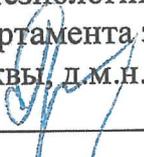


**ПРАВИТЕЛЬСТВО МОСКВЫ
ДЕПАРТАМЕНТ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ГОРОДА МОСКВЫ**

СОГЛАСОВАНО

Главный внештатный специалист по
анестезиологии-реаниматологии
Департамента здравоохранения города
Москвы, д.м.н.

 Д.Н. Проценко

«15» МАЯ 2025 г.

РЕКОМЕНДОВАНО

Экспертным советом по науке
Департамента здравоохранения
города Москвы № 9



«15» МАЯ 2025 г.

**ИНГАЛЯЦИОННАЯ СЕДАЦИЯ СЕВОФЛУРАНОМ
ПРИ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЕ**
Методические рекомендации № 25

Москва 2025

УДК: 616. 31: 615. 214. 24

ББК: 53.7

И59

Организация-разработчик: Городское бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н. В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы».

Составители:

Петриков Сергей Сергеевич - член-корреспондент РАН, д.м.н., директор ГБУЗ «НИИ СП им. Н. В. Склифосовского ДЗМ»

Сафиуллин Данила Раильевич – врач – анестезиолог-реаниматолог ФГАУ «НМИЦ Нейрохирургии им. ак. Н. Н. Бурденко» Минздрава России

Шабанов Аслан Курбанович – д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения общей реанимации, заместитель главного врача по анестезиологии и реаниматологии ГБУЗ «НИИ СП им. Н. В. Склифосовского ДЗМ», ведущий научный сотрудник лаборатории клинической патофизиологии при критических состояниях НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского ФНКЦ РР

Гребенчиков Олег Александрович – д.м.н., главный научный сотрудник лаборатории органопротекции при критических состояниях ФНКЦ РР

Евсеев Анатолий Константинович – д.х.н., ведущий научный сотрудник отделения общей реанимации ГБУЗ «НИИ СП им. Н. В. Склифосовского ДЗМ»

Горончаровская Ирина Викторовна – к.х.н., старший научный сотрудник отделения общей реанимации ГБУЗ «НИИ СП им. Н. В. Склифосовского ДЗМ»

Кузовлев Артём Николаевич – д.м.н., доцент, заместитель директора – руководитель НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского ФНКЦ РР

Черпаков Ростислав Александрович – к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории органопротекции при критических состояниях НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского ФНКЦ РР; старший научный сотрудник отделения общей реанимации ГБУЗ «НИИ СП им. Н. В. Склифосовского ДЗМ»

Рецензенты:

Тюрин И. Н. – Главный врач ГБУЗ ИКБ № 1 ДЗМ, заслуженный врач РФ, д.м.н.

Сурыхин В. С. – Руководитель службы реанимации и интенсивной терапии ГБУЗ «ГКБ имени В. М. Буянова» ДЗМ, заведующий отделениями нейрохирургической реанимации и неврологической реанимации, к.м.н.

Ингаляционная седация Севофлураном при черепно-мозговой травме: методические рекомендации / составители: С. С. Петриков, Д. Р. Сафиуллин, А. К. Шабанов, О. А. Гребенчиков, А. К. Евсеев, И. В. Горончаровская, А. Н. Кузовлев, Р. А. Черпаков. – Москва: ГБУЗ «НИИ СП им. Н. В. Склифосовского ДЗМ», 2025. – 52 с.

Выполнена в рамках НИР 1.4.23.25 «Ингаляционная органопroteкция в анестезиологии и интенсивной терапии»

Предназначение: методические рекомендации содержат сведения о технике проведения и эффектах седации **ксеноном** у пациентов с черепно-мозговой травмой в условиях искусственной вентиляции легких и непрерывного мониторинга внутричерепного давления. Для реаниматологов отделений реанимации и интенсивной терапии любого профиля, ординаторов и студентов медицинских вузов.

Данный документ является собственностью Департамента здравоохранения города Москвы и не подлежит тиражированию и распространению без соответствующего разрешения. Авторы несут ответственность за представленные в методических рекомендациях данные.

ISBN:

© Департамент здравоохранения города Москвы, 2025
© ГБУЗ «НИИ СП им. Н. В. Склифосовского ДЗМ», 2025
© Коллектив авторов, 2025

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	7
1. Черепно-мозговая травма – Общие сведения.....	7
1.1. Черепно-мозговая травма – Общая информация.....	8
1.2. Клиническое течение.....	10
1.3. Методы диагностики и оценки тяжести состояния.....	12
1.4. Методы лечения черепно-мозговой травмы.....	17
1.5. Показания к седации.....	22
1.5.1. Синдром длительной инфузии пропофола.....	24
1.5.2. Ингаляционная седация.....	25
1.5.3. Применение севофлурана в рамках нейропротекции.....	27
1.6. Заключение литературного обзора.....	29
2. Результаты сравнительного изучения ингаляционной седации севофлураном и пропофолом.....	29
2.1. Общая характеристика клинических наблюдений.....	30
2.2. Методика интенсивного лечения.....	32
2.2.1. Методика проведения седации.....	33
2.2.2. Параметры мониторинга.....	35
2.3. Сравнительный анализ влияния вида седации на тяжесть течения основного заболевания и вторичные осложнения.....	37
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	41
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	43
Приложения.....	44
Список использованных источников.....	47

НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ

В настоящем документе использованы ссылки на следующие нормативные документы (стандарты):

Клинические рекомендации – Очаговая травма головного мозга – 2022-2023-2024 (13.05.2022)

Крылов В. В. Хирургия тяжелой черепно-мозговой травмы / Под общ. ред. В. В. Крылова, А. Э. Талыпова, О. В. Левченко. – М., 2019. – 647 с.

Методические рекомендации – Седация пациентов в отделениях анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии – 2023.

ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ

ВВ ТЛТ	Внутривенная тромболитическая терапия
ИБС	Ишемическая болезнь сердца
ИВЛ	Искусственная вентиляция легких
КЛС	Коагуляционно-литическая система
МРТ	Магнитно-резонансная томография
МСКТ	Мультиспиральная компьютерная томография
ОНМК	Острая недостаточность мозгового кровообращения
ТИА	Транзиторная ишемическая атака
ТЭ	Тромбоэкстракция
ЦВБ	Цереброваскулярные болезни
ЦНС	Центральная нервная система
ЭКГ	Электрокардиография
ЭЭГ	Электроэнцефалография
ДАП	Диффузное аксональное повреждение

Ингаляционная седация севофлураном при черепно-мозговой травме

ВВЕДЕНИЕ

1. Черепно-мозговая травма – Общие сведения

Черепно-мозговая травма (ЧМТ) – повреждения черепа, головного мозга, мозговых оболочек, сосудов и черепно-мозговых нервов, сопровождающиеся клинической симптоматикой и, в большинстве случаев, морфологическими изменениями [1]. Классификации ЧМТ во многом определяются такими аспектами, как:

- Механизм получения травмы
- Вид и характер травматического воздействия
- Тип и форма повреждения
- Тяжесть полученных повреждений
- Фаза клинического течения
- Исход травмы [2] (рисунок 1)

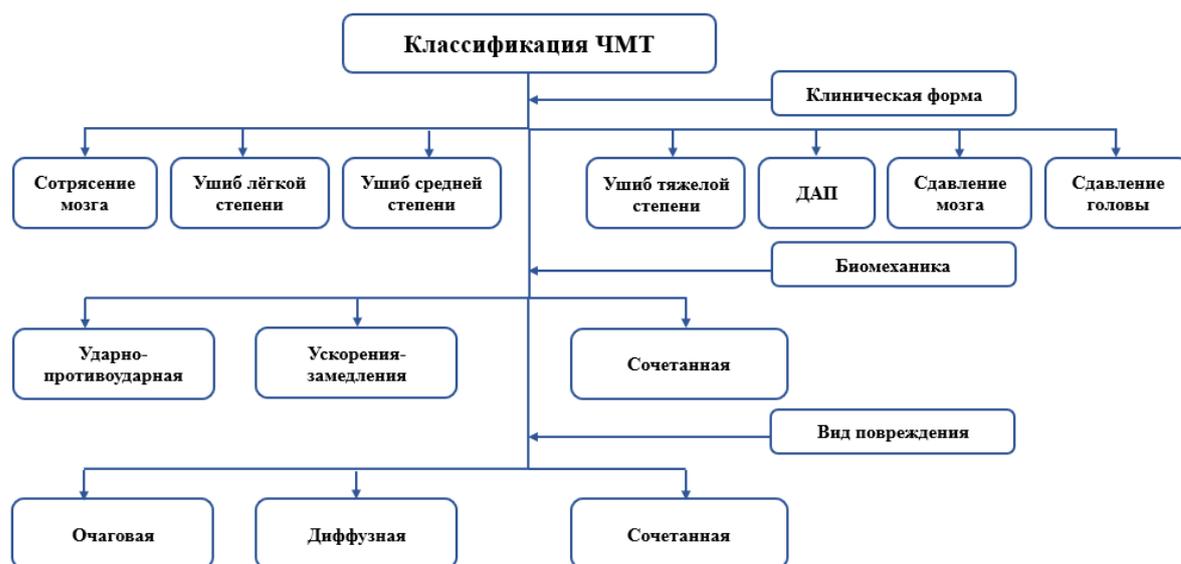


Рисунок 1. Варианты классификации черепно-мозговой травмы. Примечание: ДАП – диффузное аксональное повреждение.

С позиции врача – анестезиолога-реаниматолога наиболее проблемными представляются случаи тяжелой ЧМТ (угнетение сознания менее 8 баллов по шкале комы Глазго), так как именно у этой категории пациентов отмечается наибольшее количество осложнений [3]. Также важно понимать, что наиболее часто тяжелое повреждение головного мозга встречается у лиц

трудоспособного возраста, вызывая стойкую инвалидизацию даже в случае своевременно оказанной медицинской помощи. По данным ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», число госпитализированных с ЧМТ пациентов в г. Москве составляет от 10000 до 13000 в год. Преимущественно страдают мужчины, средний возраст до 43 лет, при этом от 15 до 25% пациентов имеют сочетанные повреждения [4]. Представленная статистика относится к жизни «мирного времени», а после начала СВО значения пострадавших с тяжелой ЧМТ кратно возросли, что делает поиск эффективных методов лечения еще более актуальной проблемой.

1.1 . Черепно-мозговая травма – Общая информация

Одна из причин тяжелого состояния пациентов с ЧМТ – многофакторность повреждающих агентов. В отношении первичного повреждения необходимо понимание силы воздействия, а также локуса и возникновения первичной гипоперфузии в результате нарушения кровотока и/или формирования гематомы. На данные факторы сложно оказать влияние, за исключением своевременной декомпрессии и остановки кровотечения из поврежденного сосуда. Однако в структуре летальности пациентов с ЧМТ значительная роль отводится вторичным осложнениям. К ним можно отнести десенсибилизацию иммунной, эндокринной, нервной и коагуляционно-литической систем [5] (**рисунок 2**). Именно формирование порочного круга с нарушением целостности эндотелия в результате повреждающего действия цитокинов и дальнейшей микрокапиллярной утечкой способствует развитию стойкой внутричерепной гипертензии и тканевому воспалению. На фоне высокой реактогенности тканей головного мозга достаточно часто процессы адаптации переходят в стадию дизадаптации, еще более увеличивая риск развития осложнений и летального исхода [6].



Рисунок 2. Альтеративные изменения в нервной ткани на фоне тяжелой черепно-мозговой травмы. Примечание: * – коагуляционно-литическая система.

Повреждение мозга приводит к увеличению метаболизма на нейрональном уровне и истощению запасов АТФ, что нарушает работу кальциевых насосов. Это увеличивает проницаемость клеточных мембран для ионов кальция, вызывая их высвобождение из внутриклеточных резервуаров, что приводит к деполяризации нервных окончаний и высвобождению возбуждающих нейротрансмиттеров, таких как глутамат. В свою очередь, глутамат стимулирует постсинаптические комплексы, вызывая приток ионов натрия и дальнейшее поступление ионов кальция в клетку через ионные каналы. Избыток кальция в клетке приводит к её повреждению за счет активации фосфолипаз, протеаз и нуклеаз, что нарушает целостность клеточных мембран, фосфорилирование, синтез белков и экспрессию генов, а также приводит к разрушению структурных белков клетки. Нейроны могут погибать в результате апоптоза, который может быть вызван как непосредственно травмирующим агентом, так и косвенно благодаря воспалительным медиаторам. Вторичное повреждение мозга приводит к нарушению доставки кислорода и питательных веществ к нейронам, что особенно затрагивает клетки, расположенные рядом с первичным очагом повреждения (зона пенумбры). Это вызывает дисфункцию микроциркуляторного русла, оксигенации и метаболизма нейронов, приводя к отеку мозга и ишемии. Вторичные ишемические повреждения мозга наблюдаются у значительного процента пациентов с ЧМТ различной степени тяжести. Развитие этих повреждений ухудшает общее

состояние пациентов, замедляет восстановление их когнитивных и моторных функций и увеличивает риск плохого исхода. Поэтому предотвращение и коррекция вторичных повреждений мозга являются ключевыми аспектами лечения пациентов с тяжелыми ЧМТ [7].

Пептиды и митохондриальная ДНК (мтДНК), выходящие за пределы структурных единиц, в результате повреждения или гибели клеток вызывают интенсивную реакцию иммунной системы. Традиционно исследования митохондрий фокусировались на их функции как на клеточных органеллах, отвечающих за производство энергии, синтез белка, катаболизм и апоптоз. Однако недавние исследования выявили, что митохондриальные компоненты из поврежденных клеток играют ключевую роль в развитии системного воспалительного ответа (СВО) в неинфекционных условиях [8]. Иммунный ответ после множественной травмы, посттравматического сепсиса и хирургического вмешательства рассматривается как физиологическая реакция на восстановление гомеостаза. Степень иммунологических изменений коррелирует с уровнем тканевого повреждения, а также с тяжестью кровотечения и ишемии [9].

Черепно-мозговая травма в сочетании с множественными повреждениями действительно увеличивает риск развития инфекционных осложнений и влияет на исход лечения. При ЧМТ происходит гибель менингеальных клеток и повреждение нейронов, что активирует глиальные клетки – микроглия и астроциты. Эти клетки высвобождают цитокины, такие как IL-1 β и IL-6, которые привлекают нейтрофилы и моноциты крови (макрофаги) в поврежденную область, вызывая воспалительную реакцию в мозге. Обширная секреция цитокинов может продолжаться в течение длительного времени, иногда до нескольких лет, что подчеркивает важность долгосрочного мониторинга и лечения пациентов с ЧМТ для предотвращения и управления возможными осложнениями [10].

1.2. Клиническое течение

Клиническая картина черепно-мозговой травмы во многом определяется локализацией и силой повреждения, в результате чего клиническая картина может весьма различаться. Как правило, повреждение головного мозга в результате избыточного воздействия включает общемозговую, менингеальную и очаговую симптоматику. При формировании внутричерепной гематомы наиболее часто наблюдается трехфазное течение: начальная потеря сознания, за которой следует «светлый» промежуток, и последующее ухудшение состояния, которое может привести к усугублению церебральной дисфункции в виде угнетения уровня бодрствования до сопора или комы (**рисунок 3**).

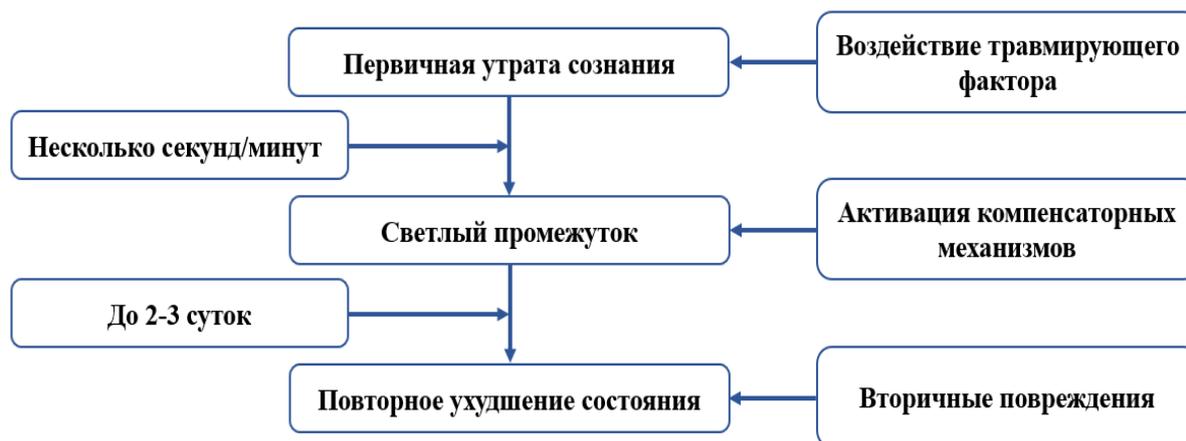


Рисунок 3. Клиническая картина ЧМТ.

Острая субдуральная гематома (ОСГ) может быть изолированной или сочетаться с контузионными очагами повреждения головного мозга. Тяжелая степень ушиба головного мозга обычно сопровождается длительной потерей сознания, снижением уровня бодрствования, психомоторным возбуждением, стволовыми симптомами, менингеальными признаками, эпилептическими приступами и нарушением витальных функций. Рефлекс Кушинга – повышение артериального давления, брадикардия и диспноэ – при ЧМТ может быть вызвана рефлекторным раздражением ядер блуждающего нерва из-за повышенного внутричерепного давления и дислокации. Анизокория чаще всего развивается на стороне гематомы в начальной фазе височно-тенториальной дислокации, особенно при острых субдуральных гематомах.

Острая эпидуральная гематома (ОЭГ) может протекать по-разному в зависимости от скорости ее развития и локализации. При быстром развитии дислокационного синдрома пациенты могут поступать в стационар в тяжелом состоянии (сопор и кома встречаются у 60% пострадавших). У некоторых пациентов может отсутствовать «светлый» промежуток. При прогрессировании дислокационного синдрома могут развиваться общемозговые и менингеальные симптомы, сонливость, психомоторное возбуждение, брадикардия и последующее снижение уровня бодрствования. У некоторых пациентов могут возникать судороги.

Острые субдуральные гематомы (ОСГ) отличаются от эпидуральных источником кровотечения, тогда как при ОСГ – это венозное кровотечение, а ОЭГ – артериальное, и тем, что они не ограничены в распространении и могут занимать более двух долей мозга. Переломы костей черепа при ОСГ встречаются реже, чем при ОЭГ. Дислокационный синдром при ОСГ развивается медленнее, и в клинической картине преобладают общемозговые симптомы и психические нарушения. Эпилептические приступы встречаются несколько чаще. Трехфазное течение при ОСГ встречается редко, но анизокория и брадикардия выражены чаще. Тяжесть состояния пациента с

ОСГ зависит от объема гематомы; при объеме до 50 см³ обычно не наблюдается грубого нарушения уровня бодрствования.

1.3. Методы диагностики и оценки тяжести состояния

В диагностику черепно-мозговой травмы входят три основных метода – сбор анамнеза, физикальный и инструментальный (табл. 1). Лабораторная диагностика направлена прежде всего на оценку общей тяжести состояния пострадавшего. Существующие маркеры острого повреждения головного мозга зачастую могут в большей степени дать качественный показатель (по принципу да/нет), нежели количественный. Учитывая гиперреактивность нервной ткани, с достаточно быстрым вовлечением иммунной, эндокринной и иных систем организма, динамика таких маркеров не может уверенно коррелировать с тяжестью повреждения головного мозга. Исходя из уровня достоверности доказательств (УДД) и уровня убедительности рекомендаций (УУР) к наиболее информативным методам диагностики можно отнести максимально раннее выполнение компьютерной томографии (КТ) головного мозга сразу после поступления пациента с входящим диагнозом, где фигурирует ЧМТ. Также важно понимать, что даже при относительно благоприятной картине на момент поступления исследование может совпасть со «светлым» промежутком, что в совокупности с отсутствием жалоб и сравнительно удовлетворительным самочувствием может дать ложную уверенность в незначительности перенесенной травмы. Именно поэтому в протоколах диагностики важную роль играет повторное КТ-исследование при прогрессировании неврологической симптоматики, выполнение которого необходимо осуществить в 72-часовой срок.

Исходя из актуальных рекомендаций, можно сделать вывод о достаточно спорной эффективности лабораторной диагностики ранних этапов. Безусловно, на сегодняшний день существует ряд биохимических маркеров, позволяющих представить тяжесть повреждения, а также интенсивность альтеративных изменений, однако их использование является скорее результатом единичных наблюдений и не входит в стандарт лабораторной диагностики. К наиболее известным маркерам можно отнести:

S100 b – белок принадлежит к кальций-связывающей группе и продуцируется в глиальных клетках. При сравнении концентрации S100 и результатов томографии отмечалась высокая отрицательная предсказательная ценность (отсутствие повреждения по результатам томографии при отрицательном результате S100) – 99–100%, но низкая позитивная предсказательная ценность (наличие повреждений мозга по томограмме при результатах S100 выше порога) – 9–13%. Чувствительность метода 96,5–100%, специфичность 30–35% при доверительном интервале 95%. При умеренных травматических повреждениях мозга рост S100A1B и S100BB может наблюдаться у 31% и 48% пациентов без заметных признаков когнитивных расстройств [11].

Нейрон-специфическая енолаза (NSE – от англ. neuron-specific enolase) – ликолитический фермент цитоплазмы клеток с молекулярной массой 78 кДа. Уровень NSE в сыворотке крови может повышаться при сочетанных внечерепных повреждениях, острой почечной недостаточности или геморрагическом шоке. NSE обладает очень низкой чувствительностью к ЧМТ легкой степени и диффузному аксональному повреждению. При благоприятном течении ЧМТ концентрация NSE в сыворотке крови или ЦСЖ достигает своего пика в течение первых 12 ч и затем постепенно уменьшается. Второй пик увеличения содержания NSE в биологических средах на 5–7-е сутки с момента травмы наблюдают у пациентов с плохим или летальным исходом [12].

Глиальный фибриллярный кислый протеин – (GFAP – от англ. glial fibrillary acid protein) – мономерный белок с молекулярной массой 50–52 кДа, который является главной составляющей цитоскелета клеток астроглии. Высвобождается во внеклеточное пространство при нарушении целостности глиальных клеток и высокоспецифичен для центральной нервной системы. GFAP обладает высокой специфичностью в отношении повреждения именно клеток астроглии, что позволяет использовать его в качестве биохимического маркера ЧМТ при сочетанной травме. В ряде клинических исследований было показано, что с увеличением объема очага первичного повреждения мозга концентрация GFAP в сыворотке крови и ЦСЖ увеличивается и что у пострадавших с неблагоприятными исходами лечения (вегетативное состояние, летальный исход) содержание GFAP в биологических средах достоверно больше, чем у пациентов с хорошими исходами [13].

Протеин С-tau – (от англ. cleaved – расщепленный) представляет собой фрагмент расщепленного с помощью протеолитических ферментов протеина MAP-tau (от англ. microtubule-associated protein tau). Протеин MAP-tau является структурным белком цитоскелета нейронов и локализуется главным образом в аксонах, где принимает участие в формировании пучков микротрубочек. MAP-tau является одним из важнейших структурно-функциональных протеинов ЦНС. При повреждении вещества мозга MAP-tau расщепляется с помощью протеолитических ферментов на фрагменты с молекулярной массой от 30 до 50 кДа, получивших название протеины С-tau. В норме содержание протеинов С-tau в сыворотке крови и ЦСЖ равно 0 нг/мл [14].

Альфа (α) II-спектрин – белок с молекулярной массой 280 кДа, который является основным компонентом цитоскелета нейронов и располагается преимущественно в аксонах и пресинаптических терминалях. Спектрин формирует структурную сетку и играет важную роль в поддержании целостности клеточной мембраны и структуры цитоскелета. При определенных состояниях (ЧМТ, действии факторов вторичного ишемического повреждения, активации апоптоза) в результате действия протеолитических ферментов (главным образом каспазы-3 и кальпаина) спектрин необратимо расщепляется на фрагменты с молекулярной массой от 120 до 150 кДа,

получившие название «продукты распада спектрина» – SBDPs (от англ. spectrin breakdown products) [15].

Несмотря на большое количество накопленных знаний, «идеальный» биохимический маркер повреждения нервной ткани при ЧМТ, который бы удовлетворял всем требованиям, до сих пор так и не найден.

Тип обследования	Описание	Уровень достоверности доказательств/уровень убедительности рекомендаций
Жалобы и анамнез	При сборе анамнеза рекомендовано определить механизм, место и время травмы. В связи с тем, что пациент с тяжелой ЧМТ находится в коматозном состоянии, выяснение анамнеза и обстоятельств травмы рекомендовано при возможности проводить у родственников или сопровождающих лиц.	УДД - 4 УУР - С
Физикальное обследование	Необходимо провести неврологический осмотр с оценкой неврологического статуса по шкале комы Глазго с интервалом 1 раз в 4 часа.	УДД - 5 УУР - С
	Оценка тяжести состояния больного осуществляется врачом-нейрохирургом и врачом – анестезиологом-реаниматологом. При наличии сочетанного повреждения рекомендовано привлечение мультидисциплинарной команды врачей специалистов соответствующего профиля.	УДД - 5 УУР - С
	При осмотре головы пострадавшего выявить признаки, указывающие на факт черепно-мозговой травмы.	УДД - 5 УУР - С
	При сочетанном характере травмы рекомендуется осмотр пострадавшего с привлечением мультидисциплинарной команды врачей.	УДД - 5 УУР - С
	Рекомендовано выполнить осмотр врача-невролога, при наличии показаний (отоневрологической или нейроофтальмологической симптоматики) рекомендована консультация врача-оториноларинголога, врача-офтальмолога, врача-психиатра.	УДД - 5 УУР - С
Лабораторные диагностические исследования	При поступлении с целью оценки функции жизненно важных органов и систем рекомендовано провести: <ul style="list-style-type: none"> • общий (клинический) анализ крови, • анализ крови биохимический общетерапевтический, • коагулограмму (ориентировочное исследование системы гемостаза), • общий (клинический) анализ мочи. 	УДД 4 УУР С
Инструментальные диагностические исследования	Всем пациентам с очаговой травмой мозга при поступлении рекомендовано провести: <ul style="list-style-type: none"> • регистрацию электрокардиограммы (для исключения патологии сердечно-сосудистой системы) 	УДД 5 УУР С

	<ul style="list-style-type: none"> • рентгенографию легких /КТ легких (для исключения сочетанных повреждений) • УЗИ/КТ брюшной полости (для исключения сочетанных повреждений) 	
	Всем пострадавшим с подозрением на очаговую травму мозга при поступлении необходимо выполнить КТ головного мозга.	УДД 1 УУР А
	Выполнение МРТ головного мозга при тяжелой ЧМТ в рутинном порядке не рекомендуется до стабилизации состояния пациента.	УДД 5 УУР С
	Не рекомендовано проведение КТ головного мозга при выраженной нестабильности гемодинамики.	УДД 5 УУР С
	При отсутствии КТ в стационаре рекомендовано выполнить рентгенографию черепа в 2 проекциях и эхоэнцефалографию.	УДД 5 УУР С
	Повторная КТ головного мозга рекомендована при ухудшении неврологического состояния или нарастании внутричерепного давления СИТО и в первые 24–48 ч после травмы.	УДД 2 УУР С
	Церебральную ангиографию рекомендовано выполнять при подозрении на повреждение сосудов, которое чаще наблюдается при переломах основания черепа, проникающей травме и сопутствующей травме шеи.	УДД 5 УУР С
	Ультразвуковую доплерографию транскраниальную артерий методом мониторинга рекомендовано выполнять как дополнительный метод диагностики ангиоспазма.	УДД 3 УУР С
Иные диагностические исследования	Общий (клинический) анализ спинномозговой жидкости рекомендовано проводить при подозрении на развивающиеся интракраниальные гнойно-воспалительные осложнения.	УДД 3 УУР С
Примечание: данные взяты из клинических рекомендаций по лечению очаговой травмы головного мозга, разработанных Ассоциацией нейрохирургов России [1].		

1.4. Методы лечения черепно-мозговой травмы

Все методы лечения ЧМТ можно разделить на две обширные группы – консервативные, применяемые в условиях отделений реанимации и интенсивной терапии, и оперативные, выполнение которых возможно только в условиях операционной. Как правило, применяются комбинированные методики, направленные на устранение жизнеугрожающих факторов и минимизацию вторичного повреждения головного мозга.

Консервативная терапия направлена на решение ряда важных вопросов и может быть разделена на следующие аспекты:

- стабилизация системных показателей
- коррекция внутричерепного давления (ВЧД)
- лечебное питание
- противосудорожная терапия
- мониторинг внутричерепного и церебрального перфузионного давления
- устранение гипер- и гипоксических нарушений
- проведение вспомогательных методов коррекции состояния

Хирургическая тактика лечения направлена на решение проблем, которые не в состоянии устранить консервативная тактика, а именно:

- наружное вентрикулярное дренирование у пациентов с тяжелой ЧМТ
- разрешение острой эпидуральной/субдуральной гематомы, а также внутричерепной гематомы
- декомпрессионная трепанация черепа на фоне тяжелых ушибов ГМ с масс-эффектом и дислокационным синдромом
- коррекция повреждений задней черепной ямки
- эндоваскулярные операции при травматических каротидно-кавернозных соустьях

Метод лечения	Описание	Уровней достоверности доказательств/уровень убедительности рекомендаций
КОНСЕРВАТИВНАЯ ТАКТИКА		
Общие рекомендации по консервативному лечению	На всех этапах госпитализации рекомендовано обеспечить восстановление и поддержание жизненно важных функций дыхания и кровообращения.	УДД 5 УУР С
	На всех этапах оказания помощи рекомендовано устранять артериальную гипотензию.	УДД 3 УУР В
	Рекомендовано поддерживать систолическое АД выше 100–110 мм рт.ст.	УДД 3 УУР В
	У пострадавшего с нарушениями бодрствования по ШКГ 9 и менее баллов рекомендовано проведение интубации трахеи.	УДД 2 УУР С
	Ранняя трахеостомия рекомендована пациентам, нуждающимся в продленной респираторной поддержке при прогнозируемой продолжительной ИВЛ для повышения комфорта и безопасности.	УДД 2 УУР А
Рекомендации по коррекции внутричерепного давления (ВЧД)	С целью контроля ВЧД у пострадавших с тяжелой ЧМТ в качестве седативного средства рекомендован пропофол*.	УДД 5 УУР С
	Высокие дозы барбитуратов и их производных рекомендованы для коррекции рефрактерной внутричерепной гипертензии, устойчивой к проведению консервативной терапии и хирургическому лечению.	УДД 5 УУР С
	Для коррекции внутричерепной гипертензии рекомендовано введение растворов с осмодиуретическим действием.	УДД 4 УУР С
	Не рекомендуется проведение профилактической гипервентиляции $P_aCO_2 < 25$ мм рт.ст.	УДД 3 УУР В
	Не рекомендуется назначение глюкокортикоидов для коррекции ВЧД и терапии травматического отека мозга.	УДД 5 УУР С
	Не рекомендуется назначение барбитуратов в высоких дозах до уровня регистрации паттерна «вспышки-подавления» по ЭЭГ с целью профилактики внутричерепной гипертензии.	УДД 5 УУР С

	Не рекомендуется использование профилактической гипотермии при диффузном поражении головного мозга.	УДД 5 УУР С
Противосудорожная терапия	Не рекомендуется профилактическое назначение противоэпилептических препаратов.	УДД 2 УУР А
Мониторинг внутричерепного и церебрального перфузионного давления	Рекомендовано проведение мониторинга ВЧД у пострадавших с тяжелой ЧМТ (8 баллов и менее по ШКГ) и патологией, зарегистрированной на компьютерной томограмме (гематома, очаг ушиба, отек, компрессия базальных цистерн).	УДД 3 УУР В
	Рекомендовано проведение мониторинга ВЧД у пострадавших с угнетением уровня сознания до комы и без патологических изменений на КТ при наличии хотя бы двух из следующих признаков: возраст старше 40 лет, наличие одно- или двусторонней децеребрации, систолическое АД <90 мм рт.ст.	УДД 5 УУР С
	Для снижения внутригоспитальной и двухнедельной летальности рекомендуется ВЧД-ориентированная интенсивная терапия.	УДД 5 УУР С
	При проведении мониторинга ВЧД рекомендуется проведение интенсивной терапии, ориентированной на церебральное перфузионное давление (ЦПД).	УДД 5 УУР С
	Не рекомендовано поддерживать церебральное перфузионное давление выше 70 мм рт.ст. ст помощью инфузионной терапии, адренергических и дофаминергических средств вследствие риска развития отека мозга и острого повреждения легких.	УДД 5 УУР С
	При возможности рекомендовано проведение интенсивной терапии пострадавшим в критическом состоянии (индивидуальный подбор уровня ЦПД, выбор параметров ИВЛ) под контролем мониторинга сатурации (SvjO ₂) и артериовенозной разницы по кислороду (AVDO ₂) в луковице внутренней яремной вены.	УДД 5 УУР С
ХИРУРГИЧЕСКАЯ ТАКТИКА		
Наружное вентрикулярное дренирование	Наружное вентрикулярное дренирование ликвора рекомендовано как дополнительный метод снижения внутричерепного давления при внутричерепной гипертензии.	УДД 3 УУР С
Показания к хирургическому вмешательству при	Рекомендовано хирургическое удаление острой эпидуральной гематомы объемом более 35 см ³ , толщиной более 15 мм независимо от степени бодрствования.	УДД 5 УУР С
	Хирургическое вмешательство рекомендовано также пострадавшим с острой эпидуральной объемом менее 35 см ³ , толщиной менее 15 мм, если наблюдаются	УДД 5 УУР С

острой эпидуральной гематоме	снижение степени бодрствования по ШКГ на 2 балла и более с момента получения травмы до поступления в клинику, асимметрия зрачков или отсутствие фотореакции и мидриаз, повышение ВЧД более 20 мм рт.ст.	
	У пострадавших с острой эпидуральной гематомой при наличии показаний к операции рекомендовано выполнение хирургического вмешательства в экстренном порядке.	УДД 5 УУР С
Показания к хирургическому вмешательству при острой субдуральной гематоме	При острой субдуральной гематоме объемом более 35 см ³ толщиной более 10 мм или смещении срединных структур более 5 мм рекомендовано хирургическое удаление гематомы независимо от уровня бодрствования пострадавшего.	УДД 5 УУР С
	Хирургическое вмешательство рекомендовано также пострадавшим с острой субдуральной гематомой толщиной менее 10 мм и смещением срединных структур менее 5 мм, если наблюдаются снижение степени бодрствования по ШКГ на 2 балла и более с момента получения травмы до поступления в клинику, асимметрия зрачков или отсутствие фотореакции и мидриаз, повышение ВЧД более 20 мм рт.ст.	УДД 5 УУР С
	При объеме гематомы более 140 см ³ , толщине гематомы более 33 мм, смещении срединных структур более 13 мм, снижении бодрствования 7 и менее баллов по ШКГ.	УДД 5 УУР С
	Пострадавшим с острой субдуральной гематомой при наличии показаний к операции хирургическое вмешательство рекомендовано выполнить в экстренном порядке, поскольку задержка его проведения ведет к значительному ухудшению функциональных исходов лечения.	УДД 5 УУР С
Показания к хирургическому вмешательству при ушибах головного мозга тяжелой степени	Пострадавшим с очагами ушибов большого объема (более 50 см ³) с выраженным масс-эффектом, дислокационным синдромом (более 5 мм для поперечной дислокации и сдавлением базальных цистерн/третьего желудочка при аксиальной дислокации, а также при их сочетании), рефрактерной внутричерепной гипертензией, отрицательной динамикой в неврологическом статусе рекомендовано проведение хирургического вмешательства – удаление контузионных очагов, которое при необходимости дополняют декомпрессивной трепанацией черепа. Операцию желательно дополнить имплантацией датчика ВЧД. При отсутствии клинических признаков дислокации и вклинения и внутричерепной гипертензии, возможно консервативное лечение пострадавших с контузионными очагами.	УДД 5 УУР С

соустьях		
<p>Примечание: * - нет доказательств, что пропофол снижает летальность и улучшает исходы через 6 месяцев после травмы; назначение высоких доз пропофола ассоциировано с неблагоприятными исходами; при длительной инфузии пропофола в дозе свыше 4 мг/кг/час высок риск развития «синдрома инфузии пропофола» и высокой летальности. Данные взяты из клинических рекомендаций «Очаговая травма головного мозга» 2022 года, разработанных Ассоциацией нейрохирургов России [1];</p>		

1.5. Показания к седации

Основными клиническими показаниями к аналгоседации при тяжелой ЧМТ являются необходимость адекватного функционирования системы «пациент–респиратор», моторное возбуждение больного, гипертензия и тахикардия [16]. Таким образом, показания к проведению медикаментозной седации и анальгезии можно разделить на следующие пункты:

Купирование болевого синдрома – помимо дискомфорта и боли непосредственно от полученной травмы, пациенты также могут испытывать ряд неприятных и болезненных ощущений от проводимых манипуляций. Важно понимать, что боль – это личное переживание, и при любой возможности следует получить самоотчет пациента (золотой стандарт [17]). Распространенные шкалы самооценки боли включают в себя шкалу словесного описания, визуальную аналогическую шкалу (ВАШ) и числовую шкалу оценки от 0 до 10 баллов. Шкала словесного описания включает в себя 5 дескрипторов: «отсутствие боли», «легкая боль», «умеренная боль», «сильная боль» и «экстремальная боль». Клиницисты могут показать свои 5 пальцев, чтобы обозначить 5 признаков боли, помогая пациентам указывать уровень своей боли непосредственно на ладони врача. Шкала числовой оценки от 0 до 10, вводимая визуально с помощью печатной шкалы (формат бумаги А4 с крупными цифрами), является наиболее приемлемой (ею смогли воспользоваться до 91% пациентов, выполняющих простые инструкции, независимо от того, интубированы они или нет). Оптимальный алгоритм оценки интенсивности болевого синдрома у пациентов в критических состояниях предполагает использование ряда как цифровых шкал, так и оценки внешнего вида (рисунок 4).

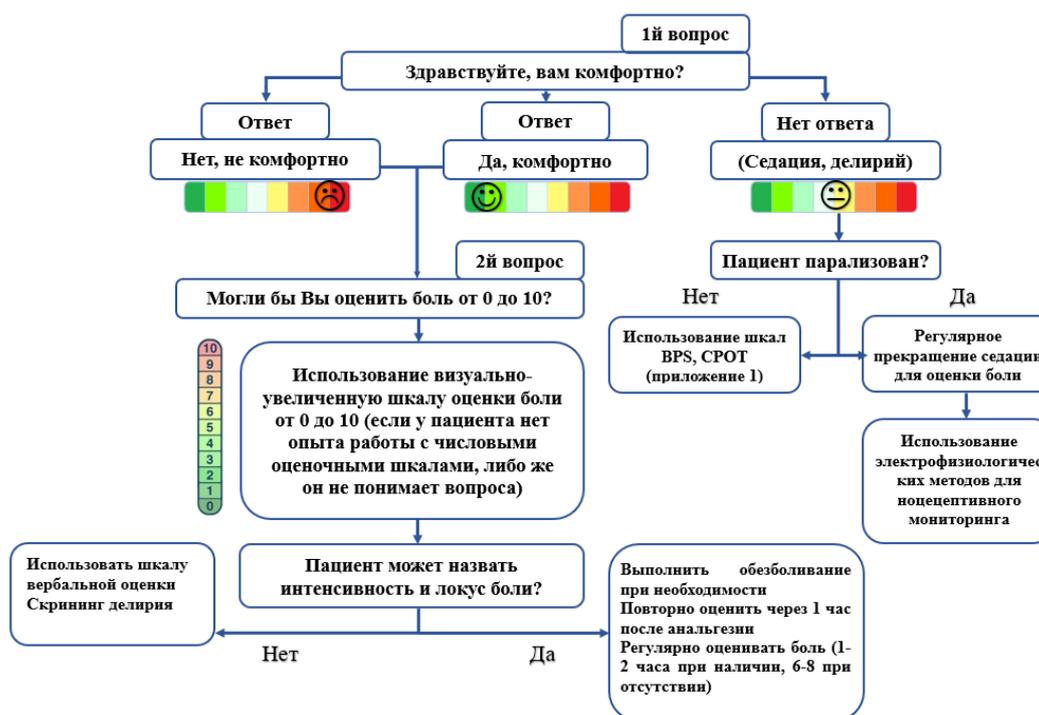


Рисунок 4. Алгоритм определения потребности в анальгезии и седации.

Снижение тревоги и агитации пациента – находясь в условиях реанимационного отделения, пациенты в большинстве случаев испытывают выраженный дискомфорт, усиливающий нежелательные проявления перенесенной ЧМТ. По современным рекомендациям, в т.н. синдроме последствий интенсивной терапии выделяют отдельную группу когнитивно-ментальных нарушений, к которой относятся:

- Нарушение памяти и внимания
- Нарушение управляющих функций
- Снижение нейродинамики
- Депрессию

Важно отметить, что к данным осложнениям приводит как избыточная, так и недостаточная седация. Кроме того, применение ряда препаратов с антипсихотической и седативной активности (бензодиазепины, барбитураты) способны как купировать, так и потенцировать развитие делирия. Именно поэтому важно четкое соблюдение баланса длительности, глубины и потенциальной пользы проводимой седации.

Доступность проведения ряда инвазивных и неинвазивных манипуляций – одной из целей седации является улучшение комфорта и безопасность пациента и его окружения, обеспечение реализации диагностических и лечебных действий в оптимальных комфортных и безопасных для пациента условиях, а в конечном счете – улучшение состояния пациента и устранение последствий,

связанных с определенной патологией. Именно поэтому, согласно рекомендациям федерации анестезиологов-реаниматологов, пациентам ОАРИТ рекомендуется проводить в первую очередь анальгезию, а затем седацию [18]. Также следует отметить т.н. нефармакологические методы седации:

- удаление неиспользуемых инфузионных линий и девайсов;
- прекращение или минимизация фиксации пациента;
- обеспечение нормального цикла сна-бодрствования (обеспечить естественный сон ночью, соблюдать режим сна, не будить ранее чем через 90 мин, проводить регулярные перерывы в уходе (60–90 мин), массаж спины 5–10 мин, создать спокойное окружение (в том числе посредством привлечения близких и родственников пациента), не включать свет, использовать естественные маркеры для сна – окно или регулировка свет/темнота);
- если пациент пользуется слуховым аппаратом и/или очками, целесообразно их применение в ОАРИТ для лучшего контакта персонала с пациентом.

Предотвращение асинхронии ИВЛ – постоянная седативная терапия ассоциирована с большей длительностью ИВЛ, большей продолжительностью пребывания в ОАРИТ и стационаре. Кроме того, непрерывная седация затрудняет оценку когнитивных и психических функций пациента, нарушает активность головного мозга в течение длительного времени после ее прекращения и статистически достоверно увеличивает смертность в течение последующих 6 месяцев. Впервые методика ежедневного кратковременного прерывания седации была предложена J.P.Kress et al. (2000). Было показано, что прерывистая седация сокращает время ИВЛ в среднем на 2 дня и время пребывания в ОАРИТ на 3,5 дня. В последующем эти данные были подтверждены двумя рандомизированными исследованиями – Awakening and Breathing Controlled Trial (2008) («проснись и дыши») и No Sedation in Intensive Care Unit Patients (2010). Ежедневные прерывания седации не ухудшают психологическое состояние, а напротив, ассоциированы с уменьшением частоты развития посттравматического стрессового расстройства. Однако при этом в рекомендациях Celis-Rodriguez E. et al. [19] указано, что пациентам с внутричерепной гипертензией не показаны ежедневные прерывания седации. Повышение внутричерепного давления и снижение церебрального перфузионного давления могут отрицательно повлиять на уровень кровоснабжения и оксигенации головного мозга и состояние пациента. В проспективном обсервационном исследовании Helbok R. et al (2012) [20] показано, что ежедневные прерывания седации у пациентов с повреждением головного мозга в остром периоде сопровождаются повышением внутричерепного давления, возбуждением, десатурацией и неблагоприятными метаболическими изменениями головного мозга.

1.5.1. Синдром длительной инфузии пропофола (СИП)

Наиболее часто используемым препаратом для седации в условиях ОРИТ является пропофол – препарат, обладающий преимущественно седативным и гипнотическим действием, наиболее широко используемый в анестезиологии при индукции в анестезию. Он разрешен для использования в медицинских целях с 1989 года и имеет много важных преимуществ, таких как быстрое действие и короткая его продолжительность (около 15 минут). Пропофол обладает седативным, анксиолитическим и противосудорожным эффектом. Побочными эффектами от введения пропофола является снижение частоты сердечных сокращений и гипотония. Однако ввиду своей химической формулы и особенностей метаболизирования в организме применение пропофола сопряжено с определенными родами рисками. В 1992 году появилось первое сообщение о гибели пятерых детей, находящихся на лечении в палате интенсивной терапии (ПИТ) от нарастающего метаболического ацидоза, брадиаритмии и прогрессирующей сердечной недостаточности на фоне седации высокими дозами пропофола [21]. Введение такого понятия, как «синдром инфузии пропофола», или propofol infusion syndrome (PRIS), заставило по-новому взглянуть на применение данного препарата. Термин был впервые введен Bray R. et al., который и описал 18 случаев данного осложнения в педиатрической практике.

Ключевыми проявлениями СИП являются: брадикардия, гипотония, а также такие грубые метаболические нарушения, как ацидоз и гиперлипидемия. Кроме того, для данного осложнения характерны явления рабдомиолиза и гепатомегалия. В 1996 году был зарегистрирован первый случай лактат-ацидоза у взрослых, связанный с применением пропофола. Примечательно, что после прекращения введения пропофола отмечался регресс всех симптомов. Первый случай летального исхода среди взрослых был зарегистрирован в 1998 году [22]. Что касается встречаемости СИП, то на сегодняшний день выполнено только одно проспективное многоцентровое исследование Roberts R.J. et al., в котором его частота оценена в 1%. [23]. Анализ системы MEDWATCH Управления по контролю за продуктами и лекарствами (FDA), выполненный в это же время, выявил 1139 предполагаемых случаев СИП, которые были ассоциированы с 30%-ной летальностью. Авторы исследований отмечают, что факторами риска развития СИП были: использование высокой дозы пропофола (>83 мкг/кг/мин или >4,93 мг/кг/час), продолжительность седации более 48 часов и сопутствующая вазопрессорная терапия [24].

1.5.2. Ингаляционная седация

Использование ИА в ОРИТ стало возможным благодаря «устройствам-рефлекторам»: The Anaesthetic Conserving Device («Sedana Medical Ltd», Ирландия. «AnaConDa») и MIRUS system («Anandic Medical Systems», Швейцария), встраиваемым в дыхательный контур вместо антибактериального фильтра и обладающим свойствами последнего [Soukup J, Scharff K, Kubosch K, Pohl C, Bomplitz M, Kompardt J (2009) State of the art: sedation concepts with volatile anesthetics in

critically III patients. J Crit Care 24:535–544]. При его использовании возможно применять севофлуран либо изофлуран, какой ингаляционный анестетик применять, решает врач. Система представляет собой циркулярный контур, использующий специальный рефлектор для сохранения анестетика. Этот рефлектор устанавливается между Y-образной частью дыхательного контура и интубационной трубкой, во время выдоха он поглощает около 90% выдыхаемого анестетического агента. Во время последующего вдоха анестетик высвобождается обратно пациенту. Шприц-насос подает жидкий анестетик (изофлуран или севофлуран) внутрь устройства, нивелируя потери через контур ИВЛ и абсорбцию. С помощью данной техники использования ингаляционных анестетиков нет необходимости в применении систем поглощения углекислого газа, поэтому она может с легкостью быть использована в ОРИТ и установлена на любом современном аппарате ИВЛ. В американских рекомендациях по принципам седации больных в критическом состоянии не содержится указаний об использовании методов ингаляционной седации в ОРИТ [56], в то время как немецкие директивы рекомендуют в качестве альтернативы внутривенной седации у пациентов, вентилируемых через интубационную или трахеостомическую трубку, использовать ингаляционные анестетики. Для обеспечения адекватного седативного эффекта рекомендуется концентрация ингаляционного анестетика несколько выше МАК пробуждения: для изофлурана 0,3–0,5 об. %, севофлурана 0,5–1,0 об. %. При этом средняя скорость инфузии изофлурана 2–5 мл/час, севофлурана 2–6 мл/час. По данным большинства авторов, стоимость ингаляционной седации сопоставима с внутривенной.

Ингаляционные анестетики – препараты, которые применяются в газообразном состоянии, что в значительной степени определяет их особенности. Важной характеристикой является скорость наступления и прекращения анестезии. В анестезиологической практике широко используется понятие *minimal alveolar concentration* (минимальная альвеолярная концентрация, МАК) – концентрации ингаляционного анестетика в конце выдоха, при достижении которой у 50% пациентов отсутствует двигательная реакция на стандартный болевой раздражитель (кожный разрез). МАК – весьма важная константа, характеризующая анестетическую силу препарата, так как в равновесном состоянии *Et Anesth* (фракция анестетика в выдыхаемой газовой смеси) сопоставима с концентрацией препарата в ЦНС – органе-мишени для любого анестетика, что позволяет достаточно точно дозировать препарат в процессе проведения наркоза, обеспечивая оптимальный уровень анестезии. В зависимости от возраста данные показатели могут быть переменными – средняя концентрация севофлурана, обеспечивающая МАК у 80-летнего человека, составляет 50% от таковой у 20-летнего пациента.

Различные цели и методики применения ингаляционных анестетиков привели к необходимости в развитии концепции МАК. На сегодняшний день хорошо известны и изучены следующие константы для севофлурана и изофлурана:

1. MAC awake (МАК пробуждения) – минимальная альвеолярная концентрация, при которой прекращается продуктивный контакт с 50% пациентов. Она характеризует седативный эффект анестетика. Данная величина для севофлурана равна 0,7 об. %, для изофлурана – 0,5 об. %.
2. MAC ex (МАК экстубации) – минимальная альвеолярная концентрация, которая предотвращает реакцию у 50% пациентов при экстубации трахеи. Данная величина для севофлурана равна 1,0%, для изофлурана – 0,8 об. %.
3. МАК угнетения дыхания – концентрация ингаляционного анестетика, вызывающая необходимость в проведении искусственной вентиляции легких у 50% пациентов. Данная константа для севофлурана равна 3,7 об. %, для изофлурана до сих пор не определена.

В 1989 году коллектив авторов под руководством Kong KL выполнил первое рандомизированное контролируемое исследование, сравнивающее внутривенную и ингаляционную седацию в отделении интенсивной терапии, и показал, что у пациентов, получавших изофлуран, отмечалось более быстрое пробуждение и ранняя экстубация в сравнении с седацией мидазоламом [25]. В начале клинического применения необходимо было выяснить, насколько безопасной является пролонгированная седация ИА. Сегодня известно, что 4–5-дневная седация не сопровождается возникновением почечной или печеночной недостаточности, что было показано в исследованиях Sackey P.V. et al. [26] и Mesnil M. et al. [27]. В исследовании Hellström J. et al. [28] была продемонстрирована возможность продленной седации изофлураном длительностью более 48 часов во время терапевтической гипотермии в течение первых 24 часов после остановки кровообращения. В данном исследовании анализ двенадцати случаев остановки кровообращения показал, что использование ИА при проведении лечебной гипотермии безопасно и может стать одним из возможных протоколов ведения таких пациентов. Еще одно исследование, в котором сравнивали ингаляционную седацию изофлураном с внутривенной седацией мидазоламом, продолжительностью до 96 часов у 40 хирургических пациентов, показало, что среднее время до экстубации в группе изофлурана составило 10 минут и 250 минут в группе мидазолама ($p < 0,001$), а время до выполнения устных инструкций 10 минут и 130 минут соответственно ($p < 0,001$) Sackey et al. [29].

В другом рандомизированном исследовании проведено сравнение ингаляционной седации на основе севофлурана с внутривенной седацией мидазоламом и пропофолом у 60 взрослых пациентов, находящихся на лечении в палате интенсивной терапии длительностью до 96 ч. В группе севофлурана время до экстубации трахеи составило 33 минуты, а в группах пропофола и мидазолама – 326 минут и 599 минут соответственно ($p < 0,01$). Ингаляционная седация на основе севофлурана также продемонстрировала более выраженный анальгетический эффект, в сравнении с пропофолом и мидазоламом. При ингаляционной седации уменьшалась потребность в морфине на 35–74%

($p < 0,05$). В анестезиологической практике хорошо известен благоприятный эффект ИА на гемодинамический профиль, который позволяет использовать данный вариант анестезии у пациентов с высоким риском развития периоперационных осложнений, вследствие чего представляется целесообразным применение преимущественно ингаляционной седации у пациентов, имеющих нестабильную гемодинамику. А легкость управления, отсутствие кумуляции и развития толерантности при проведении пролонгированной седации ИА также являются преимуществом перед внутривенными анестетиками, что подтверждают многие исследователи.

1.5.3. Применение севофлурана в рамках нейропротекции

Ранее было показано, что ключевую роль в реализации защитных эффектов ингаляционного анестетика севофлурана на модели остановки кровообращения обеспечивает инактивация (фосфорилирование) конституционно активного фермента гликоген синтазы киназы 3β (ГСК- 3β). Конкретный механизм реализации эффекта прекондиционирования неизвестен, однако есть основания предполагать, что ИА повышают концентрацию активных форм кислорода в клетке, создавая «пороговую» концентрацию, которая через каскад последовательных реакций запускает процесс закрытия неспецифической митохондриальной поры через угнетение активности ключевого регуляторного фермента ГСК- 3β . Это способствует сохранению целостности мембраны митохондрий в период ишемии и повышает выживаемость клеток. Более поздние исследования показали, что этот удивительно многофункциональный фермент не только отвечает за реализацию цитопротекторных эффектов, но и играет ключевую роль в механизмах реализации воспаления. Показано, что фосфорилирование ГСК- 3β по остатку аминокислоты серина-9 инактивирует главный мастер-регулятор воспалительной реакции (ядерный транскрипционный фактор NF-каппа В), что приводит к уменьшению синтеза провоспалительных цитокинов (ФНО, ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-12) и увеличению синтеза противовоспалительного цитокина (ИЛ-10). Следовательно, инактивация ГСК- 3β , вероятно, будет способствовать уменьшению выраженности повреждающего воздействия «цитокинового шторма» на эндотелий, что при определенных обстоятельствах может привести к профилактике полиорганной дисфункции.

Ингаляционные анестетики потенциально привлекательны для использования в нейрореанимации благодаря их нейропротекторным эффектам, показанным в доклинических исследованиях. В недавних работах *in vitro* и *in vivo* было показано, что анестетическое прекондиционирование (АПК) изофлураном улучшает отдаленные неврологические исходы после ишемического повреждения у новорожденных крыс и взрослых мышей, а также после фокальной ишемии головного мозга у взрослых крыс. Посткондиционирование ИА обеспечивало нейропротекцию в стриатальных срезах коры крыс, в то время как АПК обеспечивало защиту от глутаматной эксайтотоксичности в срезах мозжечка крыс. Кроме того, в недавнем ретроспективном

исследовании на когорте 314 932 взрослых пациентов в некардиальной хирургии Raub D et al. [30] было показано, что ИА оказывали дозозависимое церебропротективное действие, которое выражалось в снижении частоты и тяжести ишемического инсульта, развившегося в течение 30 дней после оперативного лечения. Хорошо известно, что ИА дозозависимо увеличивают мозговой кровоток, параллельно вызывая снижение потребления мозгом кислорода, нарушая тем самым сопряжение метаболизма с величиной кровотока. Это сосудорасширяющее действие ИА является основной причиной их редкого использования в качестве седативного средства после нейрохирургических операций, поскольку врачи – анестезиологи-реаниматологи обоснованно опасаются потенциального повышения внутричерепного давления (ВЧД), вызванного увеличением мозгового кровотока. По этой причине так редки в научной литературе исследования, посвященные ингаляционной седации у пациентов в «нейрореанимации».

В этой связи представляет интерес работа Villa F. et al. [31] у пациентов с тяжелым субарахноидальным кровоизлиянием (САК) (медиана по шкале Фишера 4), причем критерием исключения было исходное внутричерепное давление >18 мм рт. ст. В результате проведенного исследования было показано, что изофлуран безопасен и может быть использован в качестве седативного средства у пациентов с субарахноидальным кровоизлиянием, не страдающих повышенным ВЧД. Авторы отмечают, что ингаляционная седация значительно повышает региональный мозговой кровоток, метаболизм ткани головного мозга по кислороду, что может иметь благоприятный эффект у пациентов с САК и высоким риском вторичного ишемического повреждения. В исследование Bösel J et al. [32] были включены 19 пациентов, из них 12 с внутримозговым кровоизлиянием, 4 с субарахноидальным кровоизлиянием и 3 с ишемическим инсультом, которые были переведены с внутривенной седации пропофолом или мидазоламом на седацию изофлураном длительностью 4 суток. Авторы пришли к выводу, что ингаляционная седация изофлураном адекватна и безопасна у пациентов с цереброваскулярной патологией, если исходные значения ВЧД низкие или умеренно повышены.

Однако исследователи обращают внимание на снижение среднего АД и церебрального перфузионного давления при длительной седации и настоятельно рекомендуют комплексный нейромониторинг у этих пациентов и на сегодняшний день не рекомендуют рутинно применять ингаляционную седацию до проведения больших РКИ, которые подтвердят или подвергнут сомнению ее безопасность. И, наконец, в *British Journal of Anaesthesia* была опубликована работа J. C. Purucker et al. [33], где авторы исследовали влияние седации севофлураном на ряд показателей центральной и церебральной гемодинамики у пациентов с САК. Результаты исследования показали, что у 8 пациентов из 25, включенных в исследование, спустя несколько часов после начала седации развилась выраженная внутричерепная гипертензия, потребовавшая перехода на внутривенную

седацию. У троих пациентов возникла потребность в эскалации вазопрессорной поддержки, еще у двух не удалось достигнуть адекватного уровня седации даже при 2 МАК анестетика.

1.6. Заключение литературного обзора

В настоящее время продолжают исследования эффективности и безопасности применения продленной ингаляционной седации в ОРИТ в ряде больших многоцентровых РКИ в Северной Америке (VALTS) и Германии (IsoConDa) [34]. И хотя AnaConDa имеет Европейский сертификат безопасности и соответствия, однако существенное ограничение ее применению создает то, что ни изофлуран, ни севофлуран не лицензированы для продленного применения (более 24 часов) у пациентов в критическом состоянии ни в одной из стран ЕС. Также стоит отметить, что существенным фактором, ограничивающим проведение поверхностной ингаляционной седации, является необходимость использования инвазивной ИВЛ, обеспечивающей герметичность дыхательного контура при помощи интубационной или трахеостомической трубки, особенно при использовании оротрахеальной интубационной трубки, требуя глубокой седации, что противоречит одному из основных принципов ее проведения. Исходя из приведенных нами данных, следует отметить, что продленная ингаляционная седация в ОРИТ – достаточно перспективная методика, однако еще только предстоит установить преимущества или недостатки седации ингаляционными анестетиками в сравнении с поверхностной седацией внутривенными препаратами в повседневной клинической практике.

2. Результаты сравнительного изучения ингаляционной седации севофлураном vs пропофолом

Провели проспективное пилотное рандомизированное контролируемое клиническое исследование. Данное исследование было одобрено на заседании ЛЭК Федерального научно-клинического центра реаниматологии и реабилитологии № 5/21/1 от 23 декабря 2021 года, а также на заседании ЛЭК НИИ скорой помощи им. Н. В. Склифосовского ДЗМ № 1/2022 от 11 января 2022 года.

В исследование включены мужчины и женщины не моложе 18 лет с диагнозом «тяжелая ЧМТ», которым в остром периоде проводилась ВЧД-ориентированная интенсивная терапия. Комплекс лечебно-диагностических мероприятий в ОРИТ соответствует современным клиническим рекомендациям МЗ РФ, Ассоциации нейрохирургов России и общемировым подходам к терапии пациентов с тяжелой ЧМТ. В основной группе больных для достижения необходимого седативного эффекта использовался ингаляционный анестетик севофлуран благодаря специальному устройству AnaConDa (The anaesthetic conserving device). В контрольной же группе для достижения этой цели применялся пропофол внутривенно в стандартных дозировках. Всем

пациентам проводился мониторинг ВЧД, другим мониторируемым показателем перфузионно-метаболического сопряжения был коэффициент экстракции кислорода головным мозгом. Также оценивались параметры гемодинамики и респираторной поддержки, транскраниальной доплерографии, биоэлектрическая активность головного мозга, КТ головного мозга, лабораторные показатели, маркеры воспаления, длительность необходимой седации, проведения ИВЛ и пребывания в ОРИТ.

2.1. Общая характеристика клинических наблюдений

Исходя из сформулированной цели и задач были разработаны соответствующие критерии включения и исключения.

Критерии включения в исследование:

- Диагноз: «Внутричерепная травма» (соответствие S06.1, S06.3, S06.5, S06.6, S06.8);
- Оценка по ШКГ <9 и/или необходимость проведения седации и ИВЛ;
- Возможность проведения нейромониторинга;
- Начало проведения седации в первые сутки травмы.

Критерии исключения из исследования:

- Возраст менее 18 лет;
- Терминальная стадия неизлечимых заболеваний;
- Тяжелая сопутствующая патология органов и систем органов стадии суб- и декомпенсации;
- Беременность;
- Злокачественная гипертермия или аллергическая реакция на ИА или пропофол в анамнезе как у пациента, так и у ближайших родственников;
- Стойкая внутричерепная гипертензия ($ICP > 20$ mm Hg), не поддающаяся коррекции гиперосмолярными растворами в течение более 5 минут;
- Выраженные нарушения газообмена ($PaO_2 < 60$ mm Hg);
- Фракция кислорода во вдыхаемой смеси ($FiO_2 > 0,6$ и $PEEP > 10$ cm H₂O);
- Сочетанная травма.

С 2021 по 2023 г. в НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ обследовали 2637 пациентов с диагнозом т-ЧМТ. Консервативное лечение в стационаре получали 2214 пациентов, 423 были оперированы, а 50 – выполнили имплантацию датчика ВЧД.

После верификации диагноза изолированной т-ЧМТ и выполнения оперативного вмешательства с установкой датчика внутричерепного давления (ВЧД) пациентов рандомизировали на две группы, согласно выбору метода седации, методом запечатанных непрозрачных конвертов с «ослеплением» пациентов и без «ослепления» медицинского персонала.

После поступления в ОРИТ пациентам группы с внутривенной седацией (n=25) начинали продленное введение пропофола в дозе 2–4 мг/кг/час (группа П). В группе ингаляционной седации (n=25) пациентам осуществляли ингаляционную седацию севофлураном 4–12 мл/час (0,4–0,7 МАК) (группа С).

В процессе обследования у 3 пациентов группы С выявили сочетанную травму. Их исключили из исследования. В анализ включили 21 пациента группы С и 24 пациента группы П (т.к. в каждой группе 1 пациент умер в течение первых 12 часов от поступления).

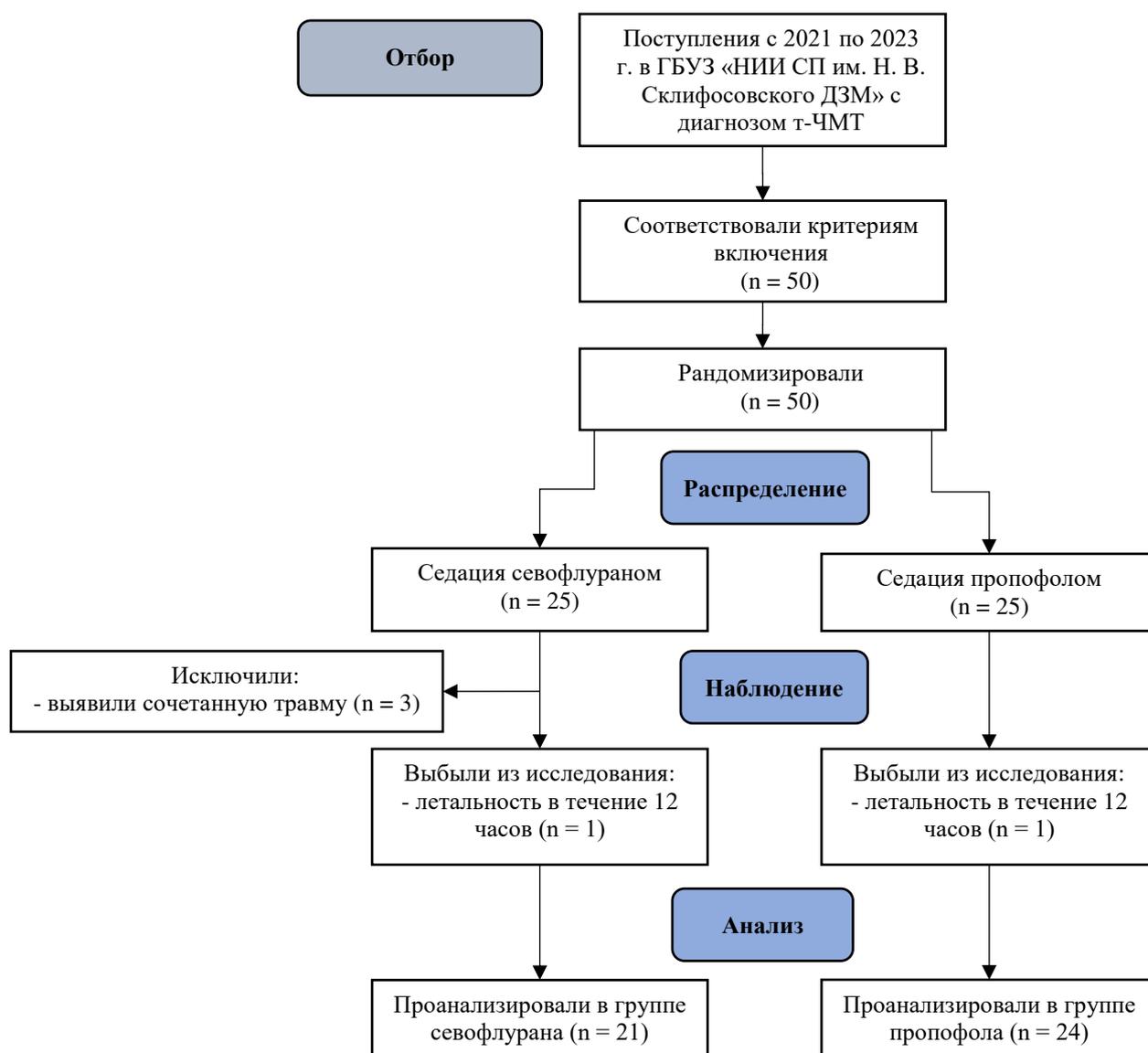


Рисунок 5. Блок-схема с указанием количества пациентов на каждом этапе исследования

2.2. Методика интенсивного лечения

Локальный протокол ведения пациентов с т-ЧМТ НИИ СП им. Н. В. Склифосовского соответствовал клиническим рекомендациям РФ МЗ и не противоречил зарубежным подходам к терапии пациентов с ЧМТ. Согласно клиническим рекомендациям МЗ Ассоциации нейрохирургов России по ведению пациентов с очаговой травмой головного мозга с целью контроля ВЧД в

качестве седативного препарата рекомендован пропофол. Однако нет доказательств, что он снижает летальность и улучшает исходы через 6 месяцев после травмы, а назначение высоких доз пропофола ассоциировано с неблагоприятными исходами [18, 19]. Рекомендовано также проведение ВЧД-ориентированной терапии у пострадавших с т-ЧМТ, зарегистрированной на компьютерной томограмме (гематома, очаг ушиба, отек, компрессия базальных цистерн).

В обеих группах с целью анальгезии применяли раствор фентанила в дозировке 2 мкг/кг/час. Респираторную поддержку всем пациентам проводили в режиме по давлению в рамках концепции «протективной ИВЛ». Группы пациентов были сопоставимы по хроническим заболеваниям, характеру травмы, объему выполненного оперативного вмешательства, наличию факта алкогольной интоксикации на догоспитальном этапе (табл. 1).

Таблица 1. Данные анамнеза, n (%) или медиана [q1; q3].

Параметр	Значения параметров в группах		p
	П, n = 24	С, n = 21	
Мужской пол	18 (75)	14 (66,7)	0,538
Возраст, лет	40 [33; 52,5]	41 [33; 43]	0,531
ИМТ	25.2 [23,1; 29]	26.6 [24; 29,2]	0,554
Наличие гипотензии при поступлении	6 (25)	6 (28,6)	0,787
Наличие сахарного диабета	2 (8,3)	1 (4,8)	0,632
Наличие артериальной гипертензии	7 (29,2)	2 (9,5)	0,100
Гипервентиляция при поступлении (pCO ₂ менее 30 mm Hg)	5 (20,8)	3 (14,3)	0,567
Употребление этанола на догоспитальном этапе	7 (29,2)	5 (23,8)	0,685
Аспирация на догоспитальном этапе	5 (20,8)	6 (28,6)	0,547
Тяжесть по шкале SOFA при поступлении	8 [4,5; 10]	8 [6; 10]	0,592
Тяжесть по шкале APACHE II при поступлении	12,5 [9,5; 16,5]	16 [13; 19]	0,106
Тяжесть по шкале FOUR при поступлении	9,5 [8; 12]	7 [6; 10]	0,053

2.2.1. Методика проведения седации

Ингаляционная седация:

- начало седации осуществляли сразу после поступления в ОРИТ из операционной под контролем установленного нейрохирургами датчика ВЧД;

- каждый пациент был подключен к прикроватному монитору с оценкой таких параметров, как частота сердечных сокращений, артериальное давление, частота дыхательных движений, сатурация;

- ИВЛ проводили с использованием аппарата фирмы Maquet или Mindray в режиме SIMV-PC в соответствии с концепцией протективной ИВЛ;

- при удовлетворении критериям включения и отсутствии противопоказаний пациенту начинали ингаляционную седацию севофлураном с помощью устройства AnaConDa в дозе от 0,4 до 0,7 МАК (4–12 мл/час) до стабилизации значения ВЧД минимальной достаточной концентрацией севофлурана в газовой смеси.

- снижение степени агрессии комплекса ВЧД-ориентированной терапии, в данном случае снижение дозы применяемого ингаляционного севофлурана проводилось по стабилизации уровня ВЧД ниже 20 мм рт.ст. более чем на 5 минут;

- мониторинг включал себя: непрерывное измерение внутричерепного давления, BIS (оценка глубины седации), измерение сатурации в луковице яремной вены со стороны повреждения ГМ, показатели гемодинамики (артериальное давление, частота сердечных сокращений, потребность в симпатомиметических препаратах (VIS шкала)), мониторинг газового состава крови, оценка уровня бодрствования (ШКГ, FOUR), оценка по шкале RAAS. Схема подключения устройства представлена на рисунке 6. Непосредственно изображение самого устройства представлено на рисунке 7.

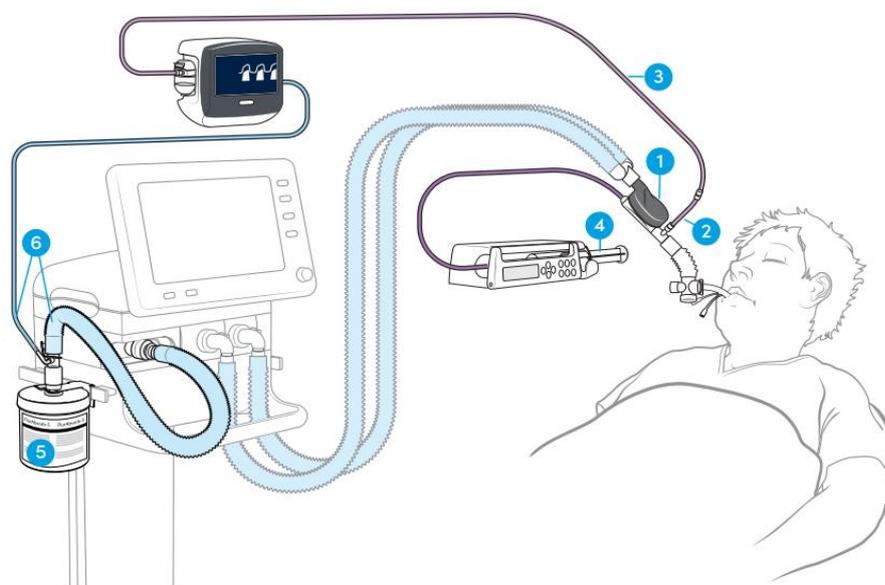


Рисунок 6. Схема подключения пациента к устройству ингаляционной седации. Примечания: 1 – фильтр системы AnaConDa; 2 – коннектор для системы газоанализатора; 3 – воздухозаборная трубка для определения концентрации ингаляционного анестетика в контуре; 4 – шприц с набранным ингаляционным анестетиком, заправленный в систему шприцевого дозатора; 5 – фильтр для

абсорбции ингаляционных анестетиков при сбросе отработанной газовой смеси; 6 – контур выхода газовой смеси из аппарата ИВЛ.

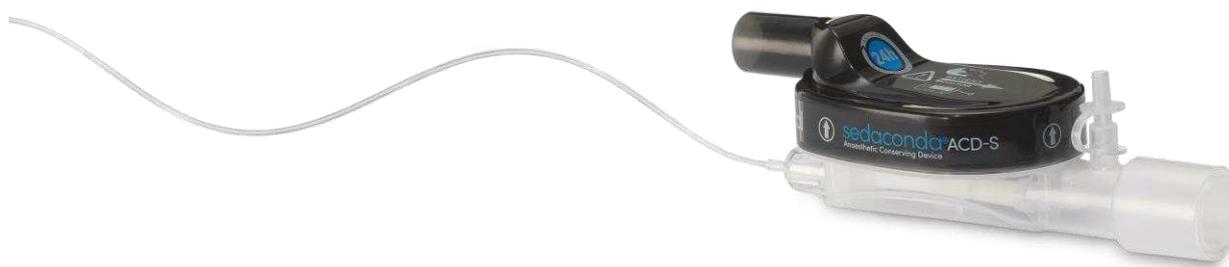


Рисунок 7. Устройство для ингаляционной седации AnaConDa.

Верхняя граница применяемых доз ингаляционного анестетика определялась по 2 параметрам:

1. Безопасные значения МАК в отношении церебрального кровотока и ВЧД для изофлурана и севофлурана – 1,1 МАК и 1,6 МАК соответственно. [35]
2. Технические характеристики устройства The Anaesthetic Conserving Device (AnaConDa), предусматривающие работу испарителя в диапазоне субанестетических концентраций. В среднем такая концентрация достигалась при скорости шприцевого дозатора:

- Изофлуран: 2–7 мл/ч (приблизительное значение фракции анестетика в конце выдоха 0,2–0,8 об. %);
- Севофлуран 4–10 мл/ч (приблизительное значение фракции анестетика в конце выдоха 0,5–1,4 об. %).

Методика внутривенной седации

- начало седации осуществляли сразу после поступления в ОРИТ из операционной под контролем установленного нейрохирургами датчика внутричерепного давления;
- каждый пациент был подключен к прикроватному монитору с оценкой таких параметров, как частота сердечных сокращений, артериальное давление, частота дыхательных движений, сатурация;
- ИВЛ проводили с использованием аппарата фирмы Maquet или Mindray в режиме SIMV-PC в соответствии с концепцией протективной ИВЛ;
- при удовлетворении критериям включения и отсутствии противопоказаний пациенту начинали внутривенную седацию пропофолом в дозе от 2 до 4 мкг/кг/час;

- снижение степени агрессии комплекса ВЧД-ориентированной терапии, в данном случае снижение дозы применяемого внутривенного пропофола проводилось по стабилизации уровня ВЧД ниже 20 мм рт.ст. более чем на 5 минут;

- мониторинг включал себя: непрерывное измерение внутричерепного давления, BIS (оценка глубины седации), измерение сатурации в луковиче ярёмной вены со стороны повреждения ГМ, показатели гемодинамики (артериальное давление, частота сердечных сокращений, потребность в симпатомиметических препаратах (VIS шкала)), мониторинг газового состава крови, оценка уровня бодрствования (ШКГ, FOUR), оценка по шкале RAAS.

2.2.2. Параметры мониторинга

Измерение ВЧД выполняли инвазивным методом с помощью датчика «*Spiegelberg*» («Шпигельберг (ГмбХ & Ко.) КГ», Германия, «*Spiegelberg*» (GmbH & Co.) KG, Tempowerkring 4, 21079 Hamburg, Germany. Номер регистрационного досье № РД-6327/4584 от 20.02.2015. от 16 октября 2015 года № РЗН 2015/3192). При поступлении в ОРИТ всем пациентам выполняли установку центрального венозного катетера (ЦВК) в луковичу ярёмной вены, с последующим рентген-контролем (**рисунок 8**).

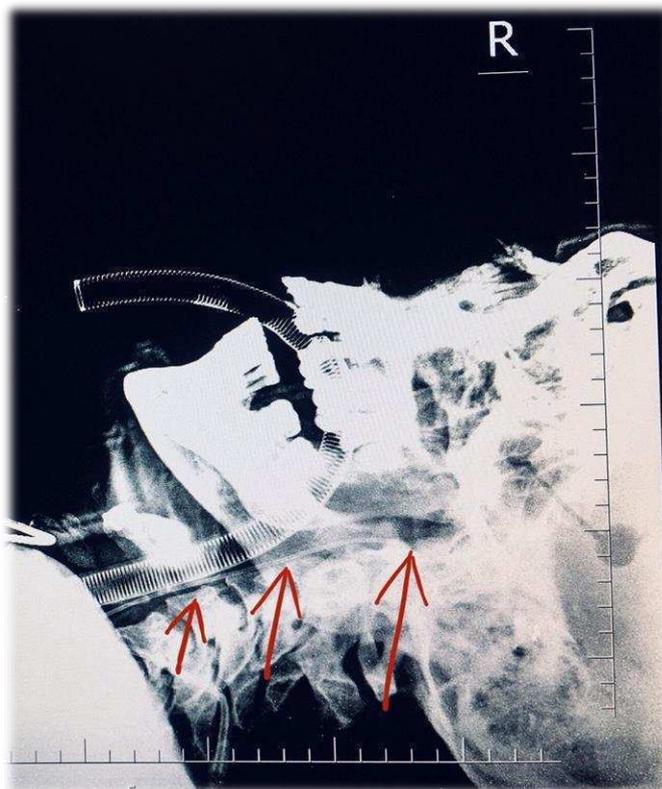


Рисунок 8. Катетер, установленный в луковичу ярёмной вены. Рентгенологический контроль высоты стояния дистального края катетера.

Для оценки кислотно-основного и газового состава крови использовали анализатор Radiometer ABL800. Также оценивали параметры гемодинамики и респираторной поддержки,

проводили контроль ЭКГ, транскраниальной доплерографии, биоэлектрической активности головного мозга, компьютерной томографии (КТ) головного мозга, лабораторных показателей общего и биохимического анализов, газового, электролитного и метаболического состав крови, маркеров воспаления, длительности необходимой седации, проведения ИВЛ и пребывания в ОРИТ.

Одним из мониторируемых показателей перфузионно-метаболического отношения был коэффициент экстракции кислорода (КЭК) головным мозгом. Расчет выполнялся по формуле:

$$K = [SpO_2 (a) - SpO_2 (v)] / SpO_2 (a),$$

где К – коэффициент экстракции, SpO₂ (a) – сатурация артериальной крови, а SpO₂ (v) – сатурация крови из луковичи ярёмной вены.

Нормальные значения «К» для головного мозга составляют 25–45% (при условии адекватной SpO₂ в луковиче ярёмной вены). Однако важно понимать, что отклонения SpO₂ в «ретро-вене», а, соответственно, и значения коэффициента экстракции кислорода, допустимы при наличии массивного очага ушиба и отёка-ишемии вещества головного мозга. Также оценивались параметры гемодинамики и респираторной поддержки, ЭКГ, транскраниальная доплерография, биоэлектрическая активность головного мозга, компьютерная томография (КТ) головного мозга, лабораторные показатели общего и биохимического анализов, газовый, электролитный и метаболический состав крови, маркеры воспаления, длительность необходимой седации, проведения ИВЛ и пребывания в ОРИТ.

Статистический анализ:

Накопление и первичный анализ данных проводили с использованием табличного процессора Microsoft Office Excel 2019. Описательная статистика количественных данных представлена в формате Me (Q1; Q3), где Me – медианное значение, Q1 – первый квартиль (25-й процентиль) и Q3 – третий квартиль (75-й процентиль). Частотные данные представлены в формате N (%), где N – абсолютное количество наблюдений в группе, а % – процент числа наблюдений в группе.

Для оценки соответствия распределения полученных данных нормальному закону был применен критерий Шапиро-Уилка. В связи с тем, что распределения данных большинства анализируемых параметров значительно отличались от нормального, для сравнительного межгруппового анализа количественных независимых переменных использовался непараметрический U-критерий Манна-Уитни. Для сравнения частотных переменных между независимыми группами применялся критерий Хи-квадрат или точный тест Фишера (в случаях, когда частота исхода составляла менее 10%). Сила взаимосвязи между параметрами определялась через ранговый коэффициент корреляции Спирмена. Критический уровень значимости (p) был установлен на уровне 0,05 (двусторонний). Статистический анализ данных осуществлялся с

помощью SPSS Statistics (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 27.0.1, Armonk, NY: IBM Corp) и MedCalc® Statistical Software version 20.305 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium). Для создания графиков, точечных диаграмм и табличного представления результатов использовалась программа “Microsoft Office Excel 2019”.

2.3. Сравнительный анализ влияния вида седации на тяжесть течения основного заболевания и вторичные осложнения

Было проанализировано 45 пациентов с изолированной т-ЧМТ: ингаляционную седацию севофлураном получали 14 мужчин и 7 женщин, а внутривенно пропофол – 18 мужчин и 6 женщин. Характер повреждения головного мозга по данным КТ и объем выполненного оперативного вмешательства указаны в **таблице 2**.

Таблица 2. Характер повреждения и объем оперативного вмешательства

Признак	Частота регистрации признака в группах, n (%)		p
	II, n = 24	C, n = 21	
Субдуральная гематома	17 (70,8)	16 (76,2)	0,685
Эпидуральная гематома	7 (29,2)	9 (42,6)	0,338
Внутричерепная гематома	5 (20,8)	4 (19,0)	0,881
Очаги ушибов	22 (91,7)	19 (90,5)	0,889
T-САК	21 (87,5)	17 (80,95)	0,545
Ликворея	4 (16,7)	5 (23,8)	0,550
Перелом свода и основания черепа	20 (83,3)	14 (66,7)	0,194
Декомпрессивная трепанация черепа	15 (62,5)	9 (42,9)	0,188

Применение ингаляционной седации способствовало снижению уровня ВЧД при сопоставимой глубине седации. Значения ВЧД в обеих группах за время проведения седативной терапии в послеоперационном периоде оставались в пределах установленной нормы. Причем у пациентов на ингаляционной седации отмечается более выраженное снижение ВЧД на 2-е сутки (9,5 мм рт.ст. против 17,3 мм рт.ст., $p=0,003$) и 3-и сутки (10 мм рт.ст. против 14,2 мм рт.ст., $p=0,005$) (рисунок 9). При условии, что по данным BIS-мониторинга глубина седации статистически не различалась на 2-е сутки (60 и 48,5, $p=0,070$) и на 3-и сутки (61 и 46, $p=0,095$).

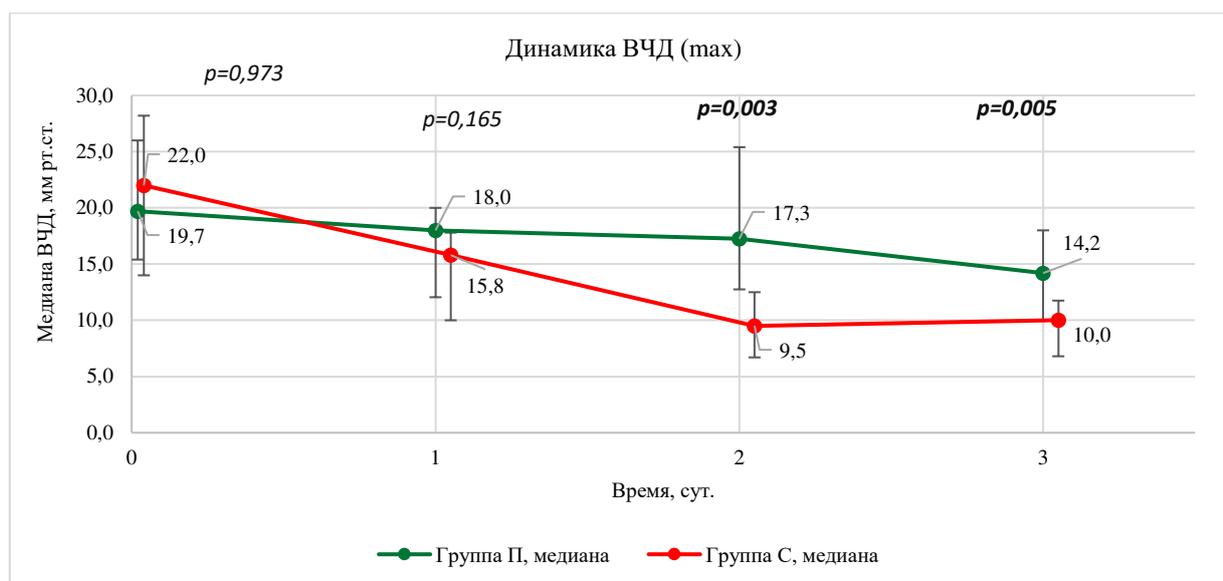


Рисунок 9. Динамика внутричерепного давления (мм рт.ст.) в первые 3-е суток. Примечания: на 0-е ($p=0,973$) и 1-е ($p=0,165$) сутки разница в показателях не являлась значимой. На 2-е ($*p = 0,003$) и 3-е сутки ($**p=0,005$) уровень ВЧД был значимо ниже в группе применения севофлурана.

Ингаляционная седация снижала КЭК со стороны повреждения. Было выявлено, что значение КЭК у пациентов основной группы было статистически значимо ниже на вторые сутки, по сравнению с контрольной (23,3 против 30,2, $p=0,006$) и на 3-и сутки (22,7 против 31,2, $p<0,001$) (таблица 3). Также применение ИА приводило к улучшению гемодинамических показателей пациентов. Среднее артериальное давление статистически значимо выше с 1-х по 3-и сутки наблюдения и лечения при использовании севофлурана, нежели пропофола (табл. 3). При этом не было получено статистически значимой разницы в дозе необходимой вазоактивной и инотропной поддержке по данным VIS.

Таблица 3. Динамические данные за первые 3 суток

	Дни, сутки	Группа II, медиана [q1; q3]	Группа С, медиана [q1; q3]	p
Динамика внутричерепного давления (мм рт.ст.)	0	19,7 [15,4; 26,0]	22,0 [14,0; 28,2]	0,973
	1	18,0 [12,1; 20,0]	15,8 [10,0; 17,8]	0,165
	2	17,3 [12,8; 25,4]	9,5 [6,7; 12,5]	0,003
	3	14,2 [10,0; 18,0]	10,0 [6,8; 11,8]	0,005
Коэффициент экстракции кислорода (мм рт.ст.)	0	23,1 [15,0; 37,7]	38,5 [21,9; 47,1]	0,076
	1	28,3 [22,3; 33,3]	27,5 [22,7; 31,0]	0,633
	2	30,2 [22,0; 37,4]	23,3 [19,8; 25,5]	0,006

	3	31,2 [25,2; 36,4]	22,7 [19,2; 24,6]	<0,001
Динамика среднего артериального давления (мм рт.ст.)	0	84,0 [76,0; 89,0]	84,0 [76,0; 89,0]	0,785
	1	80,0 [75,0; 85,0]	86,0 [82,0; 90,0]	0,003
	2	81,0 [73,5; 88,0]	84,0 [80,0; 90,0]	0,033
	3	80,0 [73,5; 82,0]	86,0 [82,0; 90,0]	<0,001
Динамика VIS (баллы)	0	25,0 [0,0; 60,0]	30,0 [0,0; 70,0]	0,855
	1	29,0 [0,0; 85,0]	20,0 [0,0; 50,0]	0,290
	2	21,0 [0,0; 95,0]	4,0 [0,0; 45,0]	0,185
	3	10,0 [0,0; 80,0]	10,0 [0,0; 60,0]	0,795
Динамика BIS (относ. ед.)	0	65,0 [45,0; 72,0]	57,0 [45,0; 61,0]	0,055
	1	47,5 [40,0; 56,0]	59,0 [47,0; 64,0]	0,094
	2	48,5 [37,5; 58,0]	60,0 [48,0; 67,0]	0,070
	3	46,0 [38,0; 68,0]	61,0 [53,0; 70,0]	0,095

Уже спустя 24 часа седативной терапии статистически значимо различались индексы PF (PaO_2/FiO_2). Изначально группы были сопоставимы по респираторному статусу, однако уже к первым суткам на фоне применения севофлурана отмечалась тенденция к увеличению респираторного индекса относительно контрольной группы ($p = 0,05$). С 3-х по 7-е сутки применение ингаляционной седации позволило значимо улучшить показатели газообмена легких (рисунок 10).

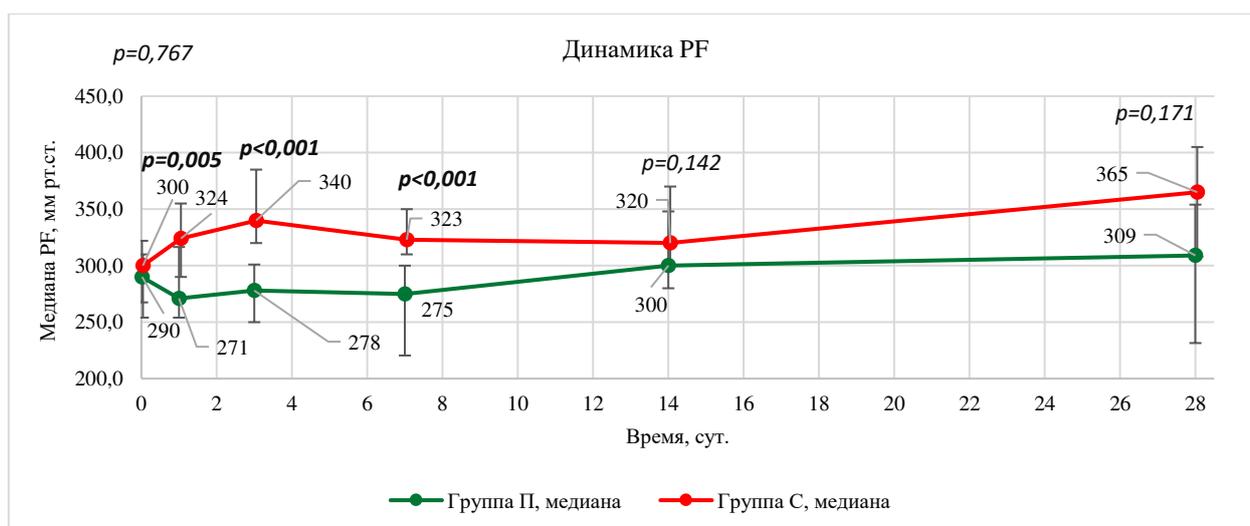


Рисунок 10. Динамика индекса PF (относ. ед.) за время лечения ОРИТ.

Структура осложнений в группах не имела статистически значимых различий за исключением инфекционных осложнений, таких как пневмония и менингит (табл. 4). В группе севофлурана отмечалось статистически значимое снижение частоты развития пневмоний – 9 случаев при седации севофлураном против 18 случаев при седации пропофолом ($p = 0,028$; табл. 4). Общее количество инфекционных осложнений также встречалось меньше в группе севофлурана (13 случаев) по сравнению с группой пропофола (21 случай) ($p = 0,046$).

Таблица 4. Структура выявленных осложнений

Вид осложнений	Частота регистрации и сроки в группах		p
	П, n = 24	С, n = 21	
Менингит	8 (33,3%)	9 (42,9%)	0,511
Судороги	2 (8,33%)	5 (23,8%)	0,153
ОПП	7 (29,2%)	5 (23,8%)	0,685
ТЭЛА	4 (16,7%)	2 (9,52%)	0,482
ОРДС	11 (45,8%)	4 (19,1%)	0,057
Пневмония	18 (75,0%)	9 (42,86%)	0,028*
Летальность к 30 сут.	14 (58,33%)	7 (33,3%)	0,094
Дни на ИВЛ	12 (8;20)	14 (10;19)	0,715
Дни в ОРИТ	18 (11;25)	20 (12;31)	0,681
Инфекционные осложнения в ОРИТ	21 (87,5%)	13 (61,9%)	0,046*
Тромботические осложнения	15 (62,6%)	11 (52,4%)	0,493
СПОН (ОРДС и ОПП)	13 (54,2%)	7 (33,3%)	0,161
МАСЕ	13 (54,2%)	8 (38,1%)	0,281
МАСЕ с ТЭЛА	14 (58,3)	10 (47,6)	0,472

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время применение ИА в условиях ОРИТ в нашей стране не распространено повсеместно, несмотря на наличие всех разрешительных документов. Отчасти это связано с отсутствием четких показаний для выбора данного метода седации определенными опасениями медицинского персонала по поводу безопасности продленной ингаляционной седации вне операционной. Также имеются противоречивые данные о безопасности применения данного метода у пациентов с церебральным повреждением, что серьезно ограничивает их применение, несмотря на преимущества. Исследование Purucker и соавт. 2015 года демонстрирует, что у части пациентов в остром периоде интракраниальной катастрофы применение ИА вызвало повышение ВЧД. Однако спустя год R. Vadenes и F. Bilotta публикуют статью в British Journal of Anaesthesia, комментируя полученные данные Purucker JS и соавт. Авторы предполагают, что возникшие проблемы, связанные с повышением ВЧД, могут быть объяснены неадекватной коррекцией артериального парциального давления углекислого газа ($PaCO_2$). При использовании устройства AnaConDa происходит добавление мертвого пространства (приблизительно на 50–150 мл) к дыхательному контуру. Увеличение минутного объема вентиляции нормализует уровень CO_2 и, следовательно,

церебральный кровоток. Зачастую т-ЧМТ сопровождается субарахноидальным кровоизлиянием (САК), способным отягчать течение заболевания развитием церебрального ангиоспазма. Улучшение регионального мозгового кровотока без значимого повышения внутричерепного давления перспективно в предотвращении и снижении выраженности отсроченной ишемии. Такой же эффект наблюдался у пациентов, которым проводили ингаляционную седацию в комплексной терапии аневризматического САК. На сегодняшний день достаточно хорошо изучены неанестетические эффекты ингаляционных анестетиков; анестетическое пре- и посткондиционирование, защита гликокаликса, противовоспалительные и антиоксидантные их свойства, которые позволяют предположить возможное положительное влияние на клинические исходы нейротравмы. Вместе с тем недавнее экспериментальное исследование показало негативное влияние пропофола на течение черепно-мозговой травмы у крыс, за счет увеличения интенсивности апоптоза нейрональных клеток.

В нашем исследовании не было выявлено значимых побочных эффектов применения ИА для продленной седации у пациентов с т-ЧМТ. Более того, было показано отсутствие критических и клинически значимых подъемов ВЧД в течение всего времени седации. Данный факт противоречит основному опасению intensivистов, что применение севофлурана может привести к увеличению ВЧД и прогрессированию отека головного мозга. Напротив, применение ИА в субанестетических дозах от 0,4 до 0,7 МАК подтвердило экспериментальные данные о снижении ВЧД за счет подавления метаболизма и вазоконстрикции. Также было выявлено снижение уровня КЭК, что говорит о замедлении метаболизма и о создании условий для сохранения жизнеспособности ткани головного мозга в остром периоде церебрального повреждения. Учитывая высокие показатели BIS-мониторинга при использовании ИА, можно предположить, что при необходимости, например, при комплексном лечении рефрактерного и супер-рефрактерного эпилептических статусов, возможно дальнейшее усиление седации. При отсутствии показаний для проведения глубокой седации необходимо стремиться к ее минимально достаточному влиянию на биоэлектрическую активность мозга. Полученные нами результаты BIS и ВЧД позволяют предположить, что использование ИА способствует раннему началу реабилитации без угрозы развития внутричерепной гипертензии. Нельзя недооценить и благотворное влияние на респираторную систему, выраженное в приросте индекса PF с первых суток начала ингаляции. Также меньшее влияние на среднее артериальное давление по сравнению с пропофолом способствует поддержанию целевого церебрального перфузионного давления, стабилизируя гемодинамику у пациентов с ее дисфункцией. Снижение частоты развития инфекционных осложнений, таких как пневмония и менингит, благодаря ингаляционной седативной терапии ведет к минимизации рисков развития вторичного повреждения головного мозга, что предположительно улучшает исходы заболевания и снижает затраты системы

здравоохранения. Однако мы не получили статистически значимой разницы в развитии ОРДС, судорог и летальных исходов в зависимости от выбора метода седации. Конечно, авторы понимают, что объем выборки данного пилотного исследования мал, поэтому требуется проведение дальнейших многоцентровых рандомизированных клинических исследований.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рекомендовано применение продленной седации с использованием севофлурана у пациентов с т-ЧМТ в диапазоне 0,4–0,7 МАК при невозможности использования пропофола или иных внутривенных гипнотиков.
2. Использование ингаляционной седации рекомендовано в условиях непрерывного мониторинга внутричерепного давления.
3. Рекомендовано использование ингаляционной седации в рамках профилактики развития респираторных осложнений при длительной ИВЛ.
4. Рекомендовано применение ингаляционной седации с целью нейропротекции в остром периоде черепно-мозговой травмы.

Приложение 1.

Шкала болевого поведения BPS Behavioral Pain Scale

Признак	0	1	2	Оценка
Лицо	Мышцы лица расслаблены	Мимические мышцы напряжены, хмурый взгляд	Сжатые челюсти, гримаса боли	0 - 2
Беспокойство	Пациент расслаблен, движения нормальные	Нечастые беспокойные движения, смена положения тела	Частые беспокойные движения, включая голову, постоянные смены положения тела	0 - 2
Мышечный тонус	Нормальный мышечный тонус	Повышенный тонус, сгибание пальцев рук и ног	Мышечная ригидность	0 - 2
Речь	Никаких посторонних звуков	Редкие стоны, крики, хныканье и ворчание	Частые или постоянные стоны, крики, хныканье и ворчание	0 - 2
Контактность, управляемость	Спокоен, охотно сотрудничает	Возможно успокоить словом, выполняет предписания персонала	Трудно успокоить словом, негативное отношение к персоналу, не выполняет предписания	0 - 2
Общая оценка: (0 - 10)				0 - 10

**Лист оценки боли невербальных пациентов
(CPOT - Critical-Care Patient Observation Tool)**

Показатель	Балл		Описание
Выражение лица (Facial expressions)	Расслабленное, нейтральное	0	Напряжение мышц не наблюдается
	Напряженное	1	Пациент хмурится, опускает бровь, напрягает глазные орбиты или любые другие изменения (например, открывает глаз/а или текут слезы во время болезненных процедур)
	Гримасы	2	Все предыдущие движения плюс у пациента крепко закрыты веки (возможно, у пациента открыт рот или он/она покусывает эндотрахеальную трубку)
Движения тела (Body movements)	Отсутствие движений или нормальное положение тела	0	Вообще не двигается (это не означает что пациент не испытывает боль) или у пациента нормальное положение тела (движения не направлены на участок боли или движения не с целью защиты)
	Защита	1	Медленные, осторожные движения, касается или трет участок боли, пытается привлечь внимание движениями
	Беспокойство	2	Пациент пытается вытащить эндотрахеальную трубку, пытается сесть, двигает конечностями, не следует командам и борется с персоналом, пытается встать с постели
Толерантность к ИВЛ (для интубированных пациентов) (Compliance with the ventilator - intubated patients)	Толерантен к ИВЛ	0	Сигналы на мониторах не активированы, легкое дыхание
	Кашляет, но толерантен	1	Кашляет, сигналы на мониторе активируются, но спонтанно/самопроизвольно отключаются
	Борется с ИВЛ	2	Асинхрония: блокирует вентиляцию, сигналы часто активируются
или		или	
Издавание звуков (для неинтубированных пациентов) (Vocalization - non-intubated patients)	Издаваемые звуки (разговор) нормального тона или нет звука	0	Издаваемые звуки (разговор) нормального тона или нет звука
	Вздыхает, стонет	1	Вздыхает, стонет
	Кричит, рыдает	2	Кричит, рыдает
Напряжение мышц (Muscle tension) Оценка пассивного сгибания и	Расслаблены	0	Не сопротивляется пассивным движениям
	Напряжены, ригидны	1	Сопротивляется пассивным движениям /Resistance to passive movements
	Очень напряжены или очень ригидны	2	Сильно сопротивляется пассивным движениям, невозможно завершить движения.

разгибания верхних конечностей, когда пациент находится в состоянии покоя, или оценки, когда пациента переворачивают.			
---	--	--	--

Итог:

0-1 – нет боли, покой / выжидательная тактика.

2-5 – боль есть, но медикаментозная помощь не обязательна (решает врач).

6-8 – боль есть, рассмотреть медикаментозную терапию (решает врач).

Инструкция по применению Шкалы оценки боли невербальных пациентов (CROT):

1. Оценить боль в покое (**П**), наблюдая за пациентом в течение 1 минуты два раза в сутки (**утром и вечером**).

- в клетке «балл»: указать цифру и букву. Например, «1П» – в покое 1 балл.

- в клетке «оказана помощь»: указать ноль «0», если покой / выжидательная тактика.

2. Оценить боль повторно во время болезненных манипуляций (**М**): **смена трахеостомической трубки, установка/смена назогастрального зонда, установка/смена мочевого катетера**, чтобы обнаружить изменения в поведении пациента при боли.

- в клетке «балл»: указать цифру и букву. Например, «6М» – при манипуляции 6 баллов.

- в клетке «оказана помощь»: указать, что сделано **по решению врача**.

3. Оценить боль еще раз для проверки реакции пациента (**Р**) на оказанную помощь:

- в клетке «время»: если назначен медикамент **в/в**, оценить боль через 30 мин после введения, если медикамент **per os** – через час после принятия; если немедикаментозная терапия или покой, оценить через 15 минут после предыдущей оценки боли.

- в клетке «балл»: указать цифру и букву. Например, «3Р» – реакция пациента 3 балла.

- в клетке «оказана помощь»: указать ноль «0», если боль снижена до уровня в покое, и прекратить оценку до следующей болезненной манипуляции. Если боль не снижается до уровня в покое, оказать помощь по решению врача.

Список использованных источников

1. Клинические рекомендации – Очаговая травма головного мозга – 2022-2023-2024 (13.05.2022)
2. Marshall L., Marshall S., Klauber M., Clark M. A new classification of head injury based on computerized tomography // *J. Neurosurg.* – 1991. – Vol. 75. – P. 14–20.
3. Васильева Е.Б., Талыпов А.Э., Синкин М.В., Петриков С.С. Особенности клинического течения и прогноз исходов тяжелой черепно-мозговой травмы // *Журнал им. Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь».* – 2019. – Т. 8, № 4. – С. 423–429. – DOI: 10.23934/2223-9022-2019-8-4-423-429.
4. Крылов В.В. Хирургия тяжелой черепно-мозговой травмы / Под общ. ред. В.В. Крылова, А.Э. Талыпова, О.В. Левченко. – М., 2019. – 647 с.
5. Булава Г.В. Патогенетические механизмы органной дисфункции при тяжелой сочетанной травме // *Журнал им. Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь».* – 2023. – Т.12, № 1. – С:92-98. <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2023-12-1-92-98>
6. Lord J.M., Midwinter M.J., Chen Y.F. et al. The systemic immune response to trauma: an overview of pathophysiology and treatment // *Lancet.* – 2014. – Vol. 384, № 9952. – P. 1455–1465. – DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60687-5.
7. Li R., Ye J.J., Gan L. et al. Traumatic inflammatory response: pathophysiological role and clinical value of cytokines // *Eur. J. Trauma Emerg. Surg.* – 2023. – DOI: 10.1007/s00068-023-02388-5.
8. Nunnari J., Suomalainen A. Mitochondria: in sickness and in health // *Cell.* – 2012. – Vol. 148, № 6. – P. 1145–1159. – DOI: 10.1016/j.cell.2012.02.035.
9. West A.P., Shadel G.S. Mitochondrial DNA in innate immune responses and inflammatory pathology // *Nat. Rev. Immunol.* – 2017. – Vol. 17, № 6. – P. 363–375. – DOI: 10.1038/nri.2017.21.
10. McKee C.A., Lukens J.R. Emerging roles for the immune system in traumatic brain injury // *Front. Immunol.* – 2016. – Vol. 7. – P. 556. – DOI: 10.3389/fimmu.2016.00556.
11. Bouvier D. et al. Reference ranges for serum S100B protein during the first three years of life // *Clin. Biochem.* – 2011. – Vol. 44. – P. 927–929.
12. Сосновский Е.А., Пурас Ю.В., Талыпов А.Э. Биохимические маркеры черепно-мозговой травмы // *Нейрохирургия.* – 2014. – № 2. – С. 83–91. – DOI: 10.17650/1683-3295-2014-0-2-83-91.
13. Nylen K., Ost M., Csajbok L.Z. et al. Increased serum-GFAP in patients with severe traumatic brain injury is related to outcome // *J. Neurol. Sci.* – 2006. – Vol. 240, № 1–2. – P. 85–91.

14. Zemlan F.P., Jauch E.C., Mulchahey J.J. et al. C-tau biomarker of neuronal damage in severe brain injured patients: association with elevated intracranial pressure and clinical outcome // *Brain Res.* – 2002. – Vol. 947, № 1. – P. 131–139.
15. Goodman S.R., Lopresti L.L., Riederer B.M. et al. Brain spectrin (240/235A): a novel astrocyte specific spectrin isoform // *Brain Res. Bull.* – 1989. – Vol. 23, № 4–5. – P. 311–316.
16. Дадаев Х.Х., Сабиров Д.М., Юлдашев Ф.А., Красненкова М.Б. Аналгоседация в интенсивной терапии тяжелой черепно-мозговой травмы // *Вестник экстренной медицины.* – 2015.
17. Chanques G., Gélinas C. Monitoring pain in the intensive care unit (ICU) // *Intensive Care Med.* – 2022. – Vol. 48, № 10. – P. 1508–1511. – DOI: 10.1007/s00134-022-06807-w.
18. Методические рекомендации – Седация пациентов в отделениях анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии – 2023.
19. Celis-Rodriguez E., Diaz Cortes J.C., Cardenas Bolivar Y.R. et al. Evidence-based clinical practice guidelines for the management of sedoanalgesia and delirium in critically ill adult patients // *Med. Intensiva.* – 2020. – Vol. 44, № 3. – P. 171–184.
20. Helbok R., Kurtz P., Schmidt M.J. et al. Effects of the neurological wake-up test on clinical examination, intracranial pressure, brain metabolism and brain tissue oxygenation in severely brain-injured patients // *Crit. Care.* – 2012. – Vol. 16. – P. R226.
21. Hemphill S., McMenamin L., Bellamy M.C., Hopkins P.M. Propofol infusion syndrome: a structured literature review and analysis of published case reports // *Br. J. Anaesth.* – 2019. – Vol. 122, № 4. – P. 448–459. – DOI: 10.1016/j.bja.2018.12.025.
22. Hanna J.P., Ramundo M.L. Rhabdomyolysis and hypoxia associated with prolonged propofol infusion in children // *Neurology.* – 1998. – Vol. 50, № 1. – P. 301–303. – DOI: 10.1212/wnl.50.1.301.
23. Roberts R.J., Barletta J.F., Fong J.F. et al. Incidence of propofol-related infusion syndrome in critically ill adults: a prospective, multicenter study // *Crit. Care.* – 2009. – Vol. 13. – P. 169. – DOI: 10.1186/cc8145.
24. Гребенчиков О.А., Кулабухов В.В., Шабанов А.К. и др. Перспективы применения ингаляционной седации в интенсивной терапии // *Анестезиология и реаниматология.* – 2022. – Т. 3. – С. 84–94.
25. Kong K.L., Willatts S.M., Prys-Roberts C. Isoflurane compared with midazolam for sedation in the intensive care unit // *BMJ.* – 1989. – Vol. 298, № 6683. – P. 1277–1280. – DOI: 10.1136/bmj.298.6683.1277.
26. Andropoulos D.B. Effect of Anesthesia on the Developing Brain: Infant and Fetus // *Fetal Diagn. Ther.* – 2018. – Vol. 43, № 1. – P. 1–11. – DOI: 10.1159/000475928.

27. Mesnil M., Capdevila X., Bringuier S. et al. Long-term sedation in intensive care unit: a randomized comparison between inhaled sevoflurane and intravenous propofol or midazolam // *Intensive Care Med.* – 2011. – Vol. 37, № 6. – P. 933–941. – DOI: 10.1007/s00134-011-2187-3.
28. Hellström J., Öwall A., Martling C.R., Sackey P.V. Inhaled isoflurane sedation during therapeutic hypothermia after cardiac arrest: a case series // *Crit. Care Med.* – 2014. – Vol. 42, № 2. – P. 161–166. – DOI: 10.1097/CCM.0b013e3182a643d7.
29. Sackey P.V., Martling C.R., Granath F., Radell P.J. Prolonged isoflurane sedation of intensive care unit patients with the Anesthetic Conserving Device // *Crit. Care Med.* – 2004. – Vol. 32, № 11. – P. 2241–2246. – DOI: 10.1097/01.ccm.0000145951.76082.77.
30. Raub D., Platzbecker K., Grabitz S.D. et al. Effects of Volatile Anesthetics on Postoperative Ischemic Stroke Incidence // *J. Am. Heart Assoc.* – 2021. – Vol. 10, № 5. – P. e018952. – DOI: 10.1161/JAHA.120.018952.
31. Villa F., Iacca C., Molinari A.F. et al. Inhalation versus endovenous sedation in subarachnoid hemorrhage patients: effects on regional cerebral blood flow // *Crit. Care Med.* – 2012. – Vol. 40, № 10. – P. 2797–2804. – DOI: 10.1097/CCM.0b013e31825b8bc6.
32. Chen S., Lotz C., Roewer N., Broscheit J.A. Comparison of volatile anesthetic-induced preconditioning in cardiac and cerebral system: molecular mechanisms and clinical aspects // *Eur. J. Med. Res.* – 2018. – Vol. 23, № 1. – P. 10. – DOI: 10.1186/s40001-018-0308-y.
33. Jung S., Na S., Kim H.B. et al. Inhalation sedation for postoperative patients in the intensive care unit: initial sevoflurane concentration and comparison of opioid use with propofol sedation // *Acute Crit. Care.* – 2020. – Vol. 35, № 3. – P. 197–204. – DOI: 10.4266/acc.2020.00213.
34. Temesgen N., Chekol B., Tamir T. et al. Adult sedation and analgesia in a resource limited intensive care unit - A Systematic Review and evidence based guideline // *Ann. Med. Surg.* – 2021. – Vol. 66. – P. 102356. – DOI: 10.1016/j.amsu.2021.102356.
35. Шпанер Р.Я., Баялиева А.Ж., Пашеев А.В. и др. Ингаляционные анестетики и защита мозга при нейрохирургических вмешательствах // *Казанский медицинский журнал.* – 2008. – № 6.