой ЧМТ, которым начиная не позднее 6 ч после поступления проводилась вентиляция с фракцией ингаляционного кислорода F_iO_2 1,0, в сравнении с контрольной группой 112 пациентов со сходным диагнозом по данным историй болезни, не получавших такое лечение.</p>	III	<p>Достоверных различий между группами в оценке исхода по шкале GOS через 3 и 6 месяцев не отмечено.</p>
Valadka et al., 1998 ¹²	<p>Проспективное обсервационное исследование, охватившее 34 пациентов с ЧМТ, которым проводился мониторинг кислородного потенциала тканей головного мозга. Исход оценивали по шкале GOS через 3 месяца после травмирования.</p>	III	<p>Вероятность смертельного исхода возрастала с увеличением продолжительности сохранения значения $PbrO_2$ ниже 15 мм рт. ст. или при любом значении ниже 6 мм рт. ст. Существует связь низких значений $PbrO_2$ и продолжительности сохранения низких значений $PbrO_2$ со смертностью.</p>

(продолжение)

X. МОНИТОРИНГ ОКСИГЕНАЦИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА И ПОРОГОВЫЕ ЗНАЧЕНИЯ

ТАБЛИЦА ДОКАЗАТЕЛЬСТВ I. МОНИТОРИНГ ОКСИГЕНАЦИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА И ПОРОГОВЫЕ ЗНАЧЕНИЯ (ПРОДОЛЖЕНИЕ)

Литература	Описание исследования	Класс данных	Заключение
Van den Brink et al., 2000 ¹³	Проспективное обсервационное исследование, охватившее 101 пациента с тяжелой ЧМТ (GCS ≤ 8), которым проводился мониторинг кислородного потенциала тканей головного мозга. Исход оценивали по шкале GOS через 6 месяцев после травмирования.	III	<p>У пациентов с исходно низкими значениями (<10 мм рт. ст.) PbrO₂, сохранявшимися более 30 мин, отмечались более высокие показатели смертности и более неблагоприятные исходы, чем у пациентов, у которых низкие значения PbrO₂ сохранялись менее 30 мин. Время, в течение которого держались низкие значения PbrO₂, было связано с исходом следующим образом.</p> <p>PbrO₂ < 5 мм рт. ст. в течение 30 мин было связано с 50 %-ным риском смертельного исхода.</p> <p>PbrO₂ < 10 мм рт. ст. в течение 1 ч 45 мин было связано с 50 %-ным риском смертельного исхода.</p> <p>PbrO₂ < 15 мм рт. ст. в течение 4 ч было связано с 50 %-ным риском смертельного исхода.</p> <p>Существует связь низких значений PbrO₂ и продолжительности сохранения низких значений PbrO₂ со смертностью. 50 %-ный риск смертельного исхода был связан с сохранением значения PbrO₂ ниже 15 мм рт. ст. более 4 ч.</p>

VIII. СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Bardt TF, Unterberg AW, Hartl R, et al. Monitoring of brain tissue PO₂ in traumatic brain injury: effect of cerebral hypoxia on outcome. *Acta Neurochir Suppl* 1998;71:153–156.
2. Cormio M, Valadka AB, Robertson CS. Elevated jugular venous oxygen saturation after severe head injury. *J Neurosurg* 1999;90:9–15.
3. Cruz J. The first decade of continuous monitoring of jugular bulb oxyhemoglobin saturation: management strategies and clinical outcome. *Crit Care Med* 1998;26:344–351.
4. Kety SS, Schmidt CF. The determination of cerebral blood flow in man by the use of nitrous oxide in low concentrations. *Am J Physiol* 1945;143:53–56.
5. Le Roux PD, Newell DW, Lam AM, et al. Cerebral arteriovenous oxygen difference: a predictor of cerebral infarction and outcome in patients with severe head injury. *J Neurosurg* 1997;87:1–8.
6. Robertson CS. Desaturation episodes after severe head injury: influence on outcome. *Acta Neurochir (Wien) Suppl* 1993;59:98–101.
7. Robertson CS, Gopinath SP, Goodman JC, et al. SjvO₂ monitoring in head-injured patients. *J Neurotrauma* 1995;12:891–896.
8. Schneider GH, von Helden A, Lanksch WR, et al. Continuous monitoring of jugular bulb oxygen saturation in comatose patients—therapeutic implications. *Acta Neurochir (Wien)* 1995;134:71–75.
9. Stiefel MF, Spiotta A, Gracias VH, et al. Reduced mortality rate in patients with severe traumatic brain injury treated with brain tissue oxygen monitoring. *J Neurosurg* 2005;103:805–811.
10. Stocchetti N, Canavesi K, Magnoni S, et al. Arterio-jugular difference of oxygen content and outcome after head injury. *Anesth Analg* 2004;99:230–234.
11. Toliaz CM, Reinert M, Seiler R, et al. Normobaric hyperoxia—induced improvement in cerebral metabolism and reduction in intracranial pressure in patients with severe head injury: a prospective historical cohort-matched study. *J Neurosurg* 2004;101:435–444.
12. Valadka AB, Gopinath SP, Contant CF, et al. Relationship of brain tissue PO₂ to outcome after severe head injury. *Crit Care Med* 1998;26:1576–1581.
13. van den Brink WA, van Santbrink H, Steyerberg EW, et al. Brain oxygen tension in severe head injury. *Neurosurgery* 2000;46:868–878.

XI. Анестезирующие, анальгетические и седативные средства

I. РЕКОМЕНДАЦИИ

A. Уровень I

Для обоснования рекомендации уровня I по этому вопросу недостаточно данных.

B. Уровень II

Профилактическое назначение барбитуратов для индуцирования картины вспышка-подавление на ЭЭГ не рекомендуется.

С целью контроля повышенного внутричерепного давления, не поддающегося максимальному стандартному медикаментозному и хирургическому лечению, рекомендуется назначение барбитуратов в высоких дозах. Перед лечением барбитуратами и во время него необходима гемодинамическая стабильность.

Пропофол рекомендуется для контролирования внутричерепного давления, но не для улучшения показателей смертности или исхода по истечении 6 месяцев. Пропофол в высоких дозах может приводить к значительной заболеваемости.

II. КРАТКИЙ ОБЗОР

Седативные и анальгетические средства

Высказывались мнения в поддержку целого ряда фармакологических агентов в качестве средств обезболивания и снижения беспокойства у пациента с черепно-мозговой травмой (ЧМТ). Считается полезным уменьшать болевые или вредоносные стимулы, а также возбуждение, поскольку они могут способствовать повышению внутричерепного давления, подъему кровяного давления, повышению температуры и сопротивлению искусственной вентиляции легких. До недавних пор озабоченность по поводу применения этих агентов была связана, во-первых, с их тенденцией затруднять неврологические обследования, а во-вторых, с потенциальными неблагоприятными гемодинамическими эффектами.

В предыдущем издании этих рекомендаций² содержалось мало сведений о применении анальгетиков и седативных препаратов при тяжелой ЧМТ. Отмечалось, что к тому времени было проведено относительно мало исследований результатов их применения и что поэтому «принять решение об . . . использовании . . . и выборе агентов предоставляется практикующему врачу на основе конкретных обстоятельств».

Барбитураты

Сведения о том, что барбитураты снижают внутричерепное давление, появились в 1930-е годы.¹⁰ Однако их использование вследствие общеизвестных опасностей и осложнений,

а также поступающих противоречивых сообщений об их конечном благоприятном действии ограничивалось лишь крайне тяжелыми клиническими ситуациями. Барбитуратам приписывают как защитные воздействия на головной мозг, так и эффекты, снижающие внутричерепное давление: изменения сосудистого тонуса и сопротивления, подавление метаболизма, ингибирование перекисного окисления липидов, медирированного свободными радикалами, и ингибирование эксайтотоксичности.^{5,9,12} Важнейший из эффектов может иметь отношение к привязке мозгового кровотока к региональным потребностям метаболизма; например, чем ниже метаболические потребности, тем меньше мозговой кровоток и соответственно объем циркулирующей крови в головном мозге, с последующим благоприятным воздействием на внутричерепное давление и общая церебральная перфузия.

Исследован ряд барбитуратов, особенно подробно – пентобарбитал. Все они подавляют метаболизм, однако об их сравнительной эффективности известно слишком мало, чтобы можно было отдавать предпочтение тому или иному агенту, если только не принимать в расчет их конкретные фармакологические свойства. Вместе с тем имеется значительно больше сведений о возможных осложнениях при лечении, основу которого составляет назначение общего анестетика вне операционной.

Использование барбитуратов основано на двух постулатах: (1) они могут способствовать долговременному контролю над внутричерепным давлением, когда его не удастся установить с помощью других медикаментозных и хирургических вмешательств, и (2) абсолютный контроль над внутричерепным давлением улучшает конечный неврологический результат.

III. ПРОЦЕДУРА

В этой главе сведения о барбитуратах из предыдущего издания рекомендаций сочетаются с новыми данными о седативных агентах и анальгетиках. Поиск в системе Medline проводился за период с 1966 года по апрель 2006 года (сведения о стратегии поиска см. в Приложении В). Результаты были дополнены литературными источниками, рекомендованными экспертами или выявленными в списках литературы. Одно новое исследование из 92 потенциально релевантных исследований было отнесено к числу доказательных и добавлено в существующую таблицу (Таблица доказательств I).

IV. НАУЧНОЕ ОБОСНОВАНИЕ

Седативные и анальгетические средства

Только одно исследование, отвечающее заранее определенным для этого вопроса критериям, предоставляет доказательную основу для рекомендаций касательно седатив-

XI. АНЕСТЕЗИРУЮЩИЕ, АНАЛЬГЕТИЧЕСКИЕ И СЕДАТИВНЫЕ СРЕДСТВА

ных и анальгетических средств. В 1999 году Kelly et al.¹³ провели двойное слепое рандомизированное контролируемое исследование (РКИ), в ходе которого сопоставлялся ряд ожидаемых результатов у пациентов, получавших либо пропофол, либо сульфат морфина.

Пропофол стал широко использоваться в качестве нейроседативного средства, поскольку действие этого седативно-гипнотического анестезирующего агента быстро начинается и продолжается недолго. Кроме того, показано, что пропофол подавляет мозговой метаболизм и потребление кислорода, а значит обладает предполагаемым нейропротективным действием. По данным нескольких исследований не обнаружено резких статистически или клинически значимых изменений среднего артериального или внутричерепного давления при инфузии пропофола, однако они позволяют предположить, что внутричерепное давление могло несколько снижаться (в среднем 2,1 мм рт. ст.) после нескольких часов вливания.^{8,18}

Первостепенным ожидаемым результатом испытания, которое проводили Kelly et al.¹² было определение безопасности препарата, однако авторы оценили также клинически значимые релевантные результаты, в том числе контроль внутричерепного давления, церебральное перфузионное давление, уровень интенсивности терапии по контролю внутричерепного/церебрального перфузионного давления, неврологические результаты спустя 6 месяцев и связанные с лечением нежелательные явления. Путем рандомизации 65 пациентов с 3–12 баллами оценки глубины комы по шкале Глазго (GCS) разделили на группы, получавшие либо сульфат морфина (средняя скорость инфузии 1,3 ± 0,7 мг/ч), либо пропофол (средняя скорость инфузии 55 ± 42 мкг/кг/мин). По тем или иным причинам 23 пациента были исключены из анализа эффективности, в результате чего в группе, получавшей пропофол, остались 23 человека, а в группе, получавшей морфин, — 19. Средние суточные показатели внутричерепного и церебрального перфузионного давления в обеих группах были сходными; однако на 3-й день внутричерепное давление в группе, получавшей пропофол, оказалось ниже ($p < 0,05$), а уровень интенсивности терапии был в целом выше в группе, получавшей морфин.

Значимых различий в смертности или оценке исхода по шкале Глазго (GOS) между группами не обнаружено. Благоприятный неврологический результат на основании GOS достигнут у 52,5 % пациентов, получавших пропофол, по сравнению с 47,4 % получавших морфин, причем показатели смертности составили соответственно 17,4 % and 21,1 %. При вторичном анализе (post hoc) авторы сравнили исход лечения пациентов, получавших пропофол в «высоких дозах» (общая доза >100 мг/кг >48 ч), и пациентов, получавших пропофол в «низких дозах». В то время как между этими группами не существовало достоверных различий по внутричерепному/церебральному перфузионному давлению, по неврологическому результату обнаружено значительное различие: благоприятный исход в 70 % случаев при высоких дозах по сравнению с 38,5 % при низких дозах ($p < 0,05$).

Впоследствии высказывались сомнения по поводу безопасности инфузии пропофола в высоких дозах. Синдром инфузии пропофола был сначала выявлен у детей, однако может отмечаться и у взрослых. К числу обычных клинических проявлений относятся гиперкалиемия, гепатомегалия, липемия, метаболический ацидоз, сердечная недостаточность, рабдомиолиз и почечная недостаточность, приводящая к смерти. Таким образом, использовать дозы более 5 мг/кг/ч или любые дозы в течение более чем 48 ч у пациентов в критическом состоянии необходимо с чрезвычайной осторожностью.¹¹

В следующем разделе содержатся сведения о седативных и анальгетических средствах, полученные в ходе небольших

исследований, которые не составляют доказательную основу для рекомендаций.

В острых случаях наиболее широко использовавшимся наркотиком был сульфат морфина. В ограниченном числе исследований высказано предположение о высоком уровне анальгетической эффективности и безопасности при таком применении, однако этот препарат оказывает минимальное или вовсе ничтожное седативное действие и чрезвычайно часто вызывает тахифилаксию, что приводит к необходимости постоянного увеличения дозы и продолжительному «абстинентному» периоду после прекращения лечения. По меньшей мере в одном исследовании продемонстрировано значительное откатное увеличение мозгового кровотока и внутричерепного давления после фармакологической деморфинизации.

Все больше возрастает популярность быстро метаболизируемых синтетических наркотических препаратов фентанила и суфентанила из-за краткого периода их действия. Однако многочисленные исследования показали, что при их применении происходит небольшое, но явное повышение внутричерепного давления.^{1,20} deNadal et al. выявили значительное падение среднего артериального давления и повышение внутричерепного давления ($p < 0,05$), которое держалось до 1 ч после разовой болюсной дозы фентанила (2 мкг/кг) у 30 пациентов с тяжелой ЧМТ. Самое большое повышение внутричерепного давления отмечалось у пациентов с сохраненной саморегуляцией.⁶

В одной работе предполагается, что при постепенном, титрованном введении фентанила и суфентанила повышение внутричерепного давления можно минимизировать.¹⁴ Такое применение синтетических препаратов должно проводиться с осторожностью у пациентов с потенциально неустойчивой гемодинамикой и нарушенной регуляцией внутричерепного давления. Исследований, в которых изучались бы эффекты непрерывного использования этих агентов на внутричерепное давление или гемодинамику, не обнаружено. После продолжительного использования этих агентов возможно появление тахифилаксии и абстинентных симптомов.

В популяции пациентов с ЧМТ традиционно избегали применять бензодиазепины, поскольку они вызывают нейродепрессивные эффекты и отличаются длительным периодом воздействия. Однако на нейрохирургических отделениях интенсивной терапии широкую популярность завоевал мидазолам, особенно для контролирования возбуждения, связанного с механической вентиляцией. Parazian et al. обследовали 12 пациентов, имевших < 6 баллов по шкале GCS и получавших болюсную дозу мидазолама 0,15 мг/кг. В начале исследования внутричерепное давление у всех этих пациентов составляло <18 мм рт. ст. Снижение среднего артериального давления до 50 % ($p < 0,0001$) наблюдалось у 33 % пациентов со значительным и устойчивым повышением внутричерепного давления и у примерно такого же процента — со устойчивым падением церебрального перфузионного давления pressure ниже 50 мм рт. ст. ($p < 0,0001$).¹⁷ Тем не менее, при использовании этого агента также необходимо соблюдать осторожность. Прежде чем приступать к длительной инфузии, можно убедиться в эффективности и наличии системного ответа, назначив пробный болюс в дозе 2 мг. В случае необходимости мидазолам можно заменить флумазенилом.

Барбитураты

Применение барбитуратов при тяжелой ЧМТ исследовали в ходе трех рандомизированных контролируемых исследований.

Профилактическое применение барбитуратов. В двух РКИ

XI. АНЕСТЕЗИРУЮЩИЕ, АНАЛЬГЕТИЧЕСКИЕ И СЕДАТИВНЫЕ СРЕДСТВА

изучалось раннее применение в профилактических целях, и ни в одном из них значительного благоприятного клинического эффекта не было обнаружено. В 1984 году Schwartz et al. сравнили барбитураты и маннитол в качестве препаратов для исходной терапии по поводу повышенного внутричерепного давления и не обнаружили какого-либо улучшения в исходе лечения, отметив, что при наличии диффузной травмы состояние пациентов, получавших барбитураты, было гораздо более тяжелым.²¹ Пациенты, у которых внутричерепное давление составляло >25 мм рт. ст. в течение более 15 мин, были рандомизированно разделены на группы, получавшие пентобарбитал или маннитол. У пациентов, которым проводилась эвакуация обширных образований, показатели смертности составили соответственно 40 % и 43 %. Однако среди пациентов с диффузной травмой у лиц, получавших пентобарбитал, наблюдалась 77 % смертность по сравнению с 41 % у лиц, получавших маннитол. В дополнение эти авторы отметили значительное снижение церебрального перфузионного давления в группе, получавшей пентобарбитал.

В 1985 году Ward et al. опубликовали результаты РКИ пентобарбитала у 53 последовательных пациентов с ЧМТ, которые имели острую интрадуральную гематому или демонстрировали двигательную реакцию в лучшем случае в виде аномального сгибания и разгибания.²² Между пациентами, проходившими лечение, и контрольной группой не наблюдалось достоверного различия в результатах спустя 1 год, оцениваемых по шкале GOS, в то время как по шесть человек в каждой группе умерло из-за отсутствия контроля над внутричерепным давлением. Нежелательный побочный эффект в виде гипотензии (систолическое артериальное давление < 80 мм рт. ст.) отмечался у 54 % пациентов, получавших барбитурат, и только у 7 % — в контрольной группе ($p < 0,001$).

Стойкая внутричерепная гипертензия. В 1988 году Eisenberg et al. сообщили о результатах пятицентрового РКИ лечения барбитуратами в высоких дозах по поводу упорно повышенного внутричерепного давления у пациентов с оценкой по шкале GCS в 4–8 баллов.⁷ Исход лечения оценивали прежде всего по контролю над внутричерепным давлением, хотя в расчет принимали также смертность. Пациентам в рандомизированном порядке назначали лечение барбитуратами, когда стандартная общепринятая терапия не давала положительного результата.

Пациентов контрольной группы избирательно переводили в группу, проходившую лечение барбитуратами, при определенных уровнях «неудачи в контроле над внутричерепным давлением». Контрольная группа насчитывала 36 пациентов, а основная группа — 32 пациента, однако 32 пациента из контрольной группы в конце концов перешли в основную и получали барбитураты. Преимущество в контроле над внутричерепным давлением было в два раза большим при лечении барбитуратами и в четыре раза большим при корректировке терапии по поводу «сердечно-сосудистых осложнений». Вероятность выживания спустя 1 месяц составила 92 % у реагирующих на лечение барбитуратами и 17 % у не реагирующих. Из всех случаев смертей 80 % были вызваны не поддающимся контролю внутричерепным давлением. Спустя 6 месяцев находились в вегетативном состоянии или умерли 36 % реагирующих и 90 % не реагирующих. Схема исследования не позволяет решительно определить влияние применения барбитуратов на исход лечения, помимо смертности. Кроме того, если сравнить контрольных пациентов, не перешедших в основную группу ($n = 10$), с пациентами, которые были с самого начала рандомизированы в группу, получавшую бар-

битураты, влияние на смертность утрачивается: выживание 100 % против 97,7 %.

В результате оценки сердечных «осложнений» перед рандомизацией оказалось, что они вступают в важное взаимодействие с лечением барбитуратами и его исходом. У пациентов, имевших перед рандомизацией пониженное кровяное давление, шансы на успешное контролирование внутричерепного либо при лечении барбитуратами, либо при общепринятом лечении были сходными (24 % против 29 %).

Следует иметь в виду, что все РКИ с применением барбитуратов проводились в то время, когда наиболее действенными из имевшихся средств терапевтического лечения тяжелой ЧМТ считались длительная профилактическая гипервентиляция, ограничение приема жидкости и стероиды.

Систематический обзор РКИ с применением барбитуратов. В 1999 и 2004 годах группа Cochrane Injuries Group провела систематический обзор трех РКИ с применением барбитуратов.¹⁹ Во всех трех испытаниях исход оценивали по смертности, а объединенный относительный риск смертельного исхода составлял 1,09 (95 %-ный доверительный интервал 0,81–1,47). В двух исследованиях с использованием шкалы GOS объединенный относительный риск неблагоприятного неврологического исхода составлял 1,15 (95 %-ный доверительный интервал 0,81–1,64). В двух исследованиях, в которых изучалось влияние на внутричерепное давление, относительный риск устойчивости внутричерепного давления к барбитуратам составлял 0,81 (95 %-ный доверительный интервал 0,62–1,06). В двух исследованиях, в которых изучалась частота случаев гипотензии, отмечалось существенное повышение частоты гипотензии у пациентов, получавших барбитураты (относительный риск = 1,80; 95 %-ный доверительный интервал 1,19–2,70).

Таким образом, группа Cochrane пришла к заключению: «Нет доказательств того, что применение барбитуратов у пациентов с острой тяжелой травмой головы улучшает исход лечения. Лечение барбитуратами приводит к падению кровяного давления у одного из четырех пациентов, получавших это лечение. Гипотензивный эффект применения барбитуратов нейтрализует какое-либо действие снижения внутричерепного давления на церебральное перфузионное давление».

Схемы лечения

Седативные и анальгетические средства. В таблице 1 приведены общие рекомендации по дозировке, если выбран вариант лечения с применением этих агентов.

Таблица 1. Режимы дозировки анальгетических и седативных средств

Сульфат морфина	Непрерывная инфузия 4 мг/ч Титровать при необходимости Заменять нарканом
Мидазолам	Пробная доза 2 мг 2–Непрерывная инфузия 4 мг/ч Заменять флумазенилом
Фентанил	Пробная доза 2 мкг/кг 2–Непрерывная инфузия 5 мкг/кг/ч
Суфентанил	10–Пробный болюс 30 мкг 0,05–Непрерывная инфузия 2 мкг/кг
Пропофол	Пробный болюс 0,5 мг/кг 20–Непрерывная инфузия 75 мкг/кг/мин (не превышать 5 мг/кг/ч)

XI. АНЕСТЕЗИРУЮЩИЕ, АНАЛЬГЕТИЧЕСКИЕ И СЕДАТИВНЫЕ СРЕДСТВА

Барбитураты. Применялось несколько схем лечения с использованием пентобарбитала, все из которых требуют ударной дозы с последующей поддерживающей инфузией. В РКИ7 (Eisenberg) использовался приведенный ниже протокол.

Ударная доза 10 мг/кг в течение 30 мин; 5 мг/кг каждый час X 3 раза

Поддерживающая инфузия 1 мг/кг/ч

Хотя цель терапии состоит в том, чтобы уровень пентобарбитала в сыворотке находился в диапазоне 3–4 мг-%, доступная фармакологическая литература не предполагает четкой корреляции между уровнем в сыворотке, благоприятным терапевтическим эффектом и системными осложнениями. Более надежной формой мониторинга служит электроэнцефалографический паттерн вспышка-подавление. При индуцировании картины вспышка-подавление происходит почти максимальное снижение церебрального метаболизма и мозгового кровотока.

V. РЕЗЮМЕ

Общепринятой стратегией контролирования внутричерепного давления является применение анальгетиков и седативных средств, хотя не существует доказательств их эффективности в этом отношении и данных в пользу их положительного влияния на исход лечения. При их применении необходимо уделять внимание возможным нежелательным побочным эффектам, которые могут способствовать вторичным повреждениям.

Лечение барбитуратами в высоких дозах может привести к контролю над внутричерепным давлением, если все прочие терапевтические и хирургические методы не дают результата. Однако четкого влияния на улучшение исхода лечения при этом не обнаружено. Возможные осложнения при этой форме терапии требуют того, чтобы ее использование ограничивалось лишь критическими ситуациями, чтобы до ее начала пациенты находились в гемодинамически стабильном состоянии и чтобы имелась возможность проводить надлежащий непрерывный систематический мониторинг с целью предупреждения или устранения лю-

бой гемодинамической нестабильности. Применение барбитуратов для профилактического воздействия на внутричерепное давление не показано.

VI. КЛЮЧЕВЫЕ ВОПРОСЫ ДЛЯ ДАЛЬНЕЙШИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Необходимы дальнейшие исследования для выявления определенных подгрупп пациентов, которые могли бы благоприятно реагировать на лечение анальгетиками - седативными средствами и (или) барбитуратами, и для обнаружения альтернативных агентов, комбинаций препаратов и режимов дозирования.¹⁴ Необходимо дальнейшее уточнение длительных режимов дозирования с целью определить их влияние на исход лечения.

Следует дополнить текущие исследования нового седативного и анестезирующего препарата дексметомидин и его действия у пациентов с тяжелой ЧМТ.³ Необходимо попытка выявить подгруппы пациентов, которые могли бы благоприятно или неблагоприятно реагировать на лечение барбитуратами. Например, Szuz et al. предположили, что у некоторых пациентов при назначении барбитуратов может развиваться олигемическая гипоксия.⁴ Lobato et al. на основании обследования 55 пациентов предположили, что барбитураты увеличивают перевес в показателях выживаемости в группе с посттравматическим односторонним полусферным набуханием.¹⁵ A Nordstrom et al. продемонстрировали корреляцию между вазореактивностью головного мозга и благоприятным влиянием барбитуратов на исход лечения у 19 пациентов.¹⁶

До сих пор остаются в основном неизвестными эффекты контролирования внутричерепного давления с помощью барбитуратов на качество выживания после тяжелой ЧМТ. Требуются дальнейшие исследования, для того чтобы адекватно оценивать исходы лечения с помощью шкалы GOS, шкалы оценки нарушения трудоспособности, измерителей функциональной независимости и нейропсихологического тестирования.

Наконец, оправданны дополнительные исследования сравнительной клинической эффективности различных барбитуратов или их комбинаций.

VII. ТАБЛИЦЫ ДОКАЗАТЕЛЬСТВ

Таблица доказательств I. Анестезирующие, анальгетические и седативные средства

Литература	Описание исследования	Класс данных	Закключение
Eisenberg et al., 1988 ⁷	РКИ пентобарбитала при неподдающемся терапевтическому контролированию внутричерепном давлении у 37 пациентов с 36 контрольными пациентами. Схема перехода позволила 32 из 36 контрольных пациентов получать пентобарбитал.	II	Вероятность выживания для пациентов, у которых внутричерепное давление реагировало на лечение барбитуратом, составила 92 % по сравнению с 17 % у нереагировавших пациентов. Пациентам, у которых до рандомизации имелась гипотензия, барбитураты не давали какого-либо преимущества.

XI. АНЕСТЕЗИРУЮЩИЕ, АНАЛЬГЕТИЧЕСКИЕ И СЕДАТИВНЫЕ СРЕДСТВА

Schwartz et al., 1984 ²¹	РКИ профилактического применения пентобарбитала ($n = 28$) в сравнении с маннитолом ($n = 31$) по поводу повышения внутричерепного давления >25 мм рт. ст. Пациенты разделялись на подгруппы по наличию/отсутствию внутричерепной гематомы.	III	Пентобарбитал не оказывал благоприятного влияния на смертность или контроль над внутричерепным давлением у пациентов с обширными внутричерепными поражениями. У пациентов с диффузным поражением не наблюдалось положительного влияния на контроль внутричерепного давления и отмечалась значительно более высокая смертность ($p = 0,03$).
Ward et al., 1985 ²²	РКИ лечения пентобарбиталом в сравнении со стандартной терапией у 53 пациентов с факторами риска повышенного внутричерепного давления.	II	Между группами, проходившими лечение, при оценке исхода лечения по шкале GOS спустя 1 год достоверного различия по показателям смертности не обнаружено. Гипотензия (систолическое артериальное давление < 80 mm Hg) отмечалось у 54 % пациентов, получавших пентобарбитал, по сравнению с 7 % пациентов в контрольной группе ($p < 0,001$).
Новое исследование Kelly et al., 1999 ¹³	РКИ пропофола в сравнении с сульфатом морфина с целью определить безопасность препарата у пациентов с тяжелой ЧМТ. Среди ожидаемых результатов второй очереди были контроль внутричерепного давления, церебральное перфузионное давление, уровень интенсивности терапии и оценка по шкале GOS спустя 6 месяцев.	II	Среди 42 пациентов (23 получали пропофол, 19 — сульфат морфина), внутричерепное давление и уровень интенсивности терапии на 3-й день были ниже ($p < 0,05$) у лиц, получавших пропофол. Не обнаружено влияния на смертность или результаты оценки по шкале GOS. При вторичном анализе (post hoc) данных по пациентам, получавшим высокие или низкие дозы пропофола, благоприятные результаты по шкале GOS отмечались соответственно в 70 % и 38,5 % случаев ($p < 0,05$).

VIII. СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Albanese J, Durbec G, Viviani X, et al. Sufentanyl increases intracranial pressure in patients with head trauma. *Anesthesiology* 1993;74:493–497.
- Bullock RM, Chesnut RM, Clifton RL, et al. Management and prognosis of severe traumatic brain injury. *J Neurotrauma* 2000;17:453–627.
- Changani S, Papadokos P. The use of dexmedetomidine for sedation in patients with traumatic brain injury. *Anesthesiology Suppl* 2002;B20.
- Cruz J. Adverse effects of pentobarbital on cerebral venous oxygenation of comatose patients with acute traumatic brain swelling: relationship to outcome. *J Neurosurg* 1996;85:758–761.
- Demopoulous HB, Flamm ES, Pietronigro DD, et al. The free radical pathology and the microcirculation in the major central nervous system trauma. *Acta Physiol Scand Suppl* 1980;492:91–119.
- deNadal M, Ausina A, Sahuquillo J. Effects on intracranial pressure of fentanyl in severe head injury patients. *Acta Neurochir* 1998;71:10–12.
- Eisenberg HM, Frankowski RF, Contant CF, et al. High-dose barbiturate control of elevated intracranial pressure in patients with severe head injury. *J Neurosurg* 1988;69:15–23.
- Farling PA, Johnston JR, Coppel DL. Propofol infusion for sedation of patients with head injury in intensive care. *Anesthesiology* 1989;44:222–226.
- Goodman JC, Valadka AB, Gopinath SP, et al. Lactate and excitatory amino acids measured by microdialysis are decreased by pentobarbital coma in head-injured patients. *J Neurotrauma* 1996;13:549–556.
- Horsley JS. The intracranial pressure during barbital narcosis. *Lancet* 1937;1:141–143.
- Kang TF. Propofol infusion syndrome in critically ill patients. *Ann Pharmacother* 2002;36:1453–1456.

XI. АНЕСТЕЗИРУЮЩИЕ, АНАЛЬГЕТИЧЕСКИЕ И СЕДАТИВНЫЕ СРЕДСТВА

12. Kassell NF, Hitchon PW, Gerk MK, et al. Alterations in cerebral blood flow, oxygen metabolism, and electrical activity produced by high-dose thiopental. *Neurosurgery* 1980;7:598–603.
13. Kelly PF, Goodale DB, Williams J, et al. Propofol in the treatment of moderate and severe head injury: a randomized, prospective double-blinded pilot trial. *J Neurosurg* 1999;90:1042–1057.
14. Laver KK, Connolly LA, Schmeling WT. Opioid sedation does not alter intracranial pressure in head-injured patients. *Can J Anaesthesiol* 1997;44:929–933.
15. Lobato RD, Sarabia R, Cordobes C, et al. Posttraumatic cerebral hemispheric swelling. Analysis of 55 cases studied by CT. *J Neurosurg* 1988;68:417–423.
16. Nordstrom GH, Messeter K, Sundberg B, et al. Cerebral blood flow, vasoreactivity and oxygen consumption during barbiturate therapy in severe traumatic brain lesions. *J Neurosurg* 1988;68:424–431.
17. Papazian L, Albanese J, Thirium X. Effect of bolus doses of midazolam on intracranial pressure and cerebral perfusion pressure in patients with severe head injury. *Br J Anesthesiol* 1993;71:267–271.
18. Pinaud M, Lelausque J-N, Chetanneau, A, et al. Effects of propofol on cerebral hemodynamics and metabolism in patients with brain trauma. *Anesthesiology* 1990;73:404–409.
19. Roberts I. Barbiturates for acute traumatic brain injury. *The Cochrane Library*, Volume 4, 2005.
20. Sperry RT, Bailey PL, Reichman MV. Fentanyl and sufentanyl increase intracranial pressure in head trauma patients. *Anesthesiology* 1992;77:416–420.
21. Schwartz M, Tator C, Towed D, et al. The University of Toronto head injury treatment study: a prospective, randomized comparison of pentobarbital and mannitol. *Can J Neurol Sci* 1984;11:434–440.
22. Ward JD, Becker DP, Miller JD, et al. Failure of prophylactic barbiturate coma in the treatment of severe head injury. *J Neurosurg* 1985;62:383–388.

XII. Питание

I. РЕКОМЕНДАЦИИ

A. Уровень I

Для обоснования рекомендации уровня I по этому вопросу недостаточно данных.

B. Уровень II

Питание пациентов должно быть таким, чтобы к 7-му дню после травмирования достичь полного возмещения калорий.

II. КРАТКИЙ ОБЗОР

До сих пор проведено мало исследований, специально посвященных влиянию питания на исход лечения при черепно-мозговой травме (ЧМТ). Наиболее тщательно изучено действие ЧМТ на метаболизм и затраты азота. До 1980-х годов встречаются отдельные сообщения о случаях гиперметаболизма при ЧМТ. Общее отношение к алиментарному возмещению основывалось на предположении, что вследствие комы метаболические потребности уменьшаются. Однако за последние 25 лет многочисленные исследования показали, что у пациентов с ЧМТ отмечаются гиперметаболизм и потеря азота. По данным измерений метаболических расходов у коматозных пациентов в состоянии покоя с изолированной ЧМТ, ожидаемые метаболические расходы в среднем повышаются приблизительно на 140 %, колеблясь в пределах от 120 % до 250 % ожидаемой величины. Эти результаты оставались неизменными независимо от применения кортикостероидов.^{5,20} Со времени опубликования рекомендаций 2000 года проведены два исследования класса II.^{19,24}

III ПРОЦЕДУРА

Для нынешнего обновленного издания поиск в системе Medline проводился за период с 1996 года по апрель 2006 года (сведения о стратегии поиска см. в Приложении В), а его результаты были дополнены литературными источниками, рекомендованными экспертами или выявленными в списках литературы. 4 из 33 потенциально релевантных исследований были включены в существующие таблицы и использованы в качестве доказательств по данной проблеме (таблица доказательств I).

IV. НАУЧНОЕ ОБОСНОВАНИЕ

Метаболизм, энергетические затраты и потребление калорий

Исследователи обнаружили, что у пациентов с ЧМТ паралич, вызванный бромидом панкурония или барбитуратной комой, снижал метаболические расходы со 160 % от ожидаемой величины до 100–120 %. Эти данные позволяют предположить, что основная доля повышения метаболических расходов связана с мышечным тонусом. У некоторых пациентов даже при параличе энергетические затраты оставались повышенными на 20–30 %.⁴ Представляется, что в течение первых 2 недель после травмирования энергетические затраты растут независимо от течения неврологического процесса.

Важной мерой адекватности потребления калорий и метаболизма служит азотистый баланс. Количественного определения приемлемой величины потери азота не проводилось, и этот аспект не был изучен в исследованиях класса I, которые связывали бы его с общим исходом. Проводились рандомизированные контролируемые исследования (РКИ), в ходе которых азотистый баланс или степень потери азота измерялись в качестве суррогата исхода,^{3,6,10} но поскольку они не учитывали данные об исходе по пациентам, эти исследования не рассматриваются как доказательные для этого вопроса. Однако данные этих исследований позволяют предположить, что при высоком уровне потребления азота (>17 г/сутки) менее 50 % введенного азота удерживается после ЧМТ. Поэтому уровень потребления азота, который обычно приводит к суточной потере <10 г азота составляет 15–17 г N/сутки или 0,3–0,5 г N/кг/сутки. Это соответствует приблизительно 20 % калорийности протокола питания, энергопотребление при котором составляет 50 ккал/кг/сутки. 20 % — это максимальное содержание белков в большинстве составов для зондового питания, разработанных для гиперметаболических пациентов. 20 % — это максимальное содержание аминокислот большинства составов для парентерального питания пациентов с травмой, в которых на белки обычно приходится >15 % калорий.

В двух исследованиях оценивалась связь потребления калорий с исходом лечения по пациентам.^{17,22} В одном исследовании класса II обнаружено, что следствием тяжелого недостаточного питания в течение 2 недель после травмирования была значительно более высокая смертность по сравнению с теми случаями, когда к 7-му дню происходило полное возмещение измеренных калорий.¹⁷ В последующем исследовании класса III не установлено различия в заболеваемости спустя 6 месяцев

между группами, в которых полное возмещение происходило на 3-й или на 9-й день.²²

Выбор времени питания после травмирования

Для того чтобы достичь полного возмещения калорий к 7-му дню, алиментарное возмещение обычно начинается не позднее чем через 72 ч после травмирования. Одно исследование класса II показало, что в случае начала питания (через тощую кишку и (или) желудок) с темпом, который соответствовал ориентировочным потребностям в энергии и азоте, с 1-го дня после травмирования отмечается меньше инфекционных и общих осложнений.¹⁹ Было показано также, у этих пациентов к концу первой недели потребности в энергии и азоте удовлетворялись в большей мере. Отмечалась тенденция к улучшению по истечении 3 месяцев, однако по прошествии 6 месяцев по оценке исхода с помощью шкалы Глазго (GOS) различия не обнаружено. Имеющиеся данные позволяют предположить, что для постепенного усиления питания через тощую кишку или желудок до полного возмещения требуется 2–3 дня.^{8,22} Высококалорийное внутривенное питание также начинается на более низких уровнях, чем метаболические расходы, и усиливается в течение 3 дней. Какой бы метод ни использовался, для достижения полной алиментарной поддержки питание обычно начинается не позднее 72 ч после травмирования.

Составы для питания

Нет опубликованных исследований, в которых бы проводилось сравнение различных конкретных составов для парентерального или зондового питания пациентов с ЧМТ. За исключением содержания белка, надлежащее сочетание основных компонентов алиментарной поддержки (углеводы, жиры и белки) основано на литературных данных по уходу за пациентами в критических ситуациях. Как обсуждалось выше, рекомендованное количество белка в составах для зондового и парентерального питания должно обеспечивать приблизительно 15 % общего количества калорий. Использование аминокислот с разветвленными цепями при ЧМТ не изучалось. В литературе по уходу за пациентами в критических ситуациях имеются свидетельства того, что аминокислоты с разветвленными цепями улучшают исход лечения пациентов с сепсисом.⁷ Добавки глутамин могут быть полезны также для снижения частоты инфицирования, однако это надо адекватно исследовать у пациентов с ЧМТ. Иммуностимулирующие и иммуномодулирующие диеты с содержанием глутамин, аргинин, омега-3-жирных кислот и нуклеотидов изучались у пациентов в критических ситуациях и хирургических пациентов, но не исследовались специально у пациентов с ЧМТ.^{11,15,16}

Метод питания

Имеются три возможных метода питания на ранней стадии: через желудок, через тощую кишку и парентерально. Некоторые сообщения свидетельствуют, что возмещение через тощую кишку или парентеральным путем обеспечивают лучшее удержание азота, чем питание через желудок.^{8,9,21,22} Некоторые исследователи применяли питание через желудок.²² Другие обнаружили, что нарушения опорожнения желудка или дис-

функция нижнего сфинктера пищевода усложняли питание через желудок.¹⁶ В одной работе сообщалось о лучшей переносимости зондового питания при введении через тощую кишку по сравнению с введением через желудок.¹² В исследованиях питания как через желудок, так и через тощую кишку у большинства пациентов удавалось достичь полного возмещения калорий к 7-му дню после травмирования.^{8,12,22}

Пациенты с ЧМТ хорошо переносят чрескожную эндоскопическую гастростомию, однако имеется опасение, что раннее интрагастральное питание может быть сопряжено с риском развития неполного, замедленного опорожнения желудка и аспирационной пневмонии. Вместе с тем в одном исследовании класса III обнаружено, что 111 из 114 (97 %) пациентов переносили интрагастральное питание (с начальной скоростью 25 мл/ч и ее увеличением на 25 мл/ч каждые 12 ч до достижения цели) без осложнений.¹³ Другое исследование класса III продемонстрировало лучшую переносимость непрерывного питания по сравнению с разовым, причем 75 % целей питания достигалось быстрее.¹⁸ В этом исследовании авторы выявили также другие важные самостоятельные предшественники непереносимости питания (использование сукральфата, пропосола, пентобарбитала, продолжительность механической вентиляции, более пожилой возраст, диагноз при поступлении – либо внутримозговое кровоизлияние, либо ишемический инсульт). Применение прокинетики не улучшало переносимость питания через желудок. Отличия по клиническим результатам (по шкале GOS, пребыванию в ОИТ и количеству койко-дней) при непрерывном питании по сравнению с разовым не обнаружено.

Питание через тощую кишку путем гастроэнтеростомии позволяет избежать желудочной непереносимости, наблюдаемую при питании через желудок, и использования внутривенных катетеров, необходимых при полностью парентеральном питании. Питание через тощую кишку при эндоскопическом или флюороскопическом, а не слепом введении обладает практическими преимуществами перед питанием через желудок. Большой процент пациентов лучше переносят питание через тощую кишку по сравнению с питанием через желудок вскоре после травмирования (первые 72 ч) при меньшем риске аспирации.^{8,16} Все чаще на ранних сроках после травмирования назначают парентеральное питание до тех пор, пока не наступит переносимость питания через желудок или не появится возможность введения трубки для питания через тощую кишку.^{1,17}

Не было установлено, что риск инфекции у пациентов с ЧМТ выше при парентеральном питании по сравнению с зондовым питанием.^{1,21} Первостепенное преимущество парентерального питания состоит в том, что оно хорошо переносится организмом пациента. Хотя у лабораторных животных парентеральное питание можно усилить возбуждение мозга, имеющиеся данные не свидетельствуют о том, что это является клинической проблемой.²¹ Не было показано, чтобы какой-либо другой метод питания явно превосходил парентеральное питание в плане удержания азота, осложнений или исхода.

Контроль гликемии

В многочисленных экспериментах на животных показано, что гипергликемия усугубляет гипоксическое

ХИ. ПИТАНИЕ

ишемическое поражение мозга. В одном из этих исследований, в котором изучалась закрытая травма коры у крыс, обнаружено, что гипергликемия обостряла закрытую травму коры сопутствующей ишемией.² В двух исследованиях класса III у человека гипергликемия была связана с ухудшением результата.^{14,23}

Витамины, минеральные вещества и добавки

В популяции пациентов с ЧМТ единственной детально изученной добавкой был цинк. Авторы одного небольшого пилотного исследования класса II сообщили о об улучшении 24-часовой пиковой балльной оценки двигательных реакций по шкале GCS на двух сроках после травмирования (15-й и 21-й дни) при использовании цинковой добавки.²⁴ Отмечались также значимое улучшение уровней двух внутренних белков (сывороточный преальбумин, ретинол-связывающий протеин) и тенденция к снижению смертности.

V. РЕЗЮМЕ

Имеются данные, показывающие, что истощенные пациенты с ЧМТ теряют азот в количестве, достаточном для снижения массы тела на 15 % за неделю; замещение 100–140 % метаболических расходов в состоянии покоя

15–20 % калорий за счет азота уменьшает потерю азота. Данные по пациентам с другими травмами (не ЧМТ) показывают, что потеря 30 % массы тела увеличивала смертность. Согласно этим данным, питание необходимо по крайней мере к концу первой недели. Не установлено, что какой-либо метод питания лучше другого или что раннее начало питания до 7-го дня благоприятно влияет на исход. Изучение уровня затрат азота, наблюдавшегося у пациентов с ЧМТ, и действия питания, экономящего азот, позволило выработать рекомендации уровня II, предписывающие достигать полного алиментарного замещения к 7-му дню после травмирования.

VI. КЛЮЧЕВЫЕ ВОПРОСЫ ДЛЯ ДАЛЬНЕЙШИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Необходимо провести исследования, чтобы определить, могут ли конкретные питательные составы, а также витамины и другие добавки улучшить результаты лечения пациентов с ЧМТ. По-прежнему имеются вопросы, касающиеся выбора времени питания, скорости достижения целевого потребления калорий и метода введения, ответить на которые смогли бы тщательно спланированные клинические исследования.

VII. ТАБЛИЦА ДОКАЗАТЕЛЬСТВ

Таблица доказательств I. Питание

Литература	Описание исследования	Класс данных	Заключение
Borzotta et al., 1994 ¹	У пациентов с тяжелой ЧМТ, разделенных путем рандомизации на группы, получавшие на ранних стадиях одинаковые питательные составы парентерально (TPN, n = 21) или через тощую кишку (ENT, n = 17), измеряли энергетические затраты (MREE) и экскрецию азота (UNN).	III	TPN и ENT оказывали в равной степени эффективную поддержку, если их предписывали на основании индивидуальных измерений MREE и экскреции азота. В обеих группах показатель MREE возрос до 2400 ± 531 ккал/сутки и в течение 4 недель оставался на уровне 135–146 % от предполагаемых энергетических затрат. Экскреция азота достигла пиковых уровней 33,4 (TPN) и 31,2 (ENT) г N/сутки на второй неделе. Одинаковая эффективность в достижении алиментарных целей. Сходные показатели частоты инфицирования и больничных расходов.
Clifton et al., 1986 ⁴	Представлена номограмма для оценки метаболических расходов в состоянии покоя у постели коматозных пациентов с ЧМТ, основанная на 312-дневных измерениях энергетических затрат у 57 пациентов.	III	Прогностических факторов экскреции азота не обнаружено. Для определения режима питания авторы рекомендуют использовать оценку метаболических расходов в состоянии покоя с помощью номограммы и данные измерения экскреции азота.

(продолжение на след. странице)

XII. ПИТАНИЕ

ТАБЛИЦА ДОКАЗАТЕЛЬСТВ I. ПИТАНИЕ (ПРОДОЛЖЕНИЕ)

<i>Литература</i>	<i>Описание исследования</i>	<i>Класс данных</i>	<i>Заключение</i>
Grahm et al., 1989 ⁸	Путем рандомизации 32 пациента с ЧМТ разделили на группы, получавшие питание через назоеюнальный или желудочный зонд. Азотистый баланс в группе с назоеюнальным питанием составил -4,3 по сравнению с -11,8 г/сутки в группе с желудочным питанием.	III	Назоеюнальное питание позволило повысить потребление калорий и улучшить азотистый баланс.
Hadley et al., 1986 ⁹	Путем рандомизации 45 пациентов с острой ЧМТ были разделены на две группы для сравнения эффективности полностью парентерального и зондового питания.	III	У пациентов с полностью парентеральным питанием отмечались достоверно более высокие показатели среднего суточного потребления N ($p < 0,01$) и средней суточной потери N ($p < 0,001$), чем у пациентов, получавших питание через назогастральный зонд, однако азотистый баланс не улучшался. У пациентов с ЧМТ, получавших с питанием большее количество азота, наблюдались аномально повышенные показатели потери азота.
Kirby et al., 1991 ¹²	27 пациентов с тяжелой ЧМТ получали питание с помощью чрезкожной эндоскопической гастроеюности.	III	Средний показатель азотистого баланса составил -5,7 г/сутки. Снижение потери N при использовании этой методики оказалось таким же, как при питании через желудок или полностью парентеральном питании, или превышало эти показатели.
Lam et al., 1991 ¹⁴	Проводился ретроспективный обзор течения болезни у 169 пациентов с умеренной или тяжелой ЧМТ, и изучалась корреляция между результатами и содержанием глюкозы в сыворотке.	III	Среди пациентов с более тяжелой травмой (GCS < 8) уровень глюкозы выше 200 мг/мл в послеоперационный период был связан со значительно менее благоприятным исходом.
Rapp et al., 1983 ¹⁷	Путем рандомизации 38 пациентам с ЧМТ назначали полностью парентеральное питание (TPN) или стандартное зондовое питание (SEN). Среднее потребление в группе с TPN в первые 18 дней составило 1750 кал и 10,2 г N/сутки. В группе с TPN полное алиментарное возмещение наступало не позднее 7-го дня после травмирования. В группе с SEN возмещение 1600 кал достигалось к 14-му дню после травмирования. В группе с SEN среднее потребление в тот же период составило 685 кал и 4,0 г N/сутки.	II	За первые 18 дней в группе с зондовым питанием было 8 смертельных случаев, а в группе с парентеральным питанием — ни одного ($p < 0,001$). Раннее начало питания снижало смертность от ЧМТ.
Young et al., 1989 ²³	Прослежены изменения уровня глюкозы в сыворотке у 59 последовательных пациентов с ЧМТ в течение периода до 18 дней после травмирования, и изучена их корреляция с результатами лечения.	III	У пациентов с самыми высокими 24-часовыми уровнями глюкозы при поступлении наблюдались наиболее неблагоприятные неврологические результаты к 18-му дню.

XII. ПИТАНИЕ

Young et al., 1987 ²²	Путем рандомизации 51 пациентом с ЧМТ и 4–10 баллами по шкале GCS при поступлении назначали TPN или зондовое питание. В группе с TPN отмечалось более высокое кумулятивное потребление белков, чем в группе на зондовом питании (8,75 против 5,7 г N/сутки).	III	В первую неделю после травмирования азотистый баланс был выше в группе с TPN. В группе с TPN был выше калорийный баланс (75 % против 59 %). Частота инфекций, содержание лимфоцитов и уровни альбумина, так же как и исход, были одинаковыми в обеих группах. Через 3 месяца в группе с TPN наблюдались значительно более благоприятные результаты, однако спустя 6 месяцев и спустя 1 год различия были незначительными.
Young et al., 1987 ²¹	Путем рандомизации 96 пациентам с тяжелой ЧМТ назначали TPN или зондовое питание. В течение 18 дней в обеих группах определяли частоту повышенного внутричерепного давления.	III	Различия в частоте повышенного внутричерепного давления между группами не обнаружено.
Новые исследования Klodell et al., 1987 ²¹	Проспективное обсервационное исследование с участием 118 пациентов с умеренной и тяжелой ЧМТ, которые получали питание с помощью чрескожной эндоскопической гастростомии (PEG) и внутривентрикулярное питание.	III	Переносимость внутривентрикулярного питания отмечалась у 111 из 114 пациентов. Пяти пациентам проводили аспирацию.
Rhoney et al., 1987 ²¹	Ретроспективное исследование группы из 152 лиц с тяжелой ЧМТ с целью сравнения разового и непрерывного питания через желудок.	III	Непереносимость питания была выше в группах, получавших разовое питание. В группе с непрерывным питанием 75 % целевых показателей было достигнуто раньше, причем в этой группе имела тенденция к меньшей частоте инфицирования. Различия в конечных результатах (количество койко-дней в больнице/ОИТ, GOS, смертность) не обнаружено.
Taylor et al., 1987 ²¹	РКИ с участием пациентов с ЧМТ, которым проводилась механическая вентиляция; проведено сравнение ускоренного зондового питания со стандартным питанием.	II	У пациентов с ускоренным питанием наблюдалась тенденция к лучшим показателям по шкале GOS спустя 3 месяца, однако спустя 6 месяцев различия не отмечено. Ускоренное питание позволило быстрее достичь целевых показателей за первую неделю и уменьшить частоту инфицирования.
Young et al., 1996 ²⁴	РКИ тяжелой ЧМТ с целью сравнения возмещающих добавок цинка и составов, превышающих норму.	II	Незначительная тенденция в сторону более высокой смертности в контрольной группе ($n = 26$) по сравнению с основной группой ($n = 12$; $p = 0,09$). Уровни альбуминов, преальбуминов и ретинол-связывающего белка были выше в основной группе, а различия в оценке по шкале GCS было незначительным.

MREE — метаболические энергетические затраты в состоянии покоя; N — азот; RME — метаболические расходы в состоянии покоя; г — граммы; TPN — полностью парентеральное питание.

VIII. СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Borzotta AP, Pennings J, Papasadero B, et al. Enteral versus parenteral nutrition after severe closed head injury. *J Trauma* 1994;37:459–468.
2. Cherian L, Goodman JC, Robertson CS. Hyperglycemia increases brain injury caused by secondary ischemia after cortical impact injury in rats. *Crit Care Med* 1997;25:1378–1383.
3. Clifton GL, Robertson CS, Contant CF. Enteral hyperalimentation in head injury. *J Neurosurg* 1985;62:186–193.
4. Clifton GL, Robertson CS, Choi SC. Assessment of nutritional requirements of head-injured patients. *J Neurosurg* 1986;64:895–901.
5. Deutschman CS, Konstantinides FN, Raup S. Physiological and metabolic response to isolated closed-head injury. Part 1: Basal metabolic state: correlations of metabolic and physiological parameters with fasting and stressed controls. *J Neurosurg* 1986;64:89–98.
6. Dominioni L, Trocki O, Mochizuki H, et al. Prevention of severe postburn hypermetabolism and catabolism by immediate intragastric feeding. *J Burn Care Rehabil* 1984;5:106–112.
7. Garcia-de-Lorenzo AC, Ortiz-Leyba M, Planas JC, et al. Parenteral administration of different amounts of branch-chain amino acids in septic patients: clinical and metabolic aspects. *Crit Care Med* 1997;25:418–424.
8. Grahm TW, Zadrozny DB, Harrington T. The benefits of early jejunal hyperalimentation in the head-injured patient. *Neurosurgery* 1989;25:729–735.
9. Hadley MN, Grahm TW, Harrington T, et al. Nutritional support and neurotrauma: a critical review of early nutrition in forty-five acute head injury patients. *Neurosurgery* 1986;19:367–373.
10. Hausmann, D, Mosebach KO, Caspari R, et al. Combined enteral-parenteral nutrition versus total parenteral nutrition in brain-injured patients. A comparative study. *Intensive Care Med* 1985;11:80–84.
11. Huckleberry Y. Nutritional support and the surgical patient. *Am J Health System Pharm* 2004;61:671–4.
12. Kirby DF, Clifton GL, Turner H, et al. Early enteral nutrition after brain injury by percutaneous endoscopic gastro-jejunoscopy. *JPEN* 1991;15:298–302.
13. Klodell CT, Carroll M, Carrillo EH, et al. Routine intragastric feeding following traumatic brain injury is safe and well tolerated. *Am J Surg* 2000;179:168–171.
14. Lam AM, Winn HR, Cullen BF, et al. Hyperglycemia and neurological outcome in patients with head injury. *J Neurosurg* 1991;75:545–551.
15. Montejo JC, Zarazaga A, Lopez-Martinez J, et al. Immunonutrition in the intensive care unit. A systematic review and consensus statement. *Clin Nutr* 2003;22:221–233.
16. Ott L, Annis K, Hatton J, et al. Postpyloric enteral feeding costs for patients with severe head injury: blind placement, endoscopy, and PEG/J versus TPN. *J Neurotrauma* 1999;16:233–242.
17. Rapp RP, Young B, Twyman D, et al. The favorable effect of early parenteral feeding on survival in head-injured patients. *J Neurosurg* 1983;58:906–912.
18. Rhoney DH, Parker D, Formea CM Jr, et al. Tolerability of bolus versus continuous gastric feeding in brain-injured patients. *Neurol Res* 2002;24:613–620.
19. Taylor SJ, Fettes SB, Jewkes C, et al. Prospective, randomized, controlled trial to determine the effect of early enhanced enteral nutrition on clinical outcome in mechanically ventilated patients suffering head injury. *Crit Care Med* 1999;27:2525–2531.
20. Young B, Ott L, Norton J, et al. Metabolic and nutritional sequelae in the non-steroid treated head injury patient. *Neurosurgery* 1985;17:784–791.
21. Young B, Ott L, Haack D, et al. Effect of total parenteral nutrition upon intracranial pressure in severe head injury. *J Neurosurg* 1987;67:76–80.
22. Young B, Ott L, Twyman D, et al. The effect of nutritional support on outcome from severe head injury. *J Neurosurg* 1987;67:668–676.
23. Young B, Ott L, Dempsey R, et al. Relationship between admission hyperglycemia and neurologic outcome of severely brain-injured patients. *Ann Surg* 1989;210:466–473.
24. Young B, Ott L, Kasarskis E, et al. Zinc supplementation is associated with improved neurologic recovery rate and visceral protein levels of patients with severe closed head injury. *J Neurotrauma* 1996;13:25–34.

XIII. Профилактика судорог

I. РЕКОМЕНДАЦИИ

A. Уровень I

Для обоснования рекомендации уровня I по этому вопросу недостаточно данных.

B. Уровень II

Профилактическое применение фенитоина или вальпроата для предотвращения поздних посттравматических судорог (PTS) не рекомендуется.

Противосудорожные средства показаны для снижения частоты ранних PTS (в течение первой недели с момента получения травмы). Однако ранние PTS не связаны с менее благоприятными исходами.

II. КРАТКИЙ ОБЗОР

PTS классифицируются как ранние, если они возникают в первые 7 дней после травмы, или как поздние, если они возникают по истечении 7 дней после травмы.^{8,11} Желательно предотвращать как ранние, так и поздние PTS. Однако желательно также избегать нейроповеденческих и прочих побочных эффектов лекарственного лечения, особенно если эти лекарственные средства неэффективны для предотвращения судорог.

Профилактика PTS заключается во введении противосудорожных средств пациентам после травматического повреждения мозга (ЧМТ) для предотвращения развития судорог. Логическое обоснование рутинной профилактики судорог обуславливается тем, что после ЧМТ у пациентов наблюдается относительно высокая частота PTS и возможен положительный эффект от предотвращения судорог, возникающих после ЧМТ.^{8,11}

Частота судорог после проникающей травмы составляет примерно 50 % у пациентов, наблюдаемых на протяжении 15 лет.⁸ В исследованиях случаев бытовой ЧМТ, в которых пациенты, характеризующиеся высокой степенью риска, наблюдались на протяжении 36 месяцев, частота ранних PTS варьировала от 4 % до 25 %, а частота поздних PTS варьировала от 9 % до 42 % у пациентов при отсутствии лечения.^{8,2,5} В острый период судороги могут спровоцировать негативные явления в поврежденном мозге вследствие подъема внутричерепного давления (ВЧД), изменений артериального давления, изменения степени снабжения головного мозга кислородом, а также вследствие выброса чрезмерного количества нейромедиаторов. Развитие судорог может

быть также связано с повреждениями при несчастных случаях, с психологическими эффектами и с потерей способности управлять автомобилем. Считалось, что предотвращение ранних судорог может предотвратить и развитие хронической эпилепсии.^{8,11} Экспериментальные исследования подтвердили ту идею, что первоначальные судороги могут запустить механизм расщепления, а это может впоследствии сформировать в мозге постоянный очаг возникновения судорог.

Ранние ретроспективные работы показали, что для предотвращения PTS эффективен фенитоин.^{10,12} Опрос практикующих нейрохирургов США в 1973 году показал, что 60 % из них проводили профилактику судорог у пациентов с ЧМТ.⁶ С другой стороны, противосудорожные средства связывались с негативными побочными эффектами, такими как появление сыпи, синдром Стивенса-Джонса, гематологические нарушения, атаки и нейроповеденческие побочные эффекты.^{8,11,2} Были определены факторы риска, на основании которых пациенты с ЧМТ относятся к группе повышенного риска развития PTS.^{9,11} К этим факторам риска относятся следующие:

оценка по шкале комы Глазго (GCS) < 10 баллов;
контузионный очаг в коре;
вдавленный перелом черепа;
субдуральная гематома;
эпидуральная гематома;
внутричерепная гематома;
проникающее ранение головы;
судороги в первые сутки после травмы.

Поэтому важно оценивать эффективность и общую пользу, равно как и потенциальный вред от противосудорожных средств, применяемых для предотвращения PTS.

III. ПРОЦЕДУРА

Для нынешнего обновленного издания поиск в системе Medline проводился за период с 1996 года по апрель 2006 года (сведения о стратегии поиска см. в Приложении В), а его результаты были дополнены литературными источниками, рекомендованными экспертами или выявленными в списках литературы. Одно из 10 потенциально релевантных исследований было включено в уже существующую таблицу и использовано в качестве доказательства по данной проблеме (таблица доказательств I).

IV. НАУЧНОЕ ОБОСНОВАНИЕ

Temkin et al. опубликовали результаты обширного рандомизированного двойного слепого исследования с контролем плацебо, в котором участвовало 404 пациента и оценивалось действие фенитоина при устранении ранних и поздних PTS.⁹ Это исследование уникально в том, что независимо ни от чего мониторировался уровень в сыворотке, а дозировки назначались таким образом, чтобы терапевтический уровень воздействия поддерживался по крайней мере у 70 % пациентов. Более того, у трех четвертей пациентов, у которых в день первых поздних судорог мониторировался уровень, наблюдался терапевтический уровень. Отмечено значительное снижение частоты ранних PTS в группе пациентов, прошедших лечение: с 14,2 % до 3,6 % ($p < 0,001$). В группе пациентов, прошедших курс лечения, отсутствовало значительное снижение частоты поздних PTS. Кривые выживаемости в группе, получавшей плацебо, и в группе с активным лечением не показали значительных различий.

По данным этого исследования был проведен вторичный анализ, чтобы определить, было ли лечение ранних PTS связано со значимыми негативными побочными эффектами, вызванными применением лекарственного вещества.³ Появление негативных эффектов от лекарственных веществ в первые 2 недели лечения было редким и незначительно различалось в группах, получавших лечение или плацебо. Реакции гиперчувствительности наблюдались в 0,6 % случаев в группе, получавшей фенитоин, против 0 % в группе, получавшей плацебо ($p = 1,0$), на первой неделе, и в 2,5 % случаев в группе, получавшей фенитоин, против 0 % в группе, получавшей плацебо, ($p = 0,12$), в первые 2 недели лечения. Уровень смертности также был сходным в обеих группах. Результаты исследования показывают, что частота ранних посттравматических судорог может быть эффективно снижена профилактическим введением фенитоина в течение 1 или 2 недель без значительного роста количества серьезных побочных эффектов, связанных с лекарственным веществом.

При другом вторичном анализе этого же исследования Dikmen et al. обнаружили значительные нарушения при выполнении нейропсихологических тестов в 1-й месяц после травмы у тяжелых пациентов с ЧМТ, которым вводили фенитоин. Однако это различие уже не было очевидным через 1 год после травмы.¹

Дополнительное рандомизированное двойное слепое исследование оценивало действие вальпроата на снижение частоты ранних и поздних посттравматических судорог.⁷ В исследовании сравнивалась способность фенитоина и вальпроата предотвращать ранние PTS, а действие вальпроата сравнивалось с плацебо в плане предотвращения поздних PTS. Частота ранних PTS была сходной у пациентов, которым назначали либо вальпроат, либо фенитоин. Частота поздних PTS была сходной у пациентов, которым в течение недели назначали фенитоин, а затем плацебо, и у пациентов, которым назначали либо вальпроат в течение 1 месяца, а затем плацебо, либо вальпроат в течение 6 месяцев. Наблюдалась тенденция к более высокой смертности у пациентов, получавших вальпроат.

Young et al. провели рандомизированное двойное слепое исследование данных по 244 пациентам с ЧМТ

и отметили, что фенитоин был неэффективен для предотвращения ранних или поздних PTS.¹³ Однако частота ранних PTS была низкой в группах, получавших как плацебо, так и лечение, что могло вызвать недостаточность защитного действия лечения при ранних PTS. Однако ни у одного пациента с концентрацией фенитоина в плазме, составляющей 12 мкг/мл или выше, не было судорог, а потому можно предположить, что более высокие уровни могут быть более эффективны в предотвращении поздних PTS. Методологические недостатки этого исследования позволяют отнести его доказательства лишь к классу III и ограничивают возможности делать выводы на их основе.

Manaka провел рандомизированное двойное слепое исследование данных по 126 пациентам, получавшим плацебо или фенобарбитал для предотвращения поздних PTS.⁴ Значительного снижения количества поздних PTS в группе активного лечения не отмечено. В ходе этого исследования были получены доказательства класса III.

Исследования, формирующие базу доказательств по данной проблеме, показывают, что профилактически применяемые противосудорожные лекарственные средства снижают частоту ранних PTS, но частоту поздних PTS снижают незначительно. Во всех этих исследованиях судороги классифицировались на основе клинически признанных эпизодов. В настоящее время не имеется свидетельств по исходам у пациентов с судорогами без конвульсий вне зависимости от наличия или отсутствия профилактики. Кроме того, имеющиеся данные не говорят о том, что предотвращение PTS улучшает исход заболевания.

V. РЕЗЮМЕ

Большинство исследований не подтверждают пользу от применения противосудорожных средств, изученных к настоящему времени, для предотвращения поздних PTS. Поэтому после 1 недели с момента ЧМТ рутинная профилактика судорог не рекомендуется. Если развиваются поздние PTS, необходимо при лечении пациентов использовать тот же стандартный подход, что и для пациентов с вновь развившимися судорогами. Было показано, что фенитоин снижает частоту возникновения ранних PTS. Вальпроат также может оказывать сравнимый с фенитоином эффект уменьшения ранних PTS, но может быть связан с более высокой смертностью.

VI. КЛЮЧЕВЫЕ ВОПРОСЫ ДЛЯ ДАЛЬНЕЙШИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Необходимы дальнейшие исследования, чтобы определить, влияет ли уменьшение ранних PTS на исход заболевания. В ходе таких исследований должен применяться постоянный мониторинг ЭЭГ для определения момента судорожного припадка. Будущие исследования должны изучить частоту возникновения PTS у пациентов, которых лечат нейропротекторами, обладающими и противозащитным действием, такими как сульфат магния и другие антагонисты рецепторов а (NMDA).

XIII. ПРОФИЛАКТИКА СУДОРОЖНЫХ ПРИПАДКОВ

VII. ТАБЛИЦА ДОКАЗАТЕЛЬСТВ

Таблица доказательств I. Профилактика судорожных припадков

<i>Литература</i>	<i>Описание исследования</i>	<i>Класс данных</i>	<i>Заключение</i>
Manaka et al., 1992 ⁴	Рандомизированное двойное слепое исследование данных по 126 пациентам, получавшим плацебо или фенобарбитал для воздействия на поздние PTS. Лечение было начато спустя 1 месяц после ЧМТ.	III	Заметного влияния фенобарбитала на поздние PTS не отмечено.
Temkin et al., 1990 ⁹	Рандомизированное двойное слепое сравнительное исследование данных по 404 пациентам с применением плацебо и фенитоина для предотвращения ранних и поздних PTS. Состояние пациентов отслеживалось в течение 24 месяцев.	II	Отмечено значительное уменьшение ранних PTS при лечении фенитоином и отсутствие его значимого влияния на предотвращение поздних PTS.
Temkin et al., 1999 ⁷	Рандомизированное двойное слепое клиническое исследование параллельных групп, состоящих из 380 пациентов с высоким риском посттравматических судорог, которым был назначен курс лечения либо фенитоином в течение 1 недели, либо вальпроатом в течение 1 месяца, либо вальпроатом в течение 6 месяцев.	II	Частота ранних PTS была сходной у пациентов, которым назначали либо вальпроат, либо фенитоин. Не отмечено значительных различий по поздним PTS у пациентов, которым был назначен либо фенитоин в течение 1 недели, либо вальпроат в течение 1 месяца или 6 месяцев.
Young et al., 1983 ¹³	Рандомизированное двойное слепое сравнительное исследование данных по 244 пациентам с применением плацебо и фенитоина для предотвращения ранних и поздних PTS.	III	Заметного влияния фенитоина на ранние или поздние PTS не отмечено.
Новое исследование Dikmen et al., 1991 ¹	Анализ подгруппы (n 244) в двойном слепом РКИ данных по 404 пациентам, получавшим фенитоин при сравнении с плацебо для предотвращения ранних и поздних PTS. Состояние пациентов оценивалось на 1, 12 и 24 месяце с применением нейропсихологических и психосоциальных мероприятий.	II	Значительного воздействия не наблюдалось ни в группе с умеренной ЧМТ на 1 месяце, ни в группах со средней тяжести и тяжелой ЧМТ через 1 год.

VIII. СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Dikmen SS, Temkin NR, Miller B, et al. Neurobehavioral effects of phenytoin prophylaxis of posttraumatic seizures. JAMA 1991;265:1271–1277.
2. Glotzner FL, Haubitz I, Miltner F, et al. Anfallsprophylaxe mit carbamazepin nach schweren schadelhirnverletzungen. Neurochir Stuttg 1983;26:66–79.
3. Haltiner AM, Newell DW, Temkin NR, et al. Side effects and mortality associated with use of phenytoin for early posttraumatic seizure prophylaxis. J Neurosurg 1999;91:588–592.
4. Manaka S. Cooperative prospective study on posttraumatic epilepsy: risk factors and the effect of prophylactic anticonvulsant. Jpn J Psychiatry Neurol 1992;46:311–315.
5. Pechadre JC, Lauxerois M, Colnet G, et al. Prevention de l'épilepsie posttraumatique tardive par phenytoine dans les

ХІІІ. ПРОФИЛАКТИКА СУДОРОЖНЫХ ПРИПАДКОВ

- traumatismes carniens graves: suivi durant 2 ans. *Presse Med* 1991;20:841–845.
6. Rapport RL, Penry JK. A survey of attitudes toward the pharmacologic prophylaxis of posttraumatic epilepsy. *J Neurosurg* 1973;38:159–166.
 7. Temkin NR, Dikmen SS, Anderson GD, et al. Valproate therapy for prevention of posttraumatic seizures: a randomized trial. *J Neurosurg* 1999;91:593–600.
 8. Temkin NR, Dikmen SS, Winn HR. Posttraumatic seizures. In: Eisenberg HM, Aldrich EF (eds). *Management of Head Injury*. W.B. Saunders: Philadelphia, 1991:425–435.
 9. Temkin NR, Dikmen SS, Wilensky AJ, et al. A randomized, double-blind study of phenytoin for the prevention of posttraumatic seizures. *N Engl J Med* 1990;323:497–502.
 10. Wohns RNW, Wyler AR. Prophylactic phenytoin in severe head injuries. *J Neurosurg* 1979;51:507–509.
 11. Yablon SA: Posttraumatic seizures. *Arch Phys Med Rehabil* 1993;74:983–1001.
 12. Young B, Rapp RP, Brooks W, et al. Post-traumatic epilepsy prophylaxis. *Epilepsia* 1979;20:671–681.
 13. Young B, Rapp RP, Norton JA, et al. Failure of prophylactically administered phenytoin to prevent late posttraumatic seizures. *J Neurosurg* 1983;58:236–241.

XIV. Гипервентиляция

I. РЕКОМЕНДАЦИИ

A. Уровень I

Для обоснования рекомендации уровня I по этому вопросу недостаточно данных.

B. Уровень II

Проводить профилактическую гипервентиляцию (PaCO_2 25 мм рт. ст. или менее) не рекомендуется.

C. Уровень III

Гипервентиляцию рекомендуется применять в качестве выжидательной меры для снижения повышенного внутричерепного давления (ВЧД).

Применения гипервентиляции следует избегать в первые 24 ч после травмирования, когда мозговой кровоток часто критически ослаблен.

В случае использования гипервентиляции рекомендуется проводить измерения насыщения кислородом гемоглобина в яремной вене (SjO_2) или кислородного потенциала тканей головного мозга (PbrO_2) для мониторинга оксигенации.

II. КРАТКИЙ ОБЗОР

Агрессивная гипервентиляция ($\text{PaCO}_2 < 25$ мм рт. ст. в артериальной крови) более 20 лет служит краеугольным камнем лечения тяжелой черепно-мозговой травмы (ЧМТ), так как оно может вызывать резкое снижение ВЧД. Набухание мозга и повышенное ВЧД развиваются у 40 % пациентов с тяжелой ЧМТ,¹⁵ а высокое или неконтролируемое ВЧД служит наиболее частой причиной летальных исходов и неврологической инвалидности после ЧМТ.^{1,13,18} Поэтому было сделано предположение, что гипервентиляция благоприятна для всех пациентов с тяжелой ЧМТ. Еще в 1995 году опрос показал, что гипервентиляцию применяли в 83 % травматологических центров США.⁶

Однако гипервентиляция снижает ВЧД, вызывая сужение сосудов головного мозга и последующее уменьшение мозгового кровотока.²⁰ Исследования, проведенные за последние 20 лет, ясно показывают, что в первые сутки после травмирования мозговой кровоток составляет менее половины этого показателя в норме^{2,3,5,11,12,16,21,23,24} и что при агрессивной гипервен-

тиляции существует риск развития церебральной ишемии. Гистологические доказательства церебральной ишемии были обнаружены у большинства лиц, погибших в результате тяжелой ЧМТ.^{7,8,22} В ходе рандомизированного исследования установлено, что исход через 3 и 6 месяцев был значительно менее благоприятным в тех случаях, когда применялась профилактическая гипервентиляция, по сравнению с теми случаями, когда она не применялась.¹⁷ Таким образом, ограничение использования гипервентиляции при тяжелой ЧМТ может помочь достичь лучшего неврологического восстановления после травмирования или по меньшей мере избежать ятрогенной церебральной ишемии.

III. ПРОЦЕДУРА

Для нынешнего обновленного издания поиск в системе Medline проводился за период с 1996 года по апрель 2006 года (сведения о стратегии поиска см. в Приложении В), а его результаты были дополнены литературными источниками, рекомендованными экспертами или выявленными в списках литературы. 2 из 23 потенциально релевантных исследований были добавлены в существующие таблицы в качестве доказательных для данного вопроса (таблицы доказательств I, II и III).

IV. НАУЧНОЕ ОБОСНОВАНИЕ

Мозговой кровоток после ЧМТ

Три исследования предоставляют доказательства класса III, свидетельствующие о возможности опасного уменьшения мозгового кровотока вскоре после тяжелой ЧМТ (таблица доказательств I).^{2,12,26} В двух из них мозговой кровоток измеряли методом компьютерной томографии с использованием ксенона в течение 5 дней после тяжелой ЧМТ в общей сложности у 67 пациентов. В одном из этих исследований результат измерения мозгового кровотока в течение первых 24 ч после травмирования составлял менее 18 мл/100 г/мин у 31,4 % пациентов.² Во втором среднее значение мозгового кровотока в первые часы после травмирования составило 27 мл/100 г/мин.¹²

В третьем исследовании мозговой кровоток измеряли с помощью термодиффузионного зонда-преобразователя кровотока также в течение 5 дней после травмирования у 37 пациентов с тяжелой ЧМТ.²⁶ У 12 пациентов

XIV. ГИПЕРВЕНТИЛЯЦИЯ

значение мозгового кровотока вплоть до 48 ч после травмирования составляло менее 18 мл/100 г/мин.

Реактивность PaCO_2 /мозгового кровотока и использование кислорода головным мозгом

Три исследования класса III предоставляют доказательную базу по этому вопросу (таблица доказательств II).^{10,19,25} Результаты, связывающие гипервентиляцию со значениями SjO_2 и PbrO_2 в общей сложности у 102 пациентов, противоречивы. В одном исследовании не обнаружено четкого положительного или отрицательного изменения значений SjO_2 или PbrO_2 .¹⁰ Во втором исследовании показана связь гипервентиляции с уменьшением PaCO_2 и последующим снижением SjO_2 с 73 % до 67 %, однако значения SjO_2 не опускались ниже 55 %.¹⁹ В третьем исследовании выяснилось, что гипервентиляция явилась второй по распространенности идентифицируемой причиной десатурации в яремной вене в группе из 33 пациентов.²⁵

Исследования регионального мозгового кровотока показывают значительный разброс показателя уменьшения мозгового кровотока после ЧМТ. В двух исследованиях самые низкие значения кровотока отмечались в тканях головного мозга, окружающих закрытые поражения или подстилающих субдуральные гематомы, а также у пациентов с тяжелыми диффузными поражениями.^{12,23} Аналогичным образом, в третьем исследовании обнаружено, что реактивность сосудов на CO_2 была наиболее аномальной в области закрытых поражений и субдуральных гематом.¹⁴ Принимая во внимание, что у этих пациентов реактивность сосудов на CO_2 могла колебаться от почти полного отсутствия до значения, втрое превышающего норму, можно предположить, что после гипервентиляции происходило опасное уменьшение кровотока к мозговым тканям, окружающим закрытые поражения или подстилающим субдуральные гематомы. (Следует отметить, что только одно из этих трех исследований¹² было адекватно спланировано и отличалось достаточной выборкой, чтобы его можно было принять в качестве доказательства.)

В двух исследованиях, не включенных в доказательную базу по этому вопросу, показана связь вызванного гипервентиляцией уменьшения мозгового кровотока со значительным снижением выделяемой фракции кислорода (ОЕФ), однако не обнаружено достоверной зависимости между гипервентиляцией и скоростью метаболизма кислорода в мозговой ткани (CMRO_2).^{4,9}

Влияние гипервентиляции на исход лечения

В одном рандомизированном контролируемом исследовании (РКИ) класса II, охватившем 113 пациентов (таблица доказательств III), использовался стратифицированный рандомизированный подход для сравнения исхода лечения пациентов с тяжелой ЧМТ, которым проводилась нормальная вентиляция (PaCO_2 35 ± 2 мм рт. ст.; n = 41; контрольная группа), гипервентиляция (PaCO_2 25 ± 2 мм рт. ст.; n = 36) или гипервентиляция с трометаминем (ТНАМ; n = 36).¹⁷ Благоприятным эффектом гипервентиляции считается минимизация ацидоза в спинномозговой жидкости (СМЖ). Однако действие на рН СМЖ из-за утраты буфера HCO_3^- может

не сохраняться. Препарат ТНАМ применяли для проверки гипотезы о том, что он будет противодействовать эффектам потери буфера.

Пациентов стратифицировали на основании двигательного компонента оценки по коматозной шкале Глазго (GCS) (1–3 и 4–5). Для оценки исхода лечения пациентов через 3, 6 и 12 месяцев использовали шкалу Глазго для оценки исхода (GOS). Среди пациентов с двигательным компонентом GCS 4–5, показатели по шкале GOS через 3 и 6 месяцев были значительно ниже у пациентов, которым проводили гипервентиляцию, чем в контрольной группе или в группе, получавшей ТНАМ. Однако этот эффект не сохранялся спустя 12 месяцев. Кроме того, этот эффект не наблюдался у пациентов с более низким двигательным компонентом GCS, причем размер выборки в контрольной группе, группе с гипервентиляцией и группе, получавшей ТНАМ, сводился к минимуму 21, 17 и 21 пациентов соответственно. Отсутствие анализа мощности не позволяет сделать определенное заключение относительно адекватности размера выборки. По этим причинам рекомендация избегать гипервентиляции является рекомендацией уровня II.

V. РЕЗЮМЕ

В отсутствие исследований, оценивающих прямой эффект гипервентиляции на исход лечения пациентов, мы сконструировали причинную цепочку, связывающую гипервентиляцию с промежуточными ожидаемыми результатами, связь которых с исходом лечения установлена. Мозговой кровотоком может упасть до опасно низкого уровня в первые часы тяжелой ЧМТ независимо от гипервентиляции. Назначение гипервентиляции может привести к дальнейшему уменьшению мозгового кровотока, повышая вероятность ишемии. Зависимость между гипервентиляцией и метаболизмом, а также церебральной экстракцией кислорода менее ясна. Одно исследование, в котором оценивался исход лечения у пациентов, позволяет настоятельно рекомендовать избегать гипервентиляции в определенных подгруппах пациентов.

VI. КЛЮЧЕВЫЕ ВОПРОСЫ ДЛЯ ДАЛЬНЕЙШИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Необходимо четко установить причинную связь между гипервентиляцией и промежуточными ожидаемыми результатами, а также последующую зависимость между этими ожидаемыми результатами и исходом лечения пациентов. Требуются дальнейшие исследования, чтобы найти ответы на следующие вопросы.

- Каким образом краткосрочная гипервентиляция влияет на исход?
- Каково влияние умеренной гипервентиляции в конкретных подгруппах пациентов?
- Какова связь критических уровней PaCO_2 /мозгового кровотока и исхода заболевания?

VII. ТАБЛИЦЫ ДОКАЗАТЕЛЬСТВ

Таблица доказательств I. Мозговой кровоток на ранних стадиях тяжелой ЧМТ

<i>Литература</i>	<i>Описание исследования</i>	<i>Класс данных</i>	<i>Заключение</i>
Bouma et al., 1992 ²	Измерение мозгового кровотока методом компьютерной томографии с применением ксенона в течение первых 5 дней тяжелой ЧМТ у 35 взрослых пациентов.	III	У 31,4 % пациентов в первые 24 ч после травмирования результаты измерения мозгового кровотока были ниже 18 мл/100 г/мин.
Marion et al., 1991 ¹²	Измерение мозгового кровотока методом компьютерной томографии с применением ксенона в течение первых 5 дней тяжелой ЧМТ у 32 взрослых пациентов.	III	Среднее значение мозгового кровотока в первые часы после травмирования составило 27 мл/100 г/мин; значение кровотока во всех случаях было самым низким через 12–24 ч после травмирования.
Sioutos et al., 1995 ²⁶	Измерение мозгового кровотока с помощью термодиффузионного зонда-преобразователя кровотока в течение первых 5 дней тяжелой ЧМТ у 37 взрослых пациентов.	III	В первые 24–48 ч после травмирования у 33 % пациентов мозговой кровоток был менее 28 мл/100 г/мин.

Таблица доказательств II. Влияние гипервентиляции на церебральную экстракцию кислорода

<i>Литература</i>	<i>Описание исследования</i>	<i>Класс данных</i>	<i>Заключение</i>
Sheinberg et al., 1992 ²⁵	Результаты мониторинга SjO ₂ у 33 взрослых с тяжелой ЧМТ в первые 5 дней после травмирования.	III	Гипервентиляция явилась второй по распространенности идентифицируемой причиной десатурации в яремной вене.
Новые исследования Imberti et al., 2002 ¹⁰	Исследование влияния гипервентиляции на значения SjO ₂ и PbrO ₂ у 36 взрослых с тяжелой ЧМТ.	III	Гипервентиляция (раСО ₂ с 36 до 29 мм рт. ст.) в течение 20 мин не приводила к четким положительным или отрицательным изменениям значений SjO ₂ или PbrO ₂ .
Oertel et al., 2002 ¹⁹	Исследование влияния гипервентиляции на значение SjO ₂ у 33 взрослых с тяжелой ЧМТ.	III	Снижение раСО ₂ с 35 до 27 мм рт. ст. приводило к уменьшению SjO ₂ с 73 % до 67 %; ни в одном из случаев оно не привело к значению SjO ₂ менее 55 %.

Таблица доказательств III. Влияние гипервентиляции на исход лечения

<i>Литература</i>	<i>Описание исследования</i>	<i>Класс данных</i>	<i>Заключение</i>
Muizelaar et al., 1991 ¹⁷	Субанализ данных РКИ препарата ТНАМ, охвативший 77 взрослых и детей с тяжелой ЧМТ.	II	У пациентов с изначальным двигательным компонентом оценки по шкале GCS 4–5, которым проводили гипервентиляцию до раСО ₂ 25 мм рт. ст. в течение первых 5 дней после травмирования, отмечался значительно менее благоприятный исход через 6 месяцев после травмы, чем у пациентов, которым поддерживали показатель раСО ₂ 35 мм рт. ст.

VIII. СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Becker DP, Miller JD, Ward JD, et al. The outcome from severe head injury with early diagnosis and intensive management. *J Neurosurg* 1977;47:491–502.
2. Bouma GJ, Muizelaar JP, Stringer WA, et al. Ultra-early evaluation of regional cerebral blood flow in severely head-injured patients using xenon-enhanced computerized tomography. *J Neurosurg* 1992;77:360–368.
3. Cruz J. Low clinical ischemic threshold for cerebral blood flow in severe acute brain trauma. Case report. *J Neurosurg* 1994;80:143–147.
4. Diringner MN, Videen TO, Yundt K, et al. Regional cerebrovascular and metabolic effects of hyperventilation after severe traumatic brain injury. *J Neurosurg* 2002;96:103–108.
5. Fieschi C, Battistini N, Beduschi A, et al. Regional cerebral blood flow and intraventricular pressure in acute head injuries. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1974;37:1378–1388.
6. Ghajar J, Hariri RJ, Narayan RK, et al. Survey of critical care management of comatose, head-injured patients in the United States. *Crit Care Med* 1995;23:560–567.
7. Graham DI, Adams JH. Ischaemic brain damage in fatal head injuries. *Lancet* 1971;1:265–266.
8. Graham DI, Lawrence AE, Adams JH, et al. Brain damage in fatal non-missile head injury without high intracranial pressure. *J Clin Pathol* 1988;41:34–37.
9. Hutchinson PJ, Gupta AK, Fryer TF, et al. Correlation between cerebral blood flow, substrate delivery, and metabolism in head injury: a combined microdialysis and triple oxygen positron emission tomography study. *J Cereb Blood Flow Metab* 2002;22:735–745.
10. Imberti R, Bellinzona G, Langer M. Cerebral tissue PO₂ and S_{jv}O₂ changes during moderate hyperventilation in patients with severe traumatic brain injury. *J Neurosurg* 2002;96:97–102.
11. Jaggi JL, Obrist WD, Gennarelli TA, et al. Relationship of early cerebral blood flow and metabolism to outcome in acute head injury. *J Neurosurg* 1990;72:176–182.
12. Marion DW, Darby J, Yonas H. Acute regional cerebral blood flow changes caused by severe head injuries. *J Neurosurg* 1991;74:407–414.
13. Marshall LF, Smith RW, Shapiro HM. The outcome with aggressive treatment in severe head injuries. I. The significance of intracranial pressure monitoring. *J Neurosurg* 1979;50:20–25.
14. McLaughlin MR, Marion DW. Cerebral blood flow and vasoresponsivity within and around cerebral contusions. *J Neurosurg* 1996;85:871–876.
15. Miller JD, Becker DP, Ward JD, et al. Significance of intracranial hypertension in severe head injury. *J Neurosurg* 1977;47:503–510.
16. Muizelaar JP, Marmarou A, DeSalles AA, et al. Cerebral blood flow and metabolism in severely head-injured children. Part 1: Relationship with GCS score, outcome, ICP, and PVI. *J Neurosurg* 1989;71:63–71.
17. Muizelaar JP, Marmarou A, Ward JD, et al. Adverse effects of prolonged hyperventilation in patients with severe head injury: a randomized clinical trial. *J Neurosurg* 1991;75:731–739.
18. Narayan RK, Kishore PRS, Becker DP, et al. Intracranial pressure: to monitor or not to monitor. *J Neurosurg* 1982;56:650–659.
19. Oertel M, Kelly DF, Lee JH, et al. Efficacy of hyperventilation, blood pressure elevation, and metabolic suppression therapy in controlling intracranial pressure after head injury. *J Neurosurg* 2002;97:1045–1053.
20. Raichle ME, Plum F. Hyperventilation and cerebral blood flow. *Stroke* 1972;3:566–575.
21. Robertson CS, Clifton GL, Grossman RG, et al. Alterations in cerebral availability of metabolic substrates after severe head injury. *J Trauma* 1988;28:1523–1532.
22. Ross DT, Graham DI, Adams JH. Selective loss of neurons from the thalamic reticular nucleus following severe human head injury. *J Neurotrauma* 1993;10:151–165.
23. Salvant JB, Jr., Muizelaar JP. Changes in cerebral blood flow and metabolism related to the presence of subdural hematoma. *Neurosurgery* 1993;33:387–393.
24. Schroder ML, Muizelaar JP, Kuta AJ. Documented reversal of global ischemia immediately after removal of an acute subdural hematoma. *Neurosurgery* 1994;80:324–327.
25. Sheinberg M, Kanter MJ, Robertson CS, et al. Continuous monitoring of jugular venous oxygen saturation in head-injured patients. *J Neurosurg* 1992;76:212–217.
26. Sioutos PJ, Orozco JA, Carter LP, et al. Continuous regional cerebral cortical blood flow monitoring in head-injured patients. *Neurosurgery* 1995;36:943–949.

XV. Стероиды

I. РЕКОМЕНДАЦИИ

A. Уровень I

Для улучшения исходов заболеваний или для снижения внутричерепного давления (ВЧД) применение стероидов не рекомендуется. У пациентов со средней тяжести или тяжелой черепно-мозговой травмой (ЧМТ) большие дозы метилпреднизолона связаны с повышенной смертностью, а потому противопоказаны.

II. КРАТКИЙ ОБЗОР

Применение стероидов в качестве средства лечения при отеке мозга началось в начале 1960-х годов. Накопленные экспериментальные данные показали, что стероиды полезны для восстановления измененной проницаемости сосудов при отеке мозга,²⁰ для снижения выработки спинномозговой жидкости,²⁶ для снижения продукции свободных радикалов и для достижения других благоприятных эффектов на экспериментальной модели.^{3,4,15,17,20,21} Введение глюкокортикоидов пациентам с опухолями мозга часто приводило к выраженному клиническому улучшению и оказывало благоприятное воздействие на больных также и во время операции по поводу опухоли головного мозга. French и Galicich отметили выраженное клиническое благоприятное действие глюкокортикоидов при отеке мозга и обнаружили, что глюкокортикоиды особенно благоприятны для пациентов с опухолями мозга.⁹ Renaudin et al. в 1973 году отметили благоприятное влияние высоких доз глюкокортикоидов при лечении тех пациентов с опухолями мозга, на которых обычные дозы не действовали.²²

Глюкокортикоиды стали вводить почти всем пациентам, подвергавшимся самым разнообразным нейрохирургическим процедурам; они стали обычным средством и при лечении тяжелой ЧМТ. В 1976 году Gobiet et al. сравнили эффект от введения малых и больших доз дексаметазона с результатами лечения предыдущей контрольной группы пациентов с тяжелой ЧМТ и выяснили, что он был благоприятен для группы, получавшей большие дозы препарата.¹² Также в 1976 году Faupel et al. про-

вели двойное слепое исследование и отметили благоприятный и зависящий от дозировки эффект лечения глюкокортикоидами, выразившийся в снижении смертности у пациентов с ЧМТ.⁸ Впоследствии были проведены еще шесть исследований применения глюкокортикоида при лечении тяжелой ЧМТ с оценкой клинического исхода, величины ВЧД или обоих показателей. Ни одна из этих работ не выявила сколько-нибудь существенный выигрыш от лечения этих пациентов глюкокортикоидами.^{2,5,6,11,14,24} Были проведены исследования результатов лечения больных с ЧМТ с применением синтетического глюкокортикоида триамцинолона,¹³ 21-аминостероида тирилазада,^{7,19} дексаметазона в ультравысоких дозировках¹⁰ и больших дозировок метилпреднизолона.²³ Ни одно из этих исследований не показало общее благоприятное воздействие стероидов на исход заболевания, а одно исследование было прекращено до завершения, после того как промежуточный анализ показал увеличение смертности после введения стероидов. Более того, метаанализ изучения действия стероидов при лечении ЧМТ также не выявил никакого благоприятного эффекта на исход заболевания.¹

III. ПРОЦЕДУРА

Для нынешнего обновленного издания поиск в системе Medline проводился за период с 1996 года по апрель 2006 года (сведения о стратегии поиска см. в Приложении В), а его результаты были дополнены литературными источниками, рекомендованными экспертами или выявленными в списках литературы. 2 из 14 потенциально релевантных исследований были включены в уже существующую таблицу и использованы в качестве доказательств по данной проблеме (таблица доказательств I).

IV. НАУЧНОЕ ОБОСНОВАНИЕ

В 1979 году Cooper et al. опубликовали результаты проспективного двойного слепого исследования применения дексаметазона при лечении пациентов с тяже-

XV. СТЕРОИДЫ

лой ЧМТ.⁵ Десятью семь пациентов были распределены в группы по тяжести заболеваний и получали плацебо, малые дозы дексаметазона (60 мг/день) или большие дозы дексаметазона (96 мг/день). У семидесяти шести пациентов было возможно клиническое изучение отдаленных результатов, а ВЧД измерялся у 51 пациента. Наблюдалось отсутствие различий между группами по исходам заболевания, показателю ВЧД или по результатам серийных неврологических обследований.

Saul et al. опубликовали результаты рандомизированного клинического исследования 100 пациентов.²⁴ Одна группа получала 5 мг/кг/день метилпреднизолона, а в контрольной группе пациенты лекарств не получали. Статистически достоверного различия в исходах заболеваний, оцененных спустя 6 месяцев, между группами, получавшими и не получавшими лечение, не наблюдалось. Анализ подгрупп показал, что у пациентов с улучшением, наступившим в течение 3 дней после ЧМТ, при лечении стероидами исход был более благоприятным, чем в группе, получавшей плацебо.

Gianotta et al. в своем двойном слепом клиническом исследовании данных по 88 пациентам сравнивали результаты после назначения плацебо, малых доз метилпреднизолона (1,5 мг/кг) с последующим их снижением и высокие дозы метилпреднизолона (30 мг/кг) с последующим их снижением.¹¹ Данные этого исследования не продемонстрировали благоприятного эффекта ни малых, ни высоких доз метилпреднизолона по сравнению с плацебо. Анализ подгрупп обнаружил более высокую выживаемость и улучшение речевой функции у пациентов моложе 40 лет при сравнении группы, получавшей большие дозировки, с группой, получавшей малые дозировки, совокупно с группой, получавшей плацебо.

Gaab et al. опубликовали результаты рандомизированного двойного слепого многоцентрового исследования эффективности и безопасности сверхвысоких дозировок дексаметазона при лечении пациентов со средней тяжести и тяжелой ЧМТ.¹⁰ Всего в этом исследовании участвовало 300 пациентов, рандомизированных по группам, получавшим плацебо и с дексаметазон по схеме: 500 мг в течение 3 часов после травмы, после 3 часов по 200 мг, а затем по 200 мг каждые 6 часов восемь раз до получения общей дозировки дексаметазона в 2,3 г, введенных за 51 час. В качестве первоочередных показателей использовались оценка по шкале исходов Глазго (GOS) на 10-м–14-м месяце после травмы, а также время, прошедшее с момента травмы до достижения оценки по шкале комы Глазго (GCS) 8 баллов или более. По обоим показателям результаты исследования продемонстрировали отсутствие различий между пациентами, принимавшими плацебо, и пациентами принимавшими лекарственные вещества.

Это исследование имеет то преимущество, что в нем обследовано большое количество пациентов, которые лечились на раннем этапе после травмы очень высокими дозировками лекарственных веществ.

Marshall et al. 1998¹⁹ опубликовали результаты обширного рандомизированного контролируемого исследования (РИК) действия синтетического 21-аминостероида тирилазада мезилата на исходы тяжелой ЧМТ.¹⁹ Имеются экспериментальные свидетельства того, что это соединение может быть более эффективным, чем глюкокортикоиды, в своем действии на специфические механизмы, имеющие место при травме мозга, а его повышенные дозировки могут применяться без побочных эффектов, присущих глюкокортикоидам.^{15,16} В исследовании участвовали 1170 пациентов, и общего благоприятного воздействия на исход ЧМТ у них обнаружено не было. Тот же самый исход был продемонстрирован в аналогичном исследовании, проведенном в Европе и в Австралии на пациентах без травм.¹⁸

Позднее Watson et al., используя существующую проспективную базу данных, провели ретроспективное сравнение возникновения первых поздних судорожных приступов среди пациентов с ЧМТ (GCS \leq 10), получавших глюкокортикоиды (n = 125), и не получавших глюкокортикоиды (n = 279).²⁵ Группа получавших лечение подразделялась далее на тех, кто получал лечение в первые сутки после травмы (n = 105), и тех, кто получал это лечение в период со 2-го по 7-й день после травмы. Состояние пациентов отслеживалось в течение 2 лет. Авторы применили многовариантный анализ для контроля риска судорожных приступов и степени тяжести травмы. Они обнаружили 74 % увеличение риска развития первых поздних судорожных приступов у пациентов, которые получали глюкокортикоиды в первые сутки после травмы по сравнению с теми, которые такого лечения в такие сроки не получали (p = 0,04; отношение рисков = 1,74; CI 1,01–2,98). Ни по развитию вторых поздних судорожных приступов, ни по смертности значительных различий между группами не отмечено. Однако эти свидетельства относятся к уровню III, поскольку в них отсутствует информация по GCS, гипотензии и гипоксии в разных группах, равно как и вследствие вероятности тенденциозного отбора пациентов, получавших лечение.

Alderson et al. в 1997 году опубликовали результаты систематического обзора нескольких РИК с применением кортикостероидов при острой черепно-мозговой травме.¹ Многие из упомянутых выше работ, равно как и дополняющие их неопубликованные данные были включены в настоящий анализ. Представленные данные показывают, что отсутствуют свидетельства в пользу благоприятного действия стероидов на улучшение исходов у пациентов с ЧМТ. Анализ исследований,

XV. СТЕРОИДЫ

в которых слепота методологии была организована наилучшим образом, обнаружил, что летального исхода составило 1,04 (0,83–1,30), а для летального исхода и инвалидности — 0,97 (0,77–1,23). Авторы утверждали, что отсутствие преимущества от применения стероидов остается недоказанным, и рекомендовали провести более масштабное исследование с участием свыше 20000 пациентов, чтобы выявить возможный благоприятный эффект стероидов.

Исследователи CRASH (Кортикостероидная рандомизация после значительной черепно-мозговой травмы) в 2004 году получили результаты международного РКИ действия метилпреднизолона на пациентов с ЧМТ.²³ 10008 пациентов из 239 больниц в 49 странах были рандомизированы в группы, и им внутривенно вводилось либо 2 г метилпреднизолона с последующим изменением дозировки до 0,4 мг/час в течение 48 часов, либо плацебо. Критериями отбора для такого введения были возраст (16 лет или старше), оценка по шкале GCS (14 баллов или меньше) и поступление в больницу в течение 8 часов с момента травмы. Критериями исключения для выведения из исследования являлись с четкие показания или противопоказания для введения кортикостероидов, по мнению направляющего врача или врача приемного отделения больницы. Исследование было остановлено наблюдательным комитетом после примерно 5 лет и 2 месяцев с момента отбора для него пациентов, когда результаты промежуточного анализа показали вредоносное воздействие метилпреднизолона. В частности, смертность за 2 недели в группе, которой

вводили стероиды, была 21 % против 18 % в контрольной группе при относительном риске смертельного исхода 1,18 в группе, получавшей стероиды (95 % CI 1,09–1,27, $p = 0,0001$). Такой же риск наблюдался при введении пациентам с экстракраниальными травмами. Авторы утверждают, что причина повышения смертности была неясна, но точно не связана с инфекциями или желудочно-кишечными кровотечениями.

V. РЕЗЮМЕ

Большинство имеющихся свидетельств указывает на то, что стероиды не улучшают исход заболевания и не понижают ВЧД при тяжелой ЧМТ. Есть много данных, свидетельствующих о вредоносном воздействии стероидов; таким образом, применять их при ЧМТ не рекомендуется.

VI. КЛЮЧЕВЫЕ ВОПРОСЫ ДЛЯ ДАЛЬНЕЙШИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

В настоящее время не наблюдается энтузиазма по поводу пересмотра применения существующих прописей стероидов для лечения пациентов с ЧМТ. Дальнейшее изучение проблемы может оказаться оправданным, если будут открыты новые соединения с другими механизмами действия.

VII. ТАБЛИЦА ДОКАЗАТЕЛЬСТВ

Таблица доказательств I. Стероиды

<i>Литература</i>	<i>Описание исследования</i>	<i>Класс данных</i>	<i>Заключение</i>
Cooper et al., 1979 ⁵	Проспективное двойное слепое исследование данных по 97 пациентам с тяжелой ЧМТ, классифицированных по тяжести травмы и получавших плацебо в суточной дозировке 60 мг или дексаметазон в суточной дозировке 96 мг; по 76 пациентам оказалось возможным получить данные об отдаленных результатах спустя 6 месяцев после травмы.	III	Сравнение исходов заболевания спустя 6 месяцев после травмы не показало различий, равно как и серийное неврологическое обследование или показатели ВЧД.

XV. СТЕРОИДЫ

Таблица доказательств I. Стероиды (продолжение)

<i>Литература</i>	<i>Описание исследования</i>	<i>Класс данных</i>	<i>Заключение</i>
Faupel et al., 1976 ⁸	Проспективное двойное слепое исследование действия дексаметазона в сравнении с плацебо у 95 пациентов с тяжелой ЧМТ.	III	В группе с лечением стероидами отмечено значительное снижение показателей смертности; однако в целом исходы заболеваний не улучшились. В группах с активным лечением 25,4 % пациентов находились в вегетативном состоянии, а у 11,9 % наблюдалась значительная потеря трудоспособности по сравнению с 3,6 % и 7,1 % в контрольной группе соответственно.
Gaab et al., 1994 ¹⁰	Рандомизированное двойное слепое многоцентровое исследование применения сверхвысоких доз дексаметазона при лечении 300 пациентов со средней тяжести и тяжелой ЧМТ, рандомизированно распределенных по группам, получавшим плацебо и дексаметазон по схеме: 500 мг в течение 3 часов после травмы, после 3 часов по 200 мг, а затем по 200 мг каждые 6 часов восемь раз до получения общей дозировки дексаметазона в 2,3 г, введенных за 51 час.	III	Не наблюдалось значительных различий между группой, получавшей лечение, и группой, получавшей плацебо, по показателю исхода спустя 12 месяцев после травмы или по времени улучшения оценки по шкале GCS до ≥ 8 .
Giannotta et al., 1984 ¹¹	Проспективное двойное слепое изучение данных по 88 пациентам с тяжелой ЧМТ. Пациенты рандомизированы на группы, получавшие плацебо, низкие дозировки метилпреднизолона (30 мг/кг/день) и высокие дозировки метилпреднизолона (100 мг/кг/день).	III	Различий в исходах заболевания спустя 6 месяцев в группе, получавшей лечение, по сравнению с группой, получавшей плацебо, не выявлено. Анализ подгрупп обнаружил более высокую выживаемость и улучшение речевой функции у пациентов моложе 40 лет при сравнении группы, получавшей большие дозировки, с группой, получавшей малые дозировки, совокупно с группой, получавшей плацебо.
Marshall et al., 1984 ¹⁹	РКИ действия синтетического 21-аминостероида тирилизата мезилата при тяжелой ЧМТ.	II	Общего положительного эффекта на исходы заболевания не обнаружено.
Saul et al., 1981 ²⁴	Проспективное двойное слепое исследование данных по 100 пациентам с тяжелой ЧМТ, рандомизированных в группы, получающие плацебо и метилпреднизолон в дозировке 5 мг/кг/день.	II	Различий в исходах заболевания по оценке спустя 6 месяцев не обнаружено. Анализ подгрупп показал, что у пациентов с улучшением, наступавшим в течение 3 дней после ЧМТ, при лечении стероидами исход был более благоприятным, чем в группе, получавшей плацебо.

(продолжение на след. странице)

XV. СТЕРОИДЫ

ТАБЛИЦА ДОКАЗАТЕЛЬСТВ I. СТЕРОИДЫ (ПРОДОЛЖЕНИЕ)

Литература	Описание исследования	Класс данных	Заключение
Новые исследования			
Roberts et al., 2004 ²³	Многоцентровое РКИ влияния внутривенного введения метилпреднизолона (нагрузка 2 г в/в + 0,4 г/ч x 48 часов) на смертность через 14 дней в сравнении с плацебо у 10008 пациентов с оценкой по шкале GCS < 14 в первые 8 часов с момента травмы.	I	Работа была остановлена примерно через 62 месяца, до того как все пациенты были включены в исследование, когда по результатам промежуточного анализа наблюдательный комитет обнаружил четкий негативный эффект лечения на выживаемость. Вредное действие стероидов было сходным во всех группах, вне зависимости от степени тяжести травмы. Умершие: Лечение 21,1 % Плацебо 17,9 % RR = 1,18; 95 % CI 1,09–1,27, p = 0,0001
Watson et al., 2004 ²⁵	Проспективная выборка, состоящая из 404 пациентов Различия между группами на момент начала лечения (в группе, получавшей лечение, большее число пациентов подверглись хирургическому вмешательству с прохождением через твердую мозговую оболочку и чаще наблюдалось отсутствие реакции зрачков).	III	У пациентов, получавших глюкокортикоиды в первые сутки, наблюдалось 74 % рост риска развития первых поздних судорожных приступов (p = 0,04).

VIII. СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Alderson P, Roberts I. Corticosteroids in acute traumatic brain injury: systematic review of randomised controlled trials. *Br Med J* 1997;314:1855–1859.
2. Braakman R, Schouten HJA, Blaauw-van DM, et al. Megadose steroids in severe head injury. *J Neurosurg* 1983;58:326–330.
3. Bracken MB, Shepard MJ, Collins WF, et al. A randomized, controlled trial of methylprednisolone or naloxone in the treatment of acute spinal-cord injury. Results of the National Acute Spinal Cord Injury Study. *J Neurosurg* 1985;63:704–713.
4. Bracken MB, Shepard MJ, Collins WF, et al. A randomized, controlled trial of methylprednisolone or naloxone in the treatment of acute spinal-cord injury. Results of the Se-

cond National Acute Spinal Cord Injury Study. *N Engl J Med* 1990;322:1405–1411.

5. Cooper PR, Moody S, Clark WK, et al. Dexamethasone and severe head injury. A prospective double-blind study. *J Neurosurg* 1979;51:307–316.
6. Dearden NM, Gibson JS, McDowall DG, et al. Effect of high-dose dexamethasone on outcome from severe head injury. *J Neurosurg* 1986;64:81–88.
7. Dopperberg EMR, Bullock R. Clinical neuro-protection trials in severe traumatic brain injury: Lessons from previous studies. *J Neurotrauma* 1997;14:71–80.
8. Faupel G, Reulen HJ, Muller D, et al. Double-blind study on the effects of steroids on severe closed head injury. In: Pappius HM, Feindel W (eds), *Dynamics of Brain Edema*. Springer-Verlag: New York, 1976:337–343.

XV. СТЕРОИДЫ

9. French LA, Galicich JH. The use of steroids for control of cerebral edema. *Clin Neurosurg* 1964;10:212–223.
10. Gaab MR, Trost HA, Alcantara A, et al. “Ultra-high” dexamethasone in acute brain injury. Results from a prospective randomized double-blind multicenter trial (GUDHIS). German Ultra-high Dexamethasone Head Injury Study Group. *Zentralblatt Neurochirurgie* 1994;55:135–143.
11. Giannotta SL, Weiss MH, Apuzzo MLJ, et al. High-dose glucocorticoids in the management of severe head injury. *Neurosurgery* 1984;15:497–501.
12. Gobiet W, Bock WJ, Liesgang J, et al. Treatment of acute cerebral edema with high dose of dexamethasone. In: Beks JWF, Bosch DA, Brock M (eds), *Intracranial Pressure III*. Springer-Verlag: New York, 1976:231–235.
13. Grumme T, Baethmann A, Kolodziejczyk D, et al. Treatment of patients with severe head injury by triamcinolone: a prospective, controlled multicenter clinical trial of 396 cases. *Res Exp Med* 1995;195:217–229.
14. Gudeman SK, Miller JD, Becker DP. Failure of high-dose steroid therapy to influence intracranial pressure in patients with severe head injury. *J Neurosurg* 1979;51:301–306.
15. Hall ED. The neuroprotective pharmacology of methylprednisolone. *J Neurosurg* 1992;76:13–22.
16. Hall ED, Wolf DL, Braugher JM: Effects of a single large dose of methylprednisolone sodium succinate on experimental posttraumatic spinal cord ischemia. Dose-response and time-action analysis. *J Neurosurg* 1984;61:124–130.
17. Hall ED, Yonkers PA, McCall JM, et al. Effects of the 21-aminosteroid U74006F on experimental head injury in mice. *J Neurosurg* 1988;68:456–461.
18. Kassell NF, Haley EC. Randomized, double-blind, vehicle-controlled trial of tirilazad mesylate in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a cooperative study in Europe, Australia, and New Zealand. *J Neurosurg* 1996;84:221–228.
19. Marshall LF, Maas AL, Marshall SB, et al. A multicenter trial on the efficacy of using tirilazad mesylate in cases of head injury. *J Neurosurg* 1998;89:519–525.
20. Maxwell RE, Long DM, French LA. The effects of glucosteroids on experimental cold-induced brain edema: gross morphological alterations and vascular permeability changes. *J Neurosurg* 1971;34:477–487.
21. Pappius HM, McCann WP. Effects of steroids on cerebral edema in cats. *Arch Neurol* 1969;20:207–216.
22. Renaudin J, Fewer D, Wilson CB, et al. Dose dependency of Decadron in patients with partially excised brain tumors. *J Neurosurg* 1973;39:302–305.
23. Roberts I, Yates D, Sandercock P, et al. Effect of intravenous corticosteroids on death within 14 days in 10,008 adults with clinically significant head injury (MRC CRASH trial): randomized placebo controlled trial. *Lancet* 2004;364:1321–1328.
24. Saul TG, Ducker TB, Salzman M, et al. Steroids in severe head injury. A prospective randomized clinical trial. *J Neurosurg* 1981;54:596–600.
25. Watson NF, Barber JK, Doherty MJ, et al. Does glucocorticoid administration prevent late seizures after head injury? *Epilepsia* 2004;45:690–694.
26. Weiss MH, Nulsen FE. The effect of glucocorticoids on CSF in dogs. *J Neurosurg* 1970;32:452–458.

Приложение А. Изменение рейтинга качества в период между выходом 2-го и 3-го издания

<i>Проблема и литература</i>	<i>2-е изд. 2000 г.</i>	<i>3-е изд. 2007 г.</i>	<i>Причины изменения</i>
Артериальное давление и оксигенация			
Chesnut 93	II	III	Описательное исследование
Fearnside 93	II	III	Описательное исследование
Marmarou 91	II	III	Описательное исследование
Miller 78	II	III	Описательное исследование
Miller 82	II	III	Исследование серии случаев
Seelig 86	II	III	Описательное исследование
Пороговые значения ВЧД			
Marmarou 91	II	III	Описательное исследование
Пороги церебральной перфузии			
Cruz 98	II	III	Не приводятся процедуры отбора пациентов. Не приводится расчет мощности исследования. Нельзя исключить тот факт, что результаты искажены исходными характеристиками, поскольку не приводится анализ контроля мешающих факторов. Оценка исходов не ослеплена.
Robertson 99	I	II	Методы сокрытия рандомизации и распределения по группам были неадекватны, и несостоятельность видна по исходным различиям. Однако авторы внесли поправку на демографические признаки, а неблагоприятный эффект на ВЧД в первичных исходах остался. Озабоченность вызывает то, что могут существовать и другие неизвестные отличия уже на базисном уровне, поправка на которые не сделана.
Rosner 90	II	III	Описательное исследование
Маннитол			
Schwartz 84	I	III	Сокрытие распределения было неадекватным (заклеенные конверты не обеспечивают конфиденциальности информации). Не приводится информация по дифференциальным потерям при изучении отдаленных результатов и ведению сравнимых групп. Недостаточный уровень изучения отдаленных результатов. Не приводится метод обеспечения слепоты исследования. Не приводятся результаты расчета мощности исследования. Неясно, сходны ли были группы изначально. Нет анализа назначенного лечения (исключены 15,7 % пациентов, отклонившихся от протокола исследования).

ПРИЛОЖЕНИЕ А. ИЗМЕНЕНИЕ РЕЙТИНГА КАЧЕСТВА В ПЕРИОД МЕЖДУ
ВЫХОДОМ 2-ГО И 3-ГО ИЗДАНИЯ

<i>Проблема и литература</i>	<i>2-е изд. 2000 г.</i>	<i>3-е изд. 2007 г.</i>	<i>Причины изменения</i>
Барбитураты			
Eisenberg 88	I	II	Адекватное сокрытие распределения. Адекватное изучение отдаленных результатов и ведение сопоставимых групп. Не сообщается о методе рандомизации, методе обеспечения слепоты исследования, об исходных различиях между группами; исключения из исследования после рандомизации распределены неравномерно; отсутствует анализ назначенного лечения; недостаточная мощность исследования.
Schwartz 84	I	III	Соккрытие распределения было неадекватным (заклеенные конверты не обеспечивают конфиденциальности информации). Не приводится информация по дифференциальным потерям при изучении отдаленных результатов и ведению сравнимых групп. Недостаточный уровень изучения отдаленных результатов. Не приводится метод обеспечения слепоты исследования. Не приводятся результаты расчета мощности исследования. Неясно, сходны ли были группы изначально. Нет анализа назначенного лечения (исключены 15,7 % пациентов, отклонившихся от протокола исследования).
Ward 85	I	II	Не приводятся методы рандомизации и сокрытия распределения. Неясно, являлся ли слепым метод оценки исходов заболеваний.
Стероиды			
Cooper 79	I	III	Не приводятся методы рандомизации, не описаны группы на исходном уровне, в анализ включены 78 % пациентов. Нет анализа намеченного лечения. Не уточняется методика анализа данных.
Faupel 76	I	III	Не приводится метод обеспечения слепоты исследования, не приводится метод рандомизации, не описаны группы на исходном уровне, анализ неадекватен. Неадекватен размер выборки, отсутствует анализ мощности исследования. Нет анализа намеченного лечения.
Gaab 94	I	III	Не приведен метод рандомизации, не отмечены различия на исходном уровне. Не уточнены приемы сокрытия распределения. Потенциальная тенденциозность отбора. Высокий уровень отсева; нет анализа намеченного лечения.
Giannotta 84	I	III	Не приводятся метод рандомизации, исходные различия в возрасте; отсутствует анализ мощности исследования. Неадекватный анализ данных.
Marshall 98	I	II	Исследование являлось слепым. Адекватный размер выборки. Отсутствие дифференциальных потерь при изучении отдаленных результатов. Не приведены методы рандомизации и сокрытия распределения. Различия между группами на исходном уровне. Недостаточный анализ намеченного лечения. Большие утраты при изучении отдаленных результатов.
Saul 81	I	II	Не приведены методы рандомизации и сокрытия распределения, отсутствует анализ мощности исследования.

(продолжение на след. странице)

ПРИЛОЖЕНИЕ А. ИЗМЕНЕНИЕ РЕЙТИНГА КАЧЕСТВА В ПЕРИОД
МЕЖДУ ВЫХОДОМ 2-ГО И 3-ГО ИЗДАНИЯ

<i>Проблема и литература</i>	<i>2-е изд. 2000 г.</i>	<i>3-е изд. 2007 г.</i>	<i>Причины изменения</i>
			Метод обеспечения слепоты исследования не уточнен. Однако никакого отсева или потерь при изучении отдаленных результатов.
Профилактика судорог			
Manaka 92	I	III	Не приводятся метод обеспечения слепоты исследования, метод рандомизации; неадекватное сокрытие распределения; нет анализа мощности исследования; нет анализа назначенного лечения.
Temkin 90	I	II	Нельзя исключить, что результаты тенденциозны из-за больших утрат при изучении отдаленных результатов.
Temkin 99	I	II	Нельзя исключить, что результаты тенденциозны из-за больших утрат при изучении отдаленных результатов.
Young 83	I	III	Нет анализа мощности, не приведены критерии отбора, нет анализа назначенного лечения, неадекватный метод анализа, высокий отсев.
Питание			
Borzotta 94	I	III	Не приводится метод сокрытия распределения. Оценка исходов не ослеплена. Не приводится анализ мощности исследования. Нет анализа намеченного лечения. Неадекватная методика анализа.
Clifton 86	II	III	Проспективное исследование по данным наблюдений
Graham 89	I	III	Описательное исследование
Hadley 86	I	III	Не уточнены приемы сокрытия распределения. Не приведен метод обеспечения слепоты исследования, неадекватный метод рандомизации, нет расчета мощности, неадекватный метод анализа. Нет анализа намеченного лечения.
Kirby 91	II	III	Исследование по данным наблюдений
Lam 91	II	III	Ретроспективное описательное исследование
Ott 99	II	III	Ретроспективное описательное исследование
Rapp 83	I	II	Не приведен метод рандомизации. Отсутствует расчет мощности исследования. Исходные различия между группами по среднему пику температуры. Тем не менее, адекватная методика анализа.
Young 89	II	III	Исследование по данным наблюдений
Young 87a	I	III	Не приведен метод рандомизации. Не уточнены приемы сокрытия распределения. Не приводится метод обеспечения слепоты исследования. Отсутствует анализ мощности исследования. Большие утраты при изучении отдаленных результатов. Нет анализа намеченного лечения.
Young 87b	I	III	Отсутствует анализ мощности исследования, не приводятся методы рандомизации, обеспечения слепоты исследования; отсутствует анализ назначенного лечения.
Показания для мониторинга ВЧД			
Eisenberg 88	I	II	Адекватное сокрытие распределения. Адекватное изучение отдаленных результатов и ведение сопоставимых групп. Не сообщается о методе рандомизации, методе обеспечения слепоты исследования, об исходных

ПРИЛОЖЕНИЕ А. ИЗМЕНЕНИЕ РЕЙТИНГА КАЧЕСТВА В ПЕРИОД
МЕЖДУ ВЫХОДОМ 2-ГО И 3-ГО ИЗДАНИЯ

<i>Проблема и литература</i>	<i>2-е изд. 2000 г.</i>	<i>3-е изд. 2007 г.</i>	<i>Причины изменения</i>
			различиях между группами; исключения из исследования после рандомизации распределены неравномерно; отсутствует анализ назначенного лечения; недостаточная мощность исследования.
Eisenberg 90	I	III	Описательное исследование
Lobato 86	II	III	Исследование серии случаев
Marmarou 91	II	III	Описательное исследование
Marshall 79	II	III	Исследование серии случаев
Miller 81	II	III	Исследование серии случаев
Narayan 82	II	III	Исследование серии случаев
Narayan 81	II	III	Описательное исследование
Saul 82	II	III	Не приведены методы анализа. Исходы скомпрометированы гипотензией.
Гипервентиляция			
Bouma 92	II	III	Описательное исследование
Marion 91	II	III	Описательное исследование
Sioutos 95	II	III	Описательное исследование
Sheinberg 92	II	III	Описательное исследование

Приложение В

Стратегии поиска библиографической информации в электронных каталогах (база данных Ovid MEDLINE)

Артериальное давление и оксигенация

- 1 exp Craniocerebral Trauma/
2 hypoxia.mp.
3 hypotension.mp.
4 2 or 3
5 1 and 2
6 limit 5 to human
7 (field or pre-hospital).mp. [mp=title, original title, abstract, name of substance, mesh subject heading]
8 (treatment or management or resuscitation).mp. [mp=title, original title, abstract, name of substance, mesh subject heading]
9 1 and 7 and 8
10 6 or 9
11 limit 10 to yr=1998–2004

Гиперосмолярная терапия

- 1 exp Brain Injuries/
2 ((brain\$ or cerebr\$) adj3 (trauma\$ or injur\$)).mp. [mp=title, original title, abstract, name of substance, mesh subject heading]
3 1 or 2
4 hyperosmol\$.mp. [mp=title, original title, abstract, name of substance, mesh subject heading]
5 "Osmolar Concentration"/
6 saline.mp. or exp Sodium Chloride/
7 (hyperton\$ adj3 saline).mp. [mp=title, original title, abstract, name of substance, mesh subject heading]
8 5 and 6
9 4 or 7 or 8
10 3 and 9
11 3 and (4 or 5)

Профилактическая гипотермия

- 1 exp Brain Injuries/
2 hypertherm\$.mp.
3 hypotherm\$.mp.
4 ((brain or cerebr\$) adj3 temperature\$).mp. [mp=title, original title, abstract, name of substance, mesh subject heading]
5 2 or 3 or 4
6 1 and (2 or 3)
7 1 and 6
8 limit 7 to human
9 limit 8 to english language
10 8 not 9
11 limit 10 to abstracts
12 9 or 11

ПРИЛОЖЕНИЕ В. СТРАТЕГИИ ПОИСКА БИБЛИОГРАФИЧЕСКОЙ ИНФОРМАЦИИ
В ЭЛЕКТРОННЫХ КАТАЛОГАХ

- 13 exp "OUTCOME AND PROCESS ASSESSMENT (HEALTH CARE)"/
- 14 12 and 13
- 15 limit 12 to clinical trial
- 16 14 or 15

Профилактика инфекций

- 1 exp Craniocerebral Trauma/
- 2 exp Central Nervous System Infections/
- 3 exp Craniocerebral Trauma/co
- 4 exp Central Nervous System Infections/pc
- 5 2 and 3
- 6 1 and 4
- 7 5 or 6
- 8 1 and 2
- 9 exp Anti-Infective Agents/
- 10 exp Antibiotic Prophylaxis/
- 11 9 or 10
- 12 8 and 11
- 13 exp Catheterization/
- 14 exp Catheters, Indwelling/
- 15 exp VENTRICULOSTOMY/ or exp Cerebrospinal Fluid Shunts/
- 16 exp Monitoring, Physiologic/ and exp Intracranial Pressure/
- 17 13 or 14 or 15 or 16
- 18 8 and 17
- 19 2 and 11 and 17
- 20 7 or 12 or 18 or 19
- 21 limit 20 to human
- 22 limit 21 to english language
- 23 21 not 22
- 24 limit 23 to abstracts
- 25 22 or 24

Профилактика тромбоза глубоких вен

- 1 Venous Thrombosis/pc [Prevention & Control]
- 2 exp ANTICOAGULANTS/
- 3 Venous Thrombosis/
- 4 2 and 3
- 5 1 or 4
- 6 exp Craniocerebral Trauma/
- 7 5 and 6
- 8 Neurosurgery/
- 9 exp Neurosurgical Procedures/
- 10 exp Brain/su [Surgery]
- 11 8 or 9 or 10
- 12 5 and 11
- 13 7 or 12
- 14 exp brain/
- 15 5 and 14
- 16 13 or 15
- 17 Thrombophlebitis/ or Venous Thrombosis/ or Thrombosis/
- 18 pc.fs.
- 19 17 and 18
- 20 12 and 19

ПРИЛОЖЕНИЕ В. СТРАТЕГИИ ПОИСКА БИБЛИОГРАФИЧЕСКОЙ ИНФОРМАЦИИ
В ЭЛЕКТРОННЫХ КАТАЛОГАХ

- 21 19 and 14
- 22 17 and 2
- 23 22 and 6
- 24 22 and 14
- 25 22 and 11
- 26 11 and 19
- 27 20 or 21 or 23 or 24 or 25 or 26
- 28 16 or 27

Показания для мониторинга ВЧД

- 1 exp Craniocerebral Trauma/
- 2 exp Intracranial Pressure/
- 3 exp Intracranial Hypertension/
- 4 1 and 2
- 5 1 and 3
- 6 exp Intracranial Pressure/ and exp Monitoring, Physiologic/
- 7 1 and 6
- 8 limit 7 to yr=1998–2004

Технология мониторинга ВЧД

- 1 intracranial pressure\$.mp.
- 2 monitor.mp.
- 3 1 and 2
- 4 limit 3 to yr=1998–2004

Пороговые значения ВЧД

- 1 (intracranial hypertension or icp or intracranial pressure).mp. [mp=title, original title, abstract, name of substance, mesh subject heading]
- 2 head injur\$.mp. [mp=title, original title, abstract, name of substance, mesh subject heading]
- 3 (treatment or management or resuscitation).mp. [mp=title, original title, abstract, name of substance, mesh subject heading]
- 4 (threshold or level).mp. [mp=title, original title, abstract, name of substance, mesh subject heading]
- 5 1 and 2 and 3 and 4
- 6 limit 5 to human

Пороги церебральной перфузии

- 1 exp Brain Injuries/
- 2 cerebral perfusion pressure.mp. [mp=title, original title, abstract, name of substance, mesh subject heading]
- 3 1 and 2
- 4 from 3 keep 1-233

Мониторинг оксигенации головного мозга и пороговые значения

- 1 exp Craniocerebral Trauma/
- 2 exp Craniocerebral Trauma/bl, mi, cf, pa, pp, ra, en, ri, us, ur, me [Blood, Microbiology, Cerebrospinal Fluid, Pathology, Physiopathology, Radiography, Enzymology, Radionuclide Imaging, Ultrasonography, Urine, Metabolism]
- 3 exp Monitoring, Physiologic/
- 4 1 and 3
- 5 OXYGEN/
- 6 1 and 5
- 7 limit 6 to human
- 8 3 and 7
- 9 2 and 5

ПРИЛОЖЕНИЕ В. СТРАТЕГИИ ПОИСКА БИБЛИОГРАФИЧЕСКОЙ ИНФОРМАЦИИ
В ЭЛЕКТРОННЫХ КАТАЛОГАХ

- 10 9 not 8
- 11 limit 10 to human
- 12 Microdialysis/
- 13 1 and 12
- 14 monitor\$.mp.
- 15 1 and 5 and 14
- 16 4 or 13 or 15
- 17 limit 16 to human
- 18 17 or 7
- 19 exp Oxygen Consumption/
- 20 1 and 19
- 21 limit 20 to human
- 22 18 or 21
- 23 limit 22 to "all adult (19 plus years)"
- 24 limit 23 to (case reports or letter)
- 25 23 not 24

Анестетики

- 1 exp Craniocerebral Trauma/
- 2 exp Intracranial Pressure/
- 3 exp Intracranial Hypertension/
- 4 exp Intracranial Hypotension/
- 5 2 or 3 or 4
- 6 exp ANESTHETICS/
- 7 exp BARBITURATES/
- 8 exp PROPOFOL/
- 9 exp ETOMIDATE/
- 10 thiopentol.mp.
- 11 exp PENTOBARBITAL/
- 12 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11
- 13 exp ANESTHESIA/
- 14 12 or 13
- 15 1 and 5 and 14
- 16 propofol infusion syndrome.mp.
- 17 15 or 16
- 18 limit 17 to human
- 19 limit 18 to english language
- 20 limit 18 to abstracts

Анальгетики

- 1 exp ANALGESICS/
- 2 exp "Hypnotics and Sedatives"/
- 3 propofol.mp. [mp=title, original title, abstract, name of substance, mesh subject heading]
- 4 exp phenothiazines/
- 5 exp central nervous system depressants/
- 6 1 or 2 or 3 or 4 or 5
- 7 exp Craniocerebral Trauma/
- 8 exp "SEVERITY OF ILLNESS INDEX"/ or exp INJURY SEVERITY SCORE/ or exp TRAUMA SEVERITY INDICES/
- 9 (severe or severity).mp. [mp=title, original title, abstract, name of substance, mesh subject heading]
- 10 exp Intensive Care Units/ or exp Critical Care/
- 11 8 or 9 or 10
- 12 6 and 7 and 11

ПРИЛОЖЕНИЕ В. СТРАТЕГИИ ПОИСКА БИБЛИОГРАФИЧЕСКОЙ ИНФОРМАЦИИ
В ЭЛЕКТРОННЫХ КАТАЛОГАХ

13 limit 12 to (human and english language)

Барбитураты

- 1 exp Craniocerebral Trauma/
- 2 exp BARBITURATES/
- 3 etomidate.mp.
- 4 pentobarbital.mp.
- 5 thiopental.mp.
- 6 2 or 3 or 4 or 5
- 7 1 and 6
- 8 exp Intracranial Hypertension/dt [Drug Therapy]
- 9 6 and 8
- 10 7 or 9
- 11 limit 10 to yr=1998-2004

Питание

- 1 exp Craniocerebral Trauma/
- 2 exp nutrition/
- 3 1 and 2
- 4 exp Nutrition Therapy/
- 5 1 and 4
- 6 exp Energy Metabolism/
- 7 1 and 6
- 8 nutritional requirements/
- 9 1 and 8
- 10 exp nutrition assessment/
- 11 1 and 10
- 12 exp Craniocerebral Trauma/dh [Diet Therapy]
- 13 exp Dietary Supplements/
- 14 1 and 13
- 15 exp Craniocerebral Trauma/me [Metabolism]
- 16 (diet\$ or nutrit\$).mp. [mp=title, original title, abstract, name of substance, mesh subject heading]
- 17 15 and 16
- 18 7 and 16
- 19 exp feeding methods/
- 20 1 and 19
- 21 exp vitamins/
- 22 1 and 21
- 23 3 or 5 or 9 or 11 or 12 or 14 or 17 or 18 or 20 or 22
- 24 limit 23 to human
- 25 limit 24 to english language
- 26 24 not 25
- 27 limit 26 to abstracts
- 28 25 or 27

Фильтры (второй поиск по профилактике тромбоза глубоких вен)

- 1 venous thrombosis.mp. or exp Venous Thrombosis/
- 2 Vena Cava Filters/ or vena caval filters.mp.
- 3 greenfield filter\$.mp.
- 4 (vena cava\$ adj filter\$).mp. [mp=title, original title, abstract, name of substance word, subject heading word]
- 5 2 or 3 or 4
- 6 prevent\$.mp.
- 7 prophyla\$.mp.

ПРИЛОЖЕНИЕ В. СТРАТЕГИИ ПОИСКА БИБЛИОГРАФИЧЕСКОЙ ИНФОРМАЦИИ
В ЭЛЕКТРОННЫХ КАТАЛОГАХ

- 8 ps.fs.
- 9 6 or 7 or 8
- 10 exp Blood Coagulation/ or exp Blood Coagulation Disorders/
- 11 hypocoag\$.mp. [mp=title, original title, abstract, name of substance word, subject heading word]
- 12 10 or 11
- 13 1 and 5 and 9 and 12

Профилактика судорог

- 1 seizure\$.mp.
- 2 head injur\$.mp. [mp=title, original title, abstract, name of substance, mesh subject heading]
- 3 1 and 2
- 4 limit 3 to yr=1998-2004

Гипервентиляция

- 1 exp Craniocerebral Trauma/
- 2 exp ISCHEMIA/
- 3 exp Jugular Veins/
- 4 exp Regional Blood Flow/
- 5 exp PERFUSION/
- 6 exp HYPERVENTILATION/
- 7 2 or 3 or 4 or 5 or 6
- 8 1 and 7
- 9 limit 8 to yr=1998-2004

Стероиды

- 1 exp Craniocerebral Trauma/
 - 2 exp STEROIDS/
 - 3 1 and 2)
 - 4 limit 3 to yr=1998-2004
-

Приложение С

Критерии включения исследования, по которому выборка включает в себя пациентов с ЧМТ и пациентов с прочими патологиями или педиатрических пациентов

Если:

- в выборку для исследования включены пациенты с ЧМТ, равно как и пациенты с другими патологиями или педиатрические пациенты,
- и эти данные не приведены в других источниках,
- и имеется эффект от этого исследования,

тогда не может быть известно, существует ли какой-либо эффект для взрослой группы с ЧМТ или он распространяется и на группу пациентов без ЧМТ либо на группу педиатрических пациентов и не существует для группы взрослых пациентов с ЧМТ. Поэтому нельзя с уверенностью утверждать, что это вмешательство оказывает воздействие на группу взрослых пациентов с ЧМТ.

Поэтому для включения исследования в качестве доказательства для проблемы, приведенной в рекомендациях, требуется следующее:

1. Размер выборки ≥ 25 пациентов.
 2. 85 % или более пациентов должны иметь ЧМТ или принадлежать к взрослой возрастной группе.
 3. Такое исследование не может быть использовано для обоснования рекомендации уровня I.
 4. На основе такого исследования могут быть предложены только рекомендации до уровня II, и оно не может быть использовано для обоснования рекомендации уровня II, если это единственное имеющееся исследование класса II.
 5. Если в исследовании не приводится процент пациентов с ЧМТ или процент педиатрических пациентов, оно не может быть использовано как доказательство какого бы то ни было уровня.
-

Приложение D

Эффективность библиографического поиска в электронном каталоге

<i>Тема</i>	<i>Результаты исследований</i>		<i>Публикации</i>	<i>Включены исследования из 2-го издания</i>	<i>Новые включенные исследования</i>
	<i>Реферат</i>				
Артериальное давление и оксигенация	366	171	17	18	3
Гиперосмолярная терапия	364	205	42	9	2
Профилактическая гипотермия	88	71	29	a	6
Профилактика инфекций	957	216	54	a	7
Профилактика тромбоза глубоких вен	155	64	37	a	5
Показания для мониторинга ВЧД	241	182	36	6	10
Технология мониторинга ВЧД	187	113	39	21	7
Порог лечения ВЧД	107	70	10	6	3
Церебральное перфузионное давление	297	209	48	5	6
Мониторинг и лечение оксигенации головного мозга	807	607	217	a	12
Анестезирующие, анальгетические и седативные средства	773	397	92	3	1
Питание	179	87	33	11	4
Профилактика судорог	186	53	10	4	1
Гипервентиляция	772	302	23	5	2
Стероиды	281	62	14	6	2

^aНовая тема в 3-м издании.

Приложение E

Шаблон таблицы доказательств

<i>Схема</i>	<i>Обстановка/популяция</i>	<i>Выборка</i>	<i>Вмешательство</i>	<i>Сопутствующие вмешательства</i>	<i>Мешающие факторы</i>	<i>Длительность периода изучения</i>	<i>отдаленных результатов</i>	<i>Меры</i>	<i>Анализ</i>	<i>Результаты</i>	<i>Разъяснения</i>	<i>Уровень доказательств</i>
<i>Источник исследования</i>												