

# ВАРИАНТЫ СЕДАЦИИ ДЕТЕЙ С ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМОЙ ПОСЛЕ ДЕКОМПРЕССИВНОЙ ТРЕПАНАЦИИ

## OPTIONS OF SEDATION FOR CHILDREN WITH TRAUMATIC BRAIN INJURY AFTER DECOMPRESSIVE TREPANATION

Шмаков А.Н. Shmakov A.N.  
Бударова К.В. Elizaryeva N.L.  
Елизарьева Н.Л. Budarova K.V.  
Кохно В.Н. Kohno V.N.

ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России, Новосибирск, Россия  
Novosibirsk State Medical University,  
Novosibirsk, Russia

Барбитураты традиционно используются для седации у пострадавших с черепно-мозговой травмой. Средства для седации рассматриваются как качественно равноценные, оцениваются только по глубине угнетения сознания.

**Цель** – оценка влияния седативных средств на некоторые аспекты метаболизма и исход лечения детей с тяжелой черепно-мозговой травмой.

**Материалы и методы.** Выделены две группы детей с тяжелой черепно-мозговой травмой, отличающиеся методикой седации: в группе I (110 человек) применяли тиопентал натрия, в группе II (53 пациента) – комбинацию магнесии сульфата и натрия оксибутирата. Группы репрезентативны.

**Результаты.** Показано снижение экстракции кислорода под действием тиопентала и нормализация при использовании магнесии и оксибутирата. Реализация ранней вентилятор-ассоциированной пневмонии: 71 % в группе I и 27 % в группе II ( $\chi^2 = 5,380$ ;  $p = 0,020$ ); разница в госпитальной летальности: в группе I – 28 %, в группе II – 15 % ( $\chi^2 = 2,685$ ;  $p = 0,101$ ).

**Выводы.** 1. Признаки риска летального исхода при тяжелой черепно-мозговой травме у детей: гипернатриемия не менее 156 ммоль/л; гиперлактатемия к третьим суткам лечения; стойкое снижение или повышение индекса экстракции кислорода за пределами интервала [0,25-0,35]. 2. Комбинация магнесии сульфата и натрия оксибутирата при черепно-мозговой травме у детей способствовала нормализации экстракции кислорода. 3. Инфузия магнесии сульфата и натрия оксибутирата в острейшем периоде черепно-мозговой травмы смягчала биотравму легких, снижая встречаемость ранней вентилятор-ассоциированной пневмонии. 4. Госпитальная летальность при седации магнесией сульфатом и натрия оксибутиратом на 46 % ниже, чем у детей, седатированных тиопенталом натрия, что подтверждало небезопасность рутинного применения тиопентала у детей с черепно-мозговой травмой.

**Ключевые слова:** декомпрессивная трепанация; тиопентал; магнесия; натрия оксибутират; экстракция кислорода.

Barbiturates are traditionally often used for sedation of patients with traumatic brain injury. Sedation medications are estimated as qualitatively equal, evaluated only by the depth of oppression of consciousness.

**Objective** – to assess the effect of the drugs for sedation on some aspects of metabolism and the result of treatment of children with severe traumatic brain injury.

**Materials and methods.** Two groups of children with severe head injury were distinguished, differing only in sedation: the group I (110 people) received thiopental sodium, the group II (53 patients) – a combination of magnesia sulfate and sodium oxybate. The groups are representative.

**Results.** We can state a decrease in oxygen utilization under the action of thiopental and normalization of oxygen extraction, when using magnesia and oxybate. The implementation of early ventilator-associated pneumonia: 71 % in group I and 27 % in group II ( $\chi^2 = 5.380$ ;  $p = 0.020$ ); a significant difference in hospital mortality was shown: in group I – 28 %, in group II – 15 % ( $\chi^2 = 2.685$ ;  $p = 0.101$ ).

**Conclusion.** 1. Signs of the risk of death in severe traumatic brain injury among children are: hypernatremia less than 156 mmol/l; hyperlactatemia by the beginning of the third day of treatment; persistent decrease or increase of the index of oxygen extraction outside the interval [0.25-0.35]. 2. The combination of magnesia sulfate and sodium oxybate for traumatic brain injury among children contributed to the normalization of oxygen extraction. 3. Infusion of magnesia sulfate and sodium oxybate in the acute period of traumatic brain injury mitigated the manifestations of lung biotrauma associated with mechanical ventilation, reducing the likelihood of an early ventilator-associated pneumonia. 4. Hospital mortality during sedation with magnesia sulfate and sodium oxybate is 46 % lower than in children sedated with sodium thiopental, which confirmed the unsafe routine use of thiopental for traumatic brain injury among children.

**Key words:** decompressive trepanation; thiopental; magnesia; sodium oxybate; oxygen extraction.

Лечение пострадавших с черепно-мозговой травмой (ЧМТ) эмпирично по своей сути, причем это утверждение, сделанное Девиво

и Доджем в 1975 г., остается актуальным и в XXI веке [1]. Если хирургические аспекты лечения, основанные на точной вспомога-

тельной диагностике на основе нейровизуализации, можно считать хорошо отработанными, то в отношении интенсивной терапии этого

**Для цитирования:** Шмаков А.Н., Бударова К.В., Елизарьева Н.Л., Кохно В.Н. ВАРИАНТЫ СЕДАЦИИ ДЕТЕЙ С ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМОЙ ПОСЛЕ ДЕКОМПРЕССИВНОЙ ТРЕПАНАЦИИ //ПОЛИТРАВМА / POLYTRAUMA. 2021. № 2, С. 34-41.

**Режим доступа:** <http://poly-trauma.ru/index.php/pt/article/view/316>

**DOI:** 10.24412/1819-1495-2021-2-34-41

утверждать нельзя. Так, нет единого мнения в вопросах применения гиперосмолярных медикаментов [2, 4]; по результатам исследования CRASH (2004 г.) признано вредным применение кортикостероидов, ранее считавшееся очевидно полезным [3]; недостаточно разработаны вопросы влияния применяемых методов лечения на метаболизм нейронов и нейроглии, в частности, нет достаточно определенных свидетельств о пользе или вреде холодовой защиты головного мозга [4, 5].

Важным аспектом интенсивной терапии является седация, но этот компонент лечения рассматривается, как правило, прагматически, как способ снизить дискомфорт при искусственной вентиляции легких, то есть обеспечить релаксацию и синхронизацию дыхательных попыток пациента с вентилятором. Таким образом, сформирован чисто количественный подход к седации пострадавших с ЧМТ, предполагающий, что для решения этих задач не важен выбор препарата, если желаемый седативный эффект достигнут.

Традиционно считались препаратами выбора барбитураты, в частности, тиопентал натрия [6], хотя появляется все больше результатов наблюдений и исследований, описывающих вредные эффекты тиопентала [7,8]. В интенсивной терапии детей перечисленные аспекты проблемы лечения пострадавших с ЧМТ имеют особое значение, но, вместе с тем, слабее разработаны, чем при лечении взрослых, хотя бы потому, что сложно выделить репрезентативные группы сравнения при исследовании патологических и саногенетических процессов у людей в процессе неравномерного роста и созревания. Кроме того, возможности регенерации и восстановления функций центральной нервной системы у детей больше, чем у взрослых, но их закономерности во многом не определены [1, 4]. Отмечается повышенная встречаемость при ЧМТ субдуральных гематом у детей по сравнению с взрослыми, но при этом существенно меньшая летальность [1]. В регионах с централизованной специализированной медицинской помо-

щью не является редкостью парадоксальная ситуация: в острейшем периоде ЧМТ дети, особенно нуждающиеся в экстренной операции, наблюдаются, оперируются и лечатся в отделениях анестезиологии и реанимации центральных районных больниц (ЦРБ) и переводятся на этап специализированной помощи на пятые-седьмые сутки послеоперационного периода. Остроты ситуации нивелируют отделения консультативной помощи или реанимационно-консультативные центры региональных головных медицинских организаций, специалисты которых принимают непосредственное участие в дистанционном и очном наблюдении и коррекции интенсивной терапии, а затем эвакуируют больных в региональный центр, выполняют экстренные хирургические вмешательства при выездах в ЦРБ. Обеспечение адекватной анальгоседации детей с ЧМТ в раннем послеоперационном периоде является ключевой задачей интенсивной терапии, особенно в условиях ограниченных возможностей мониторинга критических состояний, что позволило нам считать предпринятое исследование актуальным.

**Цель** — оценка влияния выбора препарата, обеспечивающего достаточную глубину и качество анальгоседации, на некоторые аспекты метаболизма и течение послеоперационного периода у детей с тяжелой черепно-мозговой травмой после экстренной декомпрессивной трепанации.

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В период с 2008 по 2017 год под наблюдением отделения плановой и экстренной консультативной помощи (ОПЭКП) Новосибирской государственной областной клинической больницы находилось 737 детей с черепно-мозговыми травмами различной степени тяжести, поступивших в ЦРБ Новосибирской области, из них умерло 106 (14 %). В представленную совокупность не внесены пострадавшие, госпитализированные с места травмы в специализированные стационары областного центра. В разработку включены дети, пострадавшие в дорожно-транспортных происше-

ствиях, которым потребовалась экстренная декомпрессивная трепанация черепа в первые сутки посттравматического периода по поводу субдуральных гематом и продленная искусственная вентиляция легких (ИВЛ) продолжительностью более 48 часов. В исследование не включены пострадавшие с исходной оценкой по шкале комы Глазго (ШКГ) выше 9 баллов, которым не потребовалась декомпрессивная операция в острейшем периоде, пострадавшие с политравмой, исходная тяжесть состояния у которых определялась гиповолемическим и болевым шоком, умершие в первые сутки лечения. Из исследования исключены пострадавшие, которым не потребовалась продленная искусственная вентиляция легких (ИВЛ) более 48 часов.

Таким образом, в разработку вошли 163 ребенка с тяжелой черепно-мозговой травмой как единственным проявлением травмы или ведущим поражением при политравме, с оценкой по шкале комы Глазго при поступлении 9 баллов и менее в возрасте от 1 года до 15 лет, которым в первые сутки после травмы выполнены декомпрессивные трепанации черепа с удалением субдуральных гематом. Из них умерло 39 человек (госпитальная летальность 24 %). Все пациенты осмотрены нейрохирургом ОПЭКП в интервале от 3 до 8 часов после травмы и были прооперированы в первые сутки с момента поступления в ЦРБ на основании клинических данных и показателей компьютерной томографии (68 пациентов) или, при невозможности компьютерной томографии (КТ), клинических данных и эхоэнцефалографии (95 пациентов); выжившие пациенты находились в отделениях анестезиологии-реанимации ЦРБ от 3 до 6 суток с последующей эвакуацией в Областную клиническую больницу. С момента поступления в стационары весь период времени, требующий интенсивной терапии, пациенты находились под дистанционным наблюдением анестезиолога-реаниматолога ОПЭКП, к каждому пациенту выполнялось минимум 2 выезда анестезиолога-реаниматолога ОПЭКП для участия в операции, координа-

ции действий и мероприятий интенсивной терапии, дополнительного обследования и эвакуации.

Протокол интенсивной терапии характеризовался следующими ключевыми положениями. Респираторная поддержка: не использовали неинвазивную ИВЛ; при отсутствии противопоказаний предпочитали назотрахеальную интубацию; если в течение 72 часов ИВЛ не появлялись предпосылки для начала отлучения от вентилятора, устанавливали трахеостомические канюли; после начала ИВЛ 6 часов поддерживали  $FiO_2$  0,6, затем ориентировались на целевые значения  $SpO_2$  90-94 %; остальные параметры ИВЛ регулировали в зависимости от выраженности и характера поражения легких и нейро-респираторного драйва. Вазопрессорная и инотропная поддержка: все пациенты, имеющие изменения на ЭКГ (метаболические изменения, признаки перегрузки правого желудочка или удлинение интервала «Q-T») получали добутамин от 5 до 15 мкг/кг·мин в течение 36-48 часов (всего 141 человек, 87 % от общей численности). При снижении среднего артериального давления (САД) ниже медианы возрастной нормы добавляли дофамин, а при его неэффективности — эпинефрин с подбором темпа введения для поддержания САД на уровне 100-115 % возрастной нормы. Профилактика тромбообразования: низкомолекулярные препараты гепарина (надропарин) из расчета 2000 ед «анти-Ха»/м<sup>2</sup> в сутки (непрерывная внутривенная инфузия) в течение 3 суток послеоперационного периода [9]. Коррекция гидрионного баланса: инфузия солевых полиионных изоосмолярных растворов с ионами резервной щелочности; при необходимости дополнительной коррекции дефицита глюкозы и (или) электролитов коррекцию проводили через отдельный перфузионный насос; поддерживали суточный баланс в первые сутки слабо положительный, со вторых суток «нулевой», с третьих суток лечения — отрицательный, кумулятивный баланс за 72 часа лечения 0-5 % прибавки массы тела с медианой 1,5 %. Базисной потребностью в воде считали 1500 мл/м<sup>2</sup> в сутки.

Нутритивная поддержка: начало трофического зондового питания стандартными смесями через 6 часов послеоперационного периода с достижением расчетного физиологического объема и энергообеспечения к 4-7-м суткам лечения. Парентеральное питание со вторых суток послеоперационного периода на время, необходимое для доведения объема и нутритивной ценности энтерального питания до 70 % нормы. Церебропротекция по схеме Котрелла Дж. [8]: с момента госпитализации инфузия лидокаина с начальной скоростью 1,5 мг/кг·ч с постепенной отменой в течение 2 суток [10], инфузия магнезии сульфата, натрия оксидутирата или тиопентала натрия; у всех пациентов во время операции применена тотальная внутривенная анестезия (тиопентал + фентанил или натрия оксидутират + фентанил), а после операции инфузия фентанила 2-4 мкг/кг·ч в течение двух суток послеоперационного периода. У всех в интра- и послеоперационном периоде проведена терапия маннитолом по схеме [2]: разовая доза 0,25 г/кг, время введения дозы 10 минут, первое введение в операционной за 10-15 минут до разреза кожи. Затем в первые сутки каждые 4 часа, на вторые — каждые 6 часов, на третьи — каждые 8, на четвертые — каждые 12 часов. Глубокую седацию с поддержанием оценки по шкале «Висконсин» 1-2 балла поддерживали у части пациентов инфузией тиопентала натрия по схеме: насыщение в темпе 1 мг/кг·мин не более 8 минут, поддержка 2,5-5 мг/кг·ч с постепенной отменой; у другой части пациентов использовали инфузию магнезии сульфата [7] под контролем АД и частоты сердечных сокращений. С магнезией комбинировали натрия оксидутират.

Стратификация. Все участники распределены в две группы, отличающиеся по способу седации. В группу I вошло 110 человек (умерло 31), седация у которых обеспечивалась инфузией тиопентала натрия. В группу II включено 53 ребенка (умерло 8), которым для седации использовано сочетание инфузии магнезии сульфата и натрия оксидутирата по методике: магне-

зии сульфат с момента поступления с нарастанием темпа с 15 до 30 мг/кг·ч к исходу второго-третьего часа лечения, постепенное снижение темпа с 3-4-х суток, отмена на 6-10-е сутки; оксидутират натрия: насыщающий болюс 150 мг/кг со скоростью 30 мг/кг·мин за 20 минут до начала операции, поддерживающая инфузия в темпе 50 мг/кг·ч, снижение темпа до 25 мг/кг·ч по мере повышения скорости инфузии магнезии, отмена через 3-5 суток.

В каждой группе выделены подгруппы, выписанных живыми (А) и умерших (В). Таким образом, окончательно сформированы четыре подгруппы: IA — 79 участников; IB — 31 участник; IIA — 45 участников; IIB — 8 участников. Гендерное распределение в группах не отличалось: в группе I мальчиков 68 (62 %), в группе II — 34 (64 %). Распределение по возрасту: в группе I вариационный размах [1-14 лет], медиана 7 лет; в группе II, соответственно, [1-15 лет], медиана 6 лет. Анализировали: концентрацию натрия и лактата в плазме венозной крови; индекс экстракции кислорода по формуле:  $I_{extr} = (SaO_2 - SvO_2) / SaO_2$ , где  $I_{extr}$  — индекс экстракции кислорода,  $SaO_2$  — сатурация гемоглобина в артериальной крови,  $SvO_2$  — сатурация гемоглобина в крови из верхней полой вены. Условно нормальным интервалом для « $I_{extr}$ » считали [0,25-0,35]. Следует подчеркнуть, что в исследовании забор артериальной крови не использовали, датчик пульсоксиметра накладывали на палец, согретый до 40°C по методике, рекомендуемой Северингхаузом и Келлегером [11], доказавшими, что при  $SaO_2 > 70$  % значения  $SpO_2$  ниже  $SaO_2$  на 1-3 %, а при согревании места наложения датчика до 39-41°C различий нет.

Результаты регистрировали на этапах: 1 — в течение 1 часа после окончания операции; 2 — через 24 часа после окончания операции; 3 — через 48 часов. Для анализа сатурации гемоглобина венозной крови и количественного определения концентрации лактата использовали экспресс-анализаторы «i-STAT». Данные представлены в виде: медианы (Me), минимума, нижнего квартиля, верхнего квартиля,

максимума [min; Q25; Q75; max]. На этих же этапах регистрировали количество пациентов с отклонениями от нормальной температуры в пищеводе (выше 38°C). Сравнивали частоту присоединения «вентилятор-ассоциированной пневмонии» к третьим суткам лечения.

Для математической обработки использовали непараметрические критерии Манна–Уитни для парных межгрупповых сравнений; Крускала–Уоллиса с уточнением по критерию Данна для множественных сравнений; « $\chi^2$ » с поправкой Йейтса на непрерывность или двусторонний точный критерий Фишера для сравнений дискретных величин; отношение шансов (Odds Ratio, OR). Нулевая гипотеза отвергалась при вероятности ошибки первого рода меньше 0,05. Поскольку использовали только непараметрические критерии, проверка на нормальность распределения не требовалась.

Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2013 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации» (Приказ

Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 266). Данное исследование является анализом консультативной деятельности авторов, выбор методики седации осуществляли врачи в ЦРБ, обсервационный характер исследования не предполагал оценки его этическим комитетом.

### РЕЗУЛЬТАТЫ

В таблице 1 представлены полученные значения натриемии, лактаемии, индекса экстракции кислорода.

Как видно, в группе I у пациентов с благоприятным исходом (IA) все исследуемые показатели на этапах 2 и 3 значимо снижались по отношению к исходному этапу, в подгруппе IB (пациенты с летальным исходом) гипернатриемия и лактаемия были существенно выше, а индекс экстракции кислорода существенно ниже исходных только на этапе 3. В группе II у выживших (подгруппа IIA) концентрация натрия и коэффициент экстракции кислорода на этапах существенной динамики не обнаружили, а уровень лактата значимо снизился к этапу 3. В подгруппе IIB концентрации натрия и лактата на этапе 1 были достаточно высокими, в динамике не снизились. На этапе 2 снизился исходно высокий

$I_{extr}$ , но к этапу 3 вновь повысился до исходной величины. При дополнительных межгрупповых сравнениях, выполненных для уточнения результатов множественного сравнения, величины натриемии в группах I и II не отличались на всех этапах как у выживших, так и у умерших участников; уровень лактата в подгруппе IIA на этапе 3 был статистически значимо ниже, чем в подгруппе IA ( $p = 0,020$ ; критерий Манна–Уитни), в подгруппах умерших различия незначимы. Величины  $I_{extr}$  в подгруппах «A» незначительно отличались на этапе 1, но на этапах 2 и 3 были значимо выше в подгруппе IIA (на этапе 2  $p = 0,000$ , на этапе 3  $p = 0,001$ ; критерий Манна–Уитни). При этом медиана показателя  $I_{extr}$  у пациентов подгруппы IA на этапе 2 снизилась ниже условной нормы, а в подгруппе IIA этот показатель практически не колебался на всех этапах.  $I_{extr}$  в подгруппе IIB на всех этапах был значимо выше, чем в подгруппе IB ( $p = 0,01$ ; критерий Манна–Уитни). Встречаемость центральной гипертермии, (температура в пищеводе  $> 38^\circ\text{C}$ ) приведена в таблице 2.

В отличие от участников из группы IA, у выживших пациентов группы IIA отмечено динамическое

Таблица 1  
Концентрации натрия, лактата в венозной крови и индекс экстракции кислорода на этапах исследования: Me [min; Q25; Q75; max]  
Table 1  
Level of sodium and lactate in venous blood, and index of oxygen extraction at stages of study: Me [min; Q25; Q75; max]

Группы Groups	Этапы Stages	Натрий, ммоль/л Sodium, mmol/l	Лактат, ммоль/л Lactate, mmol/l	$I_{extr} = (\text{SaO}_2 - \text{SvO}_2) / \text{SaO}_2$
IA N = 79	1	150 [130; 145; 157; 178]	1.5 [0.8; 1.4; 2.0; 3.5]	0.35 [0.15; 0.32; 0.38; 0.50]
	2	144 [130; 142; 146; 160]*	1.4 [0.8; 1.2; 1.7; 2.0]*	0.20 [0.14; 0.17; 0.29; 0.48]*
	3	142 [132; 138; 146; 165]*	1.3 [0.8; 1.2; 1.4; 2.1]*	0.26 [0.13; 0.22; 0.30; 0.45]*
IB N = 31	1	156 [140; 154; 159; 177]	1.8 [1.1; 1.6; 2.2; 3.1]	0.20 [0.15; 0.17; 0.27; 0.33]#
	2	159 [145; 157; 166; 178]	2.0 [1.5; 1.7; 2.6; 4.8]#	0.20 [0.15; 0.22; 0.35; 0.45]
	3	160 [119; 158; 172; 178]* #	3.2 [1.7; 2.5; 3.8; 9.8]* #	0.19 [0.15; 0.18; 0.43; 0.50]*
IIA N = 45	1	148 [129; 145; 150; 165]	1.6 [0.7; 1.3; 1.8; 2.6]	0.33 [0.23; 0.30; 0.35; 0.40]
	2	142 [131; 140; 146; 158]	1.4 [0.9; 1.3; 1.6; 2.3]	0.33 [0.21; 0.30; 0.36; 0.45]#
	3	141 [130; 140; 145; 157]	1.2 [0.7; 1.1; 1.4; 1.8]*	0.35 [0.27; 0.33; 0.35; 0.43]#
IIB N = 8	1	159 [146; 152; 163; 172]	1.9 [1.5; 1.8; 2.6; 4.1]	0.46 [0.40; 0.44; 0.47; 0.50]#
	2	162 [156; 159; 165; 177]#	2.0 [1.7; 1.9; 2.6; 2.9]#	0.35 [0.30; 0.31; 0.36; 0.36]*
	3	165 [160; 163; 169; 174]#	2.6 [1.9; 2.3; 3.9; 6.3]#	0.47 [0.45; 0.46; 0.48; 0.50]#

Примечание: \* – статистически значимое отличие от показателя на этапе 1; # – статистически значимое отличие от показателя в подгруппе «A» на данном этапе (критерий Крускала–Уоллиса, критерий множественного сравнения Данна;  $p < 0,05$ ).

Note: \* – statistically significant difference from the value at stage 1; # – statistically significant difference from the value in subgroup A at that stage (Kruskall-Wallis test, Dunn multiple comparison test;  $p < 0.05$ ).

Таблица 2  
Встречаемость гипертермии в выделенных группах на этапах исследования  
Table 2  
Incidence of hyperthermia in separate groups at stage of study

Этапы Stages	Подгруппы выживших Subgroups of survivors		p*	Подгруппы умерших Subgroups of deceased		p*
	IA (N = 79)	IIA (N = 45)		IB (N = 31)	IIB (N = 8)	
1.	27	21	0.238	20	5	0.759
2.	39	17	0.289	28	5	0.163
3.	33	10	0.045	29	5	0.08

Примечание: \* – критерий « $\chi^2$ » с поправкой Йейтса.

Note: \* –  $\chi^2$  test with Yates correction.

снижение встречаемости гипертермии, к этапу 3 гипертермия в этой группе встречалась статистически значимо реже, чем в группе IA. В подгруппах умерших статистически значимых отличий по этому показателю не зафиксировали, не отмечено и динамики гипертермии в подгруппах «В». Условно нормальными значениями индекса экстракции кислорода ( $I_{extr}$ ) считали интервал [0,25-0,35]. Встречаемость низкой экстракции кислорода ( $I_{extr} < 0,25$ ) отражена в таблице 3.

В таблице 4 приведены аналогичные данные о встречаемости избыточной экстракции кислорода ( $I_{extr} > 0,35$ ).

К третьим суткам лечения признаки поражения легких, расцениваемые как ранняя вентилятор-ассоциированная пневмония, а именно 6 баллов и более по шкале клинической оценки инфекций легких (Clinical Pulmonary Infection Score, CPIS), констатированы у 78 пациентов (71 %) из группы I и у 27 (51 %) из группы

II. Различие значимое ( $\chi^2 = 5,380$ ;  $p = 0,020$ ).

### ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Поскольку гипернатриемия как признанный фактор риска смерти при острой церебральной патологии в обеих подгруппах выживших пациентов была умеренно выражена и обнаруживала тенденцию к быстрой нормализации без межгрупповой разницы, можно считать, что способ седации не влиял

Таблица 3  
Встречаемость низкого индекса экстракции кислорода в выделенных группах на этапах исследования  
Table 3  
Incidence of low index of oxygen extraction in separate groups at stage of study

Этапы Stages	Подгруппы выживших Subgroups of survivors		p*	Подгруппы умерших Subgroups of deceased		p*
	IA (N = 79)	IIA (N = 45)		IB (N = 31)	IIB (N = 8)	
1.	25	1	0	31	0	0
2.	53	2	0	27	0	0
3.	20	0	0	21	0	0.004

Примечание: \* – двусторонний точный критерий Фишера.

Note: \* – Fisher's two-tail exact test.

Таблица 4  
Встречаемость избыточного индекса экстракции кислорода в выделенных группах на этапах исследования  
Table 4  
Incidence of excessive index of oxygen extraction in separate groups at stage of study

Этапы Stages	Подгруппы выживших Subgroups of survivors		p ( $\chi^2$ )	Подгруппы умерших Subgroups of deceased		p*
	IA (N = 79)	IIA (N = 45)		IB (N = 31)	IIB (N = 8)	
1.	33	16	0.472	0	8	0
2.	3	14	0	5	1	1
3.	3	14	0	13	8	0.001

Примечание: \* – двусторонний точный критерий Фишера.

Note: \* – Fisher's two-tail exact test.

прямо на этот показатель. Однако гипернатриемия имела прогностическую значимость, начиная с этапа 1: OR = 5,5; 95CI [1,8-9,1];  $p = 0,020$ ; на этапе 2 OR = 66,9, а на этапе 3 – 83,0!

Лактат в обеих группах обнаруживал ту же тенденцию: в подгруппах «А» снижался от этапа к этапу, но в подгруппе ПА к этапу 3 снизился статистически значимо ниже по сравнению с подгруппой IA; в подгруппах умерших этот показатель на этапах повышался и не обнаруживал межгрупповой разницы. Возможно, оксibuтират, активируя пентозофосфатное окисление, способствовал утилизации лактата [12-15].

Наиболее показательно выглядели межгрупповые различия в динамике индекса экстракции кислорода. В подгруппе IA  $I_{extr}$  снизился на этапе 2 и медленно поднимался до медианы 0,26 к этапу 3. В подгруппе IB этот показатель был еще ниже и не обнаружил динамики на этапах. Эффект снижения уровня церебрального метаболизма и утилизации кислорода под действием тиопентала известен и типичен для большинства барбитуратов [4, 5, 6, 8]. Учитывая, что для определения  $SvO_2$  кровь забирается из верхней полой вены, можно предположить, что окислительный метаболизм головного мозга вносил существенный вклад в величину  $I_{extr}$ . В подгруппе ПА коэффициент экстракции кислорода был снижен незначительно по отношению к интервалу значений, которые мы считали нормальными (от 0,25 до 0,35), и на 2-м и 3-м этапах был значимо выше, чем в подгруппе IA. В подгруппе IB этот показатель свидетельствовал о избыточной экстракции кислорода, кратковременное снижение  $I_{extr}$  отмечено только на этапе 2. Поскольку вольт-зависимые магниевые каналы регулируют вход  $Ca^{2+}$  в митохондрии, демпфируя избыточную скорость окисления субстратов и препятствуя избыточности перекисных окислительных процессов, полученный результат подтверждает, что постоянно повышенное количество ионов магния в плазме способствует поддержанию и восстановлению

функций вольт-зависимых магниевых каналов цитомембран, а тем самым – поддержанию нормального темпа окислительного фосфорилирования глюкозы [12, 13, 14]. Эффекты магнeзии потенцируются оксibuтиратом натрия (ГОМК), поскольку этот препарат активирует пентозомонофосфатный шунт (прямое окисление глюкозы). В результате стимулируется выработка Рибозо-5-фосфата, ключевой молекулы для синтеза нуклеотидов, а значит, регенераторных процессов; протоны легче вступают в реакции «дыхательной цепи», снижая потребность в кислороде для выработки АТФ [12]. ГОМК участвует в активном транспорте  $K^+$  в цитоплазму, повышая скорость процессов белкового синтеза, снижая белковый катаболизм и активируя синтез НАДФ Н. НАДФ Н участвует в синтезе жирных кислот и холестерина; связывает аммиак с  $\alpha$ -кетоглутаратом; восстанавливает глутатион; реактивирует фолиевую кислоту и фитоменадион [12, 15]. Таким образом, сочетание магнeзии и натрия оксibuтирата в нашей работе не только обеспечивало требуемый уровень седации, но препятствовало избыточному катаболизму без угнетения утилизации кислорода и снижения скорости окислительного фосфорилирования глюкозы, что совпадает с выводами ведущих исследователей Гайтона, Аллена, Венсана [12, 13, 14] и продемонстрировано в таблицах 3 и 4.

На этапе 1 значимость гипертермии в генеральной совокупности как фактора риска смерти по отношению шансов: OR = 3,1; 95% доверительный интервал (95 CI) [1,2-3,5];  $p = 0,118$ . Значимость дефицита экстракции кислорода как фактора риска смерти по отношению шансов на этапе 1: OR = 9,3; 95 CI [1,75-10,5];  $p = 0,004$ . Значимость избытка экстракции кислорода как фактора риска смерти: на этапе 1 OR = 0,33; 95 CI [0,15-1,8];  $p = 0,435$ . На этапе 2 OR = 0,98; 95 CI [0,56-1,8];  $p = 0,875$ . Только на этапе 3 признак приобрел прогностическое значение: OR = 5,8; 95 CI [1,55-7,9];  $p = 0,005$ . Таким образом, избыточная экстракция кислорода в раннем послеопераци-

онном периоде статистически недостоверно снижала риск смерти, но приобретала важное значение фактора риска смерти, если сохранялась к началу третьих суток послеоперационного периода. Следует подчеркнуть, что снижение утилизации кислорода являлось ранним признаком риска летального исхода, тогда как кратковременное повышение экстракции кислорода можно было рассматривать в качестве компенсаторной реакции, если удавалось снизить  $I_{extr}$  до нормы к исходу первых суток лечения. При этом использование магнeзии сульфата и натрия оксibuтирата выглядело предпочтительно по сравнению с инфузией тиопентала натрия. Не исключено, что поддержание нормального кислородного статуса организма явилось сдерживающим фактором для развития вентилятор-ассоциированной пневмонии.

Самым важным доказательством эффективности в медицине критических состояний, несомненно, является клинический исход. В группе I умер 31 из 110 человек (28%), в группе II – 8 из 53 (15%). Различия не достигло уровня статистической значимости:  $\chi^2 = 2,685$ ;  $p = 0,101$ .

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам представленного исследования можно сделать выводы:

1. Признаками риска летального исхода при тяжелой черепно-мозговой травме у детей являются: гипернатриемия не менее 156 ммоль/л; отсутствие нормализации уровня лактата плазмы к началу третьих суток лечения; стойкое снижение или повышение индекса экстракции кислорода за пределами интервала [0,25-0,35].
2. Сочетанное применение магнeзии сульфата и натрия оксibuтирата при черепно-мозговой травме у детей в наших наблюдениях обеспечивало требуемый уровень седации и способствовало нормализации кислородного статуса; судя по индексу экстракции кислорода, величина которого к третьим суткам лечения была по медиане на 35%

выше, чем у детей, получавших тиопентал, различие статистически значимо.

3. Инфузия магнeзии сульфата и натрия оксидутирата в острейшем периоде черепно-мозговой травмы смягчала проявления биотравмы легких, ассоциированной с искусственной вентиляцией легких, снижая встречаемость ранней вентилятор-ассоциированной пневмонии, докумен-

тированной по шкале CPIS, на 28 % в сравнении с группой, получавшей тиопентал.

4. В нашем исследовании госпитальная летальность при седации магнeзии сульфатом и натрия оксидутиратом была на 46 % ниже, чем у детей, седатированных тиопенталом натрия, что не укладывалось в интервал статистической доказательности, но подтверждало современный взгляд на не-

безопасность рутинного применения тиопентала у детей с черепно-мозговой травмой.

#### **Информация о финансировании и конфликте интересов**

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

#### **ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:**

1. Adelson PD, Bratton SL, Carney NA, Chesnut RM, Coudray HEM, Goldstein B, et al. Guidelines for the acute medical management of severe traumatic brain injury in infants, children, and adolescents. *Pediatr Crit Care Med.* 2003; 4(3): 40-44.
2. Schierhout G, Roberts I. Mannitol for acute traumatic brain injury. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2000; (2): CD001049. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001049>
3. Roberts I, Yates D, Sandercock P, Farrell B, Wasserberg J, Lomas G, et al. Effect of intravenous corticosteroids on death within 14 days in 10008 adults with clinically significant head injury (MRC CRASH trial): randomized placebo controlled trial. *Lancet.* 2004; 364: 1321-1328. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(04\)17188-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(04)17188-2)
4. Semenova ZhB, Mel'nikov AV, Savvina IA, Lekmanov AU, Khachatryan VA, Gorelyshev SK. Recommendations for the treatment of children with traumatic brain injury. *Russian Herald of Pediatric Surgery, Anesthesiology and Critical Care Medicine.* 2016; 6(2): 112-131. Russian (Семенова Ж.Б., Мельников А.В., Саввина И.А., Лекманов А.У., Хачатрян В.А., Горелышев С.К. Рекомендации по лечению детей с черепно-мозговой травмой //Российский Вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. 2016, Т. 6, № 2. С. 112-131.)
5. Urgent medical care for trauma. Pod red. E Mura, K. Mettoks, D.Felichiano. Moscow: Praktika, 2010. P. 191-193. Russian (Экстренная медицинская помощь при травме /под ред. Э. Мура, К. Мэттокс, Д. Феличиано. Москва: Практика, 2010: 191-193.)
6. Eisenberg HM, Frankowsk RF, Contant CF, Marshall LF, Walker MD. High-dose barbiturate control of elevated intracranial pressure in patients with severe head injury. *J Neurosurg.* 1988; 69: 15-23. <https://doi.org/10.3171/jns.1988.69.1.0015>
7. Na HS, Lee JH, Hwang JY, Ryu JH, Han SH., Jeon YT, et al. Effects of magnesium sulphate on intraoperative neuromuscular blocking agent requirements and postoperative analgesia in children with cerebral palsy. *British J. of Anaesthesia.* 2010; 104 (3): 344-350. <https://doi.org/10.1093/bja/aep379>
8. Anesthesia and Neurosurgery. Ed. by JW Cottrell, DS Smith. St. Louis, 1994. 345p.
9. Chuprova AV, Loskutova SA, Shmakov AN. Controlled anticoagulant therapy in pediatrics. *Pediatrics.* 2004; 2: 52-57. Russian (Чупрова А.В., Лоскутова С.А., Шмаков А.Н. Контролируемая антикоагулянтная терапия в педиатрии //Педиатрия. 2004. № 2. С. 52-57.)
10. Buck ML. Use of lidocaine for analgesia in children and adolescents. *Pediatric Pharmacotherapy.* 2015; 19(12): 113-121.
11. Severinghaus JW, Kelleher JF. Recent developments in pulse oximetry. *Anesthesiology.* 1992; 76: 1018-1038.
12. Gayton AK, Holl JE. Medical physiology. Translated from English and edited by Kobrin VI. Moscow. Logosfera, 2008. Russian (Гайтон А.К.,

Холл Дж.Э. Медицинская физиология: пер. с англ. / под ред. В.И. Кобрин. Москва: Логосфера, 2008.)

13. Allen M. Lactate and acid base as a hemodynamic monitor and markers of cellular perfusion. *Pediatr Crit Care Med.* 2011; 12(4): 43-49. <https://doi.org/10.1097/pcc.0b013e3182211aed>
14. Vincent JL, Quintairo E Silva A, Couto L Jr, Taccone FS. The value of blood lactate kinetics in critically ill patients: a systematic review. *Crit Care.* 2016; 20(1): 257. doi: 10.1186/s13054-016-1403-5.
15. Labori A. Regulation of exchange processes: theoretical, experimental- pharmacological and therapeutic aspects: translated from French. Moscow: Medicine, 1970. 384 p. Russian (Лабори А. Регуляция обменных процессов: теоретические экспериментально-фармакологические и терапевтические аспекты: пер с франц. Москва: Медицина, 1970. 384 с.)

#### Сведения об авторах:

**Шмаков А.Н.**, д.м.н., профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии лечебного факультета, ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России, г. Новосибирск, Россия.

**Бударова К.В.**, к.м.н., ассистент кафедры анестезиологии и реаниматологии лечебного факультета, ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России, г. Новосибирск, Россия.

**Елизарьева Н.Л.**, д.м.н., профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии лечебного факультета, ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России, г. Новосибирск, Россия.

**Кохно В.Н.**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии лечебного факультета, ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России, г. Новосибирск, Россия.

#### Адрес для корреспонденции:

Шмаков А.Н., ул. Титова 10/1, кв.8, г. Новосибирск, Россия, 630087  
E-mail: shmakov1948@inbox.ru  
Тел: +7 (913) 733-64-78

**Статья поступила в редакцию:** 23.03.2021

**Рецензирование пройдено:** 07.05.2021

**Подписано в печать:** 21.05.2021

#### Information about authors:

**Shmakov A.N.**, MD, PhD, professor at department of anesthesiology and critical care medicine of medical faculty, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia.

**Budarova K.V.**, candidate of medical sciences, assistant at department of anesthesiology and critical care medicine of medical faculty, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia.

**Elizaryeva N.L.**, MD, PhD, professor at department of anesthesiology and critical care medicine of medical faculty, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia.

**Kokhno V.N.**, MD, PhD, professor, chief of department of anesthesiology and critical care medicine of medical faculty, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia.

#### Address for correspondence:

Shmakov A.N., Titova St., 10/1, app. 8, Novosibirsk, Russia, 630087  
E-mail: shmakov1948@inbox.ru  
Tel: +7 (913) 733-64-78

**Received:** 23.03.2021

**Review completed:** 07.05.2021

**Passed for printing:** 21.05.2021

