

ГИПЕРОСМОЛЯРНАЯ ТЕРАПИЯ В КОРРЕКЦИИ ВНУТРИЧЕРЕПНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ПАЦИЕНТОВ С ТЯЖЕЛОЙ ЧЕРЕПНО – МОЗГОВОЙ ТРАВМОЙ

Красненкова М.Б., Джумабаев Р.Р.

Ташкентская Медицинская Академия

кафедра Анестезиологии и Реаниматологии.

Узбекистан

Цель: оценить эффективность использования гипертонического 3.5% раствора хлорида натрия (NaCl) в комплексе лечения больных с ЧМТ.

Материал и методы: обследовано 20 пациентов в возрасте от 18 лет до 65 лет с черепно-мозговыми травмами и угнетением уровня сознания от 4 до 11 баллов по шкале комы Глазго.

Результаты: инфузия 3.5% раствора NaCl уже к 30 минуте приводила к снижению ВЧД на 29,3%, а к концу 120 мин ВЧД оставалось ниже исходных данных на 27,7%.

Выводы: в/в введение 3.5% раствора NaCl приводит к высокому росту осмолярности плазмы и снижению ВЧД в расчетных дозировках.

Отек мозга после ЧМТ приводит к разрушительному повреждению структур мозга [7] И характеризуется смешанным цитотоксическим и вазогенным механизмами отека, способствующие общему отеку мозга [11,12]. Лечение отека мозга направлено на извлечение избытка воды из мозговой ткани во внутрисосудистое пространство. Обычно это достигается с помощью гиперосмолярной терапии.

Гиперосмолярная терапия является основной стратегией лечения повышенного внутричерепного давления. Маннит - сахарный спирт (C₆H₁₄O₆), который уменьшает реабсорбцию воды и натрия в почечных канальцах, используется для уменьшения ВЧД или отека головного мозга с 1960-х годов [14]. Маннит был историческим препаратом выбора, однако, гипертонический солевой раствор стал признанным предпочтительным начальным вариантом для лечения повышенного ВЧД на основании последних данных литературы [15,16].

На сегодняшний день широко используются гипертонические растворы натрия хлорида с целью коррекции внутричерепной гипертензии. В настоящий момент используются растворы разной концентрации и дозировки. По данным литературы, эффективность их не уступает, а иногда и превосходит маннитол. В нашей клинике традиционно принято использовать растворы 3.5% натрия

хлорида как отдельно, так и в комбинации с маннитолом и другими коллоидными растворами.

Цель нашего исследования: оценка эффективности использования гипертонического 3,5% раствора хлорида натрия в комплексном лечении больных с ЧМТ.

Материалы и методы исследования: обследовано 20 пациентов, которые находились на стационарном лечении в отделении нейрохирургии и отделение интенсивной терапии (ОИТ) в многопрофильной клинике ТМА в период с 2015 по 2022 гг. включительно. Все пациенты этой группы, с целью снижения ВЧД, получали инфузию только 3,5% раствора NaCl. В этом исследовании мы изучали влияние указанного ГСР на отдельные эпизоды внутричерепной гипертензии, на время и продолжительность снижения пиков ВЧД, а также дозу этого раствора, снижающую ВЧД <20 мм.рт.ст.

Исходные данные о поступлении включали возраст, пол, результаты компьютерной томографии головного мозга, оценку уровня сознания по шкале ШКГ, оценку исходов по шкалам ШИГ и АРАСНЕ II. Фиксировались догоспитальные физиологические параметры, включая уровень угнетения сознания по шкале Комы Глазго после проведения первичных реанимационных мероприятий (при наличии показаний), реактивность зрачков на свет, уровни гемоглобина (Hb), гематокрита (Ht), глюкозы в крови. Ежедневные данные, фиксированные в течение 7 суток после поступления в ОИТ, включали: ежечасные измерения ВЧД, фиксируемые неинвазивным путем с использованием аппарата «Комплексмед 1.2» (Россия), а при возможности, с помощью люмбальной субарахноидальной пункции с монотриемией (у 9 больных), определение натрия в сыворотке крови, пульсоксиметрии и измерения суточного диуреза, осмолярности плазмы.

Важные аспекты оказания помощи при ЧМТ включали нейрохирургические операции, выполненные при необходимости (эвакуация сгустка, декомпрессионная краниотомия), осмотерапию только 3,5% ГСР, ИВЛ.

У всех пациентов данной группы проводился постоянный мониторинг показателей системной (АД, САД, ЧСС) и центральной гемодинамики (УИ, СИ, ОПСС).

В периоды возникновения эпизодов повышения ВЧД более 20 мм.рт.ст. в течение более 5 мин (двух – трех кратные измерения с помощью УЗИ М-эхо пульсации III желудочка головного мозга) проводилось болюсное введение 3,5% ГСР через центральную вену со скоростью 6-8 мл-мин (120-130 кап/мин). Инфузия прекращалась, когда ВЧД снижалось ниже 20 мм.рт.ст. Регистрировали значения ВЧД, ЦПД до и после введения ГСР. Помня о том, что влияние ГСР на снижение ВЧД обычно сохраняется в течение 60-120 минут после его введения,

мы фиксировали ВЧД и ЦПД через 15-30, 60 и 120 мин после инфузии. Общие эпизоды ВЧГ, требующие ГСР на каждого пациента, количество эпизодов ВЧГ в сутки и доза каждой инфузии 3.5% ГСР так же были зарегистрированы.

Результаты оценивали по следующим данным: смертность в ОИТ и стационаре, продолжительность пребывания в ОРИТ. Фиксировались доза 3,5% ГСР и время, необходимое для снижения ВЧД <20 мм.рт.ст.

Статистическую обработку полученных данных осуществляли на персональном компьютере при помощи пакета программ STATISTICA (version 13,1) фирмы StatSoft@ Inc., USA. Перед началом исследования проводили сравнение всех исследуемых показателей между группами и внутри каждой группы. Полученные на этапах исследования данные сравнивали с исходными значениями. Для определения «нормальности» распределения использовали критерий Колмогорова – Смирнова и критерий Шапиро – Уилка. Межгрупповые сравнения осуществляли при помощи критериев Манна-Уитни и Краскела - Уоллиса. Различия считали достоверными при уровне критерия значимости (p) менее 0,05. Данные представлены в формате М (М – средняя арифметическая, p – стандартное отклонение).

Статистической обработкой материала предусматривалось получение комбинационных таблиц, графиков и аналитических показателей: структуры (Р), средних величин (М) и их стандартных ошибок ($\pm m$), критериев Стьюдента (t) и критерий Фишера (F) с вычислением вероятности ошибки (p). Различия средних величин считали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение.

Средний возраст пациентов $40,6 \pm 1,6$ лет. Характер травмы был связан в большинстве случаев с ДТП (10) и падением (8). Уровень угнетения сознания по ШКГ составил в среднем $5,33 \pm 0,21$ (4,0-11,0), что соответствовало церебральной коме. Лишь у 7 больных (35%) уровень сознания был в пределах 10-11 баллов. Суммарная тяжесть состояния по АРАСНЕ II составила в среднем $15,2 \pm 0,62$ баллов, что соответствовало уровню средней тяжести.

При поступлении у больных регистрировалась умеренная артериальная гипотензия со снижением систолического и диастолического давления, что сказывалось на снижении САД. Вышеуказанное, в свою очередь, приводило к снижению тонуса резистивных сосудов. Однако и показатели ОПСС были ниже физиологических значений, что указывало на снижение тонуса сосудов и в системе низкого давления (капилляры, вены) (табл. 1). Снижение ОПСС составило 9,1% от должных значений в этот период ($1511,1 \text{ дин} \times \text{с} \times \text{см}^{-5}$). Показатели ЦВД так же были ниже физиологических значений на 33,8%.

У всех больных при поступлении в ОРИТ зарегистрировано повышение ВЧД, средние значения которого составили $26,7 \pm 1,1$ мм.рт.ст., чем объясняется

отсутствие исходной тахикардии ($76,4 \pm 2,9$ в мин). Средние значения церебрального перфузионного давления (ЦПД) составили $51,8 \pm 2,0$ мм.рт.ст., что подтверждало высказанный выше тезис об ухудшении мозгового кровообращения (табл.2).

Анализируя представленные данные, можно отметить, что все изучаемые показатели практически не выходили за пределы физиологической нормы для взрослых лиц. У 5 больных (25,0%) концентрация натрия в плазме превышала 145 ммоль, составив в среднем $147,5 \pm 2,2$ ммоль/л, тогда как у остальных 15 больных (75,0%) уровень Na^+ плазме был ниже 135 ммоль/л, составив в среднем $117,3 \pm 5,9$ ммоль/л. Относительная гипонатриемия при нормальных значениях глюкозы и мочевины крови и приводила к снижению осмолярности плазмы на 5,5% от физиологической нормы (Таб.1).

Средняя исходная ЧСС, составив $76,4 \pm 2,9$ в минуту (56-89), практически не претерпевала клинически значимых изменений на всех этапах исследования. Отмечалась лишь тенденция к некоторому учащению ЧСС. Максимальные её значения отмечены на 3 этапе (15-30 минут после введения болюса 3,5% ГСР) - на 3,5% выше исходного показателя. АД повышалось почти в равной степени за счет и систолического (9,8%), и диастолического (16,8%). В обоих случаях разница оказалась недостоверной ($p > 0,05$) (табл.1).

Таблица 1

Показатели системной и центральной гемодинамики (n=20)

Показатели	Этапы исследования				
	I	II	III	IV	V
ЧСС, в мин.	$76,4 \pm 2,9$	$78,3 \pm 3,2$	$79,1 \pm 3,3$	$78,2 \pm 3,2$	$77,9 \pm 3,0$
САД, мм.рт.ст	$78,5 \pm 3,2$	$82,1 \pm 3,4$	$87,2 \pm 3,6$	$89,1 \pm 3,7^*$	$88,3 \pm 3,4^*$
ЦВД, см.вод.ст	$5,3 \pm 0,22$	$7,4 \pm 0,31^{***}$	$7,9 \pm 0,33^{***}$	$8,2 \pm 0,35^{***}$	$8,6 \pm 0,36^{***}$
SpO2, %	$93,6 \pm 3,8$	$98,4 \pm 3,9$	$98,7 \pm 4,0$	$98,9 \pm 4,1$	$98,1 \pm 3,8$
УИ, мс/м ²	$34,0 \pm 1,4$	$37,2 \pm 1,5$	$39,1 \pm 1,6^*$	$38,9 \pm 1,8^*$	$37,4 \pm 1,5$
СИ, л/м ²	$2,59 \pm 0,11$	$2,91 \pm 0,12^*$	$3,09 \pm 0,13^*$	$3,04 \pm 0,12^*$	$2,91 \pm 0,11^*$
ОПСС, дин*с*см ⁻⁵	$1373,3 \pm 56,3$	$1253,4 \pm 49,7$	$1254,6 \pm 52,3$	$1303,1 \pm 54,2$	$1350,6 \pm 55,4$

Примечание: *- достоверно по сравнению с показателями I этапа исследования (*- $p < 0,05$; ***- $p < 0,001$)

Исходные значения САД, составив $78,5 \pm 3,2$ (62-84) мм.рт.ст., так же намечали тенденцию к повышению. Максимум оно достигало на 4 этапе исследования (через 60 мин после введения болюса 3,5% ГСР) и превышало исходные данные на 13,5% ($p < 0,05$) (табл.3). У 5 больных этой группы (25%) при поступлении выраженность артериальной гипотензии требовала инотропной

поддержки (прессоры, гормоны) для коррекции. Максимальные значения УИ и СИ зарегистрированы нами уже на 3 этапе исследования, когда они превышали исходные значения на 15 и 19,3% соответственно.

Повышению производительности сердца соответствовало снижение ОПСС, которое прослеживалось на всех этапах исследования болюса 3,5% ГСР, хотя и не было статистически достоверным. Максимальное снижение ОПСС отмечалось уже на 2 этапе (после введения ГСР). Оно, составив $1253,4 \text{ дин} \cdot \text{с} \cdot \text{см}^{-5}$, было на 8.8% ниже исходных данных и на 3,6% ниже должных величин ОПСС в этом периоде ($1300,1 \text{ дин} \cdot \text{с} \cdot \text{см}^{-5}$).

Динамика ВЧД и ЦПД на этапах исследования отражена в таблице 2.

На 20-25 минуте после введения болюса 3,5% ГСР ВЧД снизилось (2 этап) ниже 20 мм.рт.ст. достигнув в среднем 19,7 мм.рт.ст., т.е. снизившись относительно исходных данных на 26,3% ($p < 0,05$). Максимальное снижение ВЧД отмечено на 3 этапе исследования (через 30 минут), где, составив $18,9 \pm 0,73$ мм.рт.ст., оно на 29,3% ($p < 0,05$) было ниже исходных значений. Уже с 60 минуты после введения и 120 минуты оно намечало тенденцию к повышению, оставаясь, однако ниже 20 мм.рт.ст. Снижение ВЧД способствовало повышению ЦПД. Так уже на 2 этапе оно превышало исходные значения на 20,4% ($p < 0,05$). Максимальные значения ЦПД в этой группе мы зарегистрировали на 4 этапе (60 минут после введения болюса), где оно, составив 69,7 мм.рт.ст., на 34,5% было выше, чем на 1 этапе исследования (табл.3.15). На 20-25 минуте после введения болюса 3,5% ГСР М-эхопульсации снизилось (2 этап), достигнув в среднем $32,3 \pm 1,3\%$ т.е. снизившись относительно исходных данных на 48,3% ($p < 0,05$). Максимальное снижение М-эхопульсации отмечено на 3 этапе исследования (через 30 минут), где, составив $29,3 \pm 1,1\%$ мм.рт.ст., оно на 53,1% ($p < 0,05$) было ниже исходных значений.

Таблица 2

Динамика ВЧД, Р и ЦПД (n=20)

Показатели	Этапы исследования				
	I	II	III	IV	V
Р%, М-эхо пульсация	$62,5 \pm 2,4$	$32,3 \pm 1,3^*$	$29,3 \pm 1,1^*$	$31,3 \pm 1,3^*$	$30,8 \pm 1,2^*$
ВЧД, мм.рт.ст	$26,7 \pm 1,1$	$19,7 \pm 0,78^*$	$18,9 \pm 0,73^*$	$19,4 \pm 0,76^*$	$19,3 \pm 0,77^*$
ЦПД, мм.рт.ст	$51,8 \pm 2,0$	$62,4 \pm 2,5^*$	$68,3 \pm 2,7^*$	$69,7 \pm 2,9^*$	$69,0 \pm 2,8^*$

Примечание: *- достоверно по сравнению с показателями I этапа исследования (*- $p < 0,001$)

Нижеследующая таблица отражает динамику электролитов, осмолярность плазмы на этапах исследования после введения болюса 3,5% ГСР (табл.3).

Таблица 3

Динамика электролитов, осмолярности крови и гематокрита (n=20)

Показатели	Этапы исследования				
	I	II	III	IV	V
Натрий плазмы, ммоль/л	132,4±5,3	139,7±5,8	139,0±5,4	141,2±6,1	138,6±5,2
Осмолярность плазмы, мОсм/л	264,8±10,5	279,4±11,3	278,0±11,2	283,6±11,6	278,8±11,5
Гематокрит, %	40,4±1,7	37,8±1,6	35,3±1,5*	34,5±1,4*	36,1±1,5*
Диурез, мл/ч	52,0±3,7	84,1±4,5	87,2±5,0	102,7±6,1	78,9±5,0

Примечание: *- достоверно по сравнению с показателями I этапа исследования (*-p<0,05)

На 20-25 минуте после введения болюса 3,5% ГСР увеличивались значения натрия и осмолярности плазмы (2 этап) на 5,5% в обоих случаях (p>0,05). Максимальное повышение натрия и осмолярности крови отмечалось на 60 минуте (4 этап), превышающие их исходные значения на 6,6% и 7,1% соответственно.

У 9 больных этой группы, у которых имела место исходная гипернатриемия (147,5±2,2 ммоль/л) после введения болюсной дозы 3,5% ГСР имело место повышение уровня Na⁺ плазмы уже на 2 этапе исследования до 159,1±2,4 ммоль/л (на 7,8%), что сопровождалось повышением почасового диуреза у них до 100-105 мл/час, тогда как по группе в целом диурез повышался до 80-82 мл/час.

Нами было зарегистрировано 216 эпизодов внутричерепной гипертензии, которые вынуждали к введению очередного болюса 3,5% ГСР. В среднем на каждого пациента приходилось 6 (5-8) эпизодов ВЧГ.

Средний интервал между базовой (стандартной) терапией и началом инфузии 3,5% ГСР составил 3,9±0,4 часов. Доза 3,5% ГСР корригировалась в каждом эпизоде ВЧГ, начиная с 5 мл/кг/час и заканчивали болюсное введение при уровне ВЧГ <20 мм.рт.ст. Время инфузии ГСР 20-22 (18-35) минут, объем инфузии 213,7±8,9 (90-280) мл). В целом по группе эта доза составила 2,9±0,12 (2,0-3,8) мл/кг.

У 7 пациентов этой группы отмечена довольно рефрактерная ВЧГ, которая не купировалась 3,5% ГСР. Этим больным произведены нейрохирургические вмешательства (декомпрессионная трепанация, эвакуация сгустка).

Если при поступлении уровень сознания по ШКГ составлял $5,42 \pm 0,22$ баллов, то в конце наблюдения он составил $10,91 \pm 0,40$ ($p < 0.05$).

Летальность в этой группе составила 35,0%. Все 7 умерших пациентов этой группы имели более серьёзную первичную травму (падения с высоты, удары по голове) с более низкими баллами по ШКГ (4-5) и более высокие показатели ВЧД.

Обсуждение. Данное исследование с очевидностью свидетельствует, что болюсная инфузия 3,5% ГСР является эффективной в снижении ВЧД и повышении ЦПД у больных с тяжёлой изолированной ЧМТ. Эффективность указанного раствора сохраняется не менее 120 минут после инфузии (в среднем 4-5 часов). Нами замечено, что даже меньшие дозы ГСР (относительно первой болюсной дозы), вводимые повторно, пролонгируют сроки снижения ВЧД до 4-5 часов.

Начало действия 3,5% ГСР регистрируется уже через 18-20 минут. Максимальное снижение ВЧД ниже 20 мм.рт.ст. в процентах к исходным значениям при болюсном 3,5% ГСР практически одинаково в пределах 27%.

Возможные различные неврологические осложнения (судороги, миелолиз и паренхиматозное накопление осмотических агентов). Мы не зафиксировали каких-либо неврологических изменений, связанных с 3,5% ГСР, что позволяет предположить, что этот раствор переносится пациентами хорошо.

Одним из основных опасений, связанных с ГСР, является гипернатриемия, поскольку она коррелирует со смертностью. Интересно отметить, что только тяжёлая гипернатриемия (>160 ммоль/л) независимо связана со смертностью. В нашем исследовании не зарегистрировано ни одного случая тяжёлой гипернатриемии. Наши результаты не выявили изменений в показателях азотистых шлаков при использовании 3,5% ГСР. Поэтому, на наш взгляд, протокол лечения ЧМТ с частыми (не реже 2 раз в день) измерениями электролитов и азотистых шлаков в крови может улучшить исходы, предупреждая тяжёлую гипернатриемию и расстройства почечных функций.

Уровень Na^+ в сыворотке 155 ммоль/л и осмолярность 320 мОсм/л обычно считаются верхним пределом, при котором можно безопасно осуществлять гиперосмолярную терапию. В наших исследованиях ни уровень натрия, ни осмолярность крови не достигали этих цифр, в связи с чем мы не отмечаем побочных эффектов гипернатриемии и гиперосмии.

Выводы:

3,5% гипертонический раствор натрия хлорида безопасное и эффективное средство для купирования ВЧД при травматическом повреждении мозга.

Дозы 3,5% ГСР 210-220 мл или 3 мл/кг тела можно рекомендовать для лечения ВЧГ и отека мозга при изолированной ЧМТ у пациентов с гиповолемией, гипо- или нормальным содержанием натрия в плазме.

Литература

[1] Devin W. McBride, Jenny I. Szu, et al. / Reduction of Cerebral Edema after Traumatic Brain Injury Using an Osmotic Transport Device. // Journal of neurotrauma 2014; 31:1948–1954.

[2] Yu-Feng Wang and Vladimir Parpura. Astroglial Modulation of Hydromineral Balance and Cerebral Edema. *Frontiers in Molecular Neuroscience*. 2018; 00204.

[3] Burda, J. E., Bernstein, A. M., and Sofroniew, M. V. Astrocyte roles in traumatic brain injury. *Exp. Neurol.* 2016; 275, 305–315.

[4] Nicholas A.P., Lane B.F., et al. /Hyperosmolar Therapy for the Treatment of Cerebral Edema. // *US Pharm.* 2018;43(1)HS-8-HS-11

[5] Witherspoon B, Ashby NE. /The use of mannitol and hypertonic saline therapies in patients with elevated intracranial pressure: a review of the evidence. // *Nurs Clin North Am.* 2017;2:249-260.

[6] Alnemari AM, Krafcik BM, et al. /A comparison of pharmacologic therapeutic agents used for the reduction of intracranial pressure after traumatic brain injury. // *World Neurosurg.* 2017;106:509-528.