



Стратегії контролю на основі мультимодального нейромоніторингу при важкій черепно-мозковій травмі

Крістос Лазарідіс¹ • Брендон Форман²

Прийнято: 14 липня 2023 р. / опубліковано онлайн: 25 липня 2023 р.
©Американське товариство експериментальної нейротерапії (ASENT)

Анотація

Вторинне пошкодження мозку після нейротравми складається з безлічі різних, потенційно паралельних і взаємодіючих механізмів, які можуть посилювати первинне пошкодження мозку. Комплексний нейромоніторинг - це метод вимірювання різних аспектів роботи мозку. Він дозволяє зрозуміти ознаки цих різних патомеханізмів і виявити, вилікувати або запобігти потенційно оборотним вторинним ушкодженням головного мозку. Треба підкреслити, що найбільш дослідженими інвазивними параметрами є внутрішньочерепний тиск (ВЧТ), церебральний перфузійний тиск (ЦПТ), індекси ауторегуляції, парціальний тиск кисню в тканинах мозку, а також показники тканинної енергії та метаболізму, такі як співвідношення *лактат/піруват*. Розуміння локального метаболічного стану мозкової тканини з метою виявлення патології та розробки відповідних стратегій лікування - є сферою активних досліджень. В наш час проводиться кілька клінічних досліджень для визначення ролі моніторингу оксигенації мозкової тканини та електрокортикографії в поєднанні з іншою мультимодальною нейромоніторинговою інформацією, включаючи моніторинг ВЧТ і ЦПТ. Ці дослідження наочно показали, що визначення оптимального ЦПТ для індивідуального контролю артеріальним тиском і ВЧТ є можливим, але для повноцінного розуміння цієї проблематики потрібні остаточні дані клінічних досліджень. Подальша робота все ще необхідна для визначення та клінічної кореляції закономірностей, які виникають в результаті інтегрованих вимірювань метаболізму, тиску, потоку, оксигенації та електрофізіології. Патолофізіологічні мішені і точні стратегії контролю критичних станів, спрямовані на усунення їх першопричин, дозволяють зменшити кількість вторинних ушкоджень, а головне - мають потенціал для покращення результатів лікування пацієнтів. Досягнення в схемах клінічних досліджень можуть встановити нові стандарти використання мультимодального нейромоніторингу для надання індивідуалізованої клінічної допомоги.

Ключові слова: Нейромоніторинг - Внутрішньочерепний тиск - Мозковий шок (*примітка перекладача:* нейрогенний шок) - Кисень мозкової тканини - Співвідношення *лактат/піруват* - Реактивність на тиск.

Вступ

За оцінками, у світі щорічно реєструється понад 27 мільйонів випадків нейротравми, і майже 5,5 мільйона пацієнтів страждають від важких черепно-мозкових травм (ЧМТ), які потребують інтенсивної терапії [1,2].

Це замовна оглядова стаття *Наступне покоління клінічних досліджень черепно-мозкової травми*.

Електронна пошта Христос Лазарідіс
lazaridis@uchicagomedicine.org

¹ Відділення нейроанестезії, кафедра неврології та реабілітаційної медицини, Університет Цинциннаті, Цинциннаті, Огайо, США.

² Відділення нейроанестезії, кафедра неврології та реабілітаційної медицини, Університет Цинциннаті, Цинциннаті, Огайо, США.

Незважаючи на прогрес у лікуванні, ЧМТ продовжує супроводжуватися високою смертністю (20-40%) і значною захворюваністю серед постраждалих, половина з яких, за оцінками експертів, мають помірну або важку інвалідність навіть через 1 рік після травми [3,4].

Тож основним завданням інтенсивної терапії після ЧМТ є запобігання, виявлення та пом'якшення наслідків вторинних ушкоджень головного мозку (ВУГМ), які, як відомо, спричиняють незворотні пошкодження мозкової тканини та сприяють погіршенню результатів лікування пацієнтів [5-8]. ВУГМ характеризуються каскадом біохімічних, клітинних і молекулярних подій, що лежать в основі еволюційного пошкодження структурних тканин, і обумовлені впливом системних пошкоджень, таких як *гіпотензія* та *гіпоксемія* [9]. Для клінічної концептуалізації ВУГМ був запропонований термін "мозковий шок", подібний до гострої системної

недостатності кровообігу, пов'язаної з невідповідністю між надходженням кисню та енергетичних субстратів і потребою в них [10-12]. Кінцевим результатом є клітинна дизоксія, енергетична криза і, якщо не вдасться зупинити її, загибель клітин.

В цьому аспекті вкрай важливим стає мультимодальний нейромоніторинг (ММН). Це метод інтеграції та інтерпретації декількох джерел інформації для кращого розпізнавання, розуміння та реагування на розвиток ВУГМ. Хоча універсального визначення або мінімально прийняттого набору методів не існує, вимірювання, які часто використовуються, включають компартментний (наприклад, внутрішньочерепний) і перфузійний тиск, оксигенацію і метаболізм тканин, ауторегуляцію тиску та електрофізіологію [13]. Існуючі докази щодо моніторингу мозку зосереджені на індивідуальних вимірах та їх корисності в лікуванні пацієнтів з ЧМТ. Однак разом з цим зростає розуміння того, що використання інтегрованої, додаткової інформації може бути більш придатним для надання індивідуалізованої допомоги, а не тільки покладатися на універсальний підхід.

ММН у дорослих пацієнтів з ЧМТ, як правило, асоціюється з використанням інвазивних моніторингових пристроїв. Включаючи такі, що вимірюють внутрішньочерепний тиск (ВЧТ) та похідні індекси попередньої реактивності (наприклад, PRx), попередню церебральну перфузію (ПЦР) та оцінку оптимальної ЦПТ (ЦПТОРТ), парціальний тиск кисню в тканинах мозку (PbtO₂), церебральний мікродіаліз (ЦМД) та електрокортикографію (ЕКоГ). Розуміння цих окремих методів та існуючих доказів щодо них формує важливий контекст для загального розуміння того, як використання ММН для ведення пацієнтів з ЧМТ стало наступною межею дизайну клінічних випробувань, спрямованих на покращення результатів лікування цих пацієнтів.

Індивідуальні методики

Внутрішньочерепний тиск та похідні показники (ПЦР, PRx, ПЦР_{ОРТ})

Контроль ВЧТ є основним принципом, якщо, навіть, не обов'язковою умовою, у наданні невідкладної допомоги пацієнтам з ЧМТ. Вимірювання ВЧТ дає змогу встановити порогові значення для ВЧТ і ПЦР. Використання таких цільових показників є рекомендованою стратегією в настановах Фонду черепно-мозкової травми (ФЧМТ) [14], а також підтримано в більш пізніх консенсусних заявах експертів [15]. Дані спостережень та опитувань у різних географічних медичних закладах також свідчать про те,

що це найпоширеніший інвазивний метод, який застосовується для лікування пацієнтів із ЧМТ [16-19]. Сучасна парадигма лікування ВЧТ/ПЦР базується на зростаючих рівнях втручання відповідно до порогових значень. ФЧМТ рекомендує лікувати ВЧТ >22 мм рт.ст., оскільки вищі значення на рівні когорти асоціюються з підвищеною смертністю (рекомендація рівня IIB). Також слід враховувати клінічні та рентгенологічні дані при прийнятті контрольних рішень (рівень III) [14, 20]. Внутрішньочерепна гіпертензія (ВЧГ) тісно пов'язана зі смертністю в обсерваційних дослідженнях [20-23]. Крім того, деякі дослідження припускають, що лікування в спеціалізованих центрах, які практикують терапію, що базується на протоколах, зокрема моніторингу ВЧТ, асоціюється з нижчою смертністю та кращими результатами у пацієнтів з ЧМТ [24-29]. Однак повідомлення про користь не є універсальними, оскільки суперечливі дослідження не виявили ані ефекту, ані шкоди від лікування під контролем ВЧТ [30-34]. Єдине доступне рандомізоване контрольоване дослідження (РКД) проводилося тільки в Болівії та Еквадорі і порівнювало ведення пацієнтів з ЧМТ з використанням інвазивного ВЧТ-моніторингу та лише візуалізації і клінічного обстеження. Це дослідження не виявило суттєвих міжгрупових відмінностей у захворюваності або смертності, виміряних через 6 місяців після отримання травми [35]. На сьогодні домінуюча парадигма лікування, що базується на популяційних єдиних порогових значеннях ВЧТ/ЦПТ, піддається критиці з кількох причин. По-перше, методологічний підхід, який використовувався для визначення рекомендованого ФЧМТ порогу ВЧТ для клінічних втручання, ґрунтувався на єдиному когортному рівні зв'язку середнього значення ШКФ, розрахованого за кілька днів спостереження, з дихотомізованим функціональним результатом. Звідси випливає, що це значення порогу є епідеміологічним, а не специфічним для конкретного пацієнта. Слід також зазначити, що нещодавнє дослідження (включаючи пацієнтів з ЧМТ і без ЧМТ) з використанням аналізу головних компонент і еластичної мережевої регресії виявило, що порогові значення менше 19 мм рт.ст. асоціюються з кращими результатами [36]. Справа в тому, що аналітичний процес, який використовується для визначення порогових значень, що дискримінують результат, може вплинути на рекомендоване порогове значення. Ще однією проблемою підходу ФЧМТ є те, що методологія, яка використовується для отримання цього значення, не дозволяє відрізнити потенційно модифіковану терапевтичну ціль від простого сурогату тяжкості. По-друге, тригери для втручання базуються на одновимірних відхиленнях протягом певного числа, тоді як ступінь і тривалість внутрішньочерепної гіпертензії, тобто *доза* або *навантаження* травми, не враховуються. По-третє, фіксований поріг (наприклад, значення ВЧТ вище 22 мм рт.ст.) ігнорує фенотипічну

різноманітність різних типів ЧМТ, індивідуальні особливості пацієнтів та часовий перебіг травми. Крім того, зосередження уваги лише на ВЧТ/ЦПТ ігнорує інші важливі патофізіологічні змінні, які дають уявлення про взаємозв'язок між мозковим кровотоком, доставкою та утилізацією кисню і церебральним метаболізмом. У зв'язку з цим основна увага приділяється тому аспекту, що зручніше виміряти, а не тому, що дійсно має значення для виявлення або прогнозування ВУГМ. Нарешті, співвідношення *ризик/користь* для ініціювання потенційно шкідливих втручань на основі цих фіксованих цілей вимагає як контекстуального, так і динамічного розгляду [37-39]. Ці критичні зауваження частково враховані в рекомендаціях ФЧМТ, де пропонується замість прийняття загального абсолютного порогового значення ВЧТ спробувати індивідуалізувати порогові значення на основі характеристик пацієнта, міркувань «*ризик/користь*» для початку лікування при підвищених значеннях ВЧТ та інших важливих змінних, які можуть бути враховані при прийнятті рішень.

Зауважимо, що безперервний контроль ВЧТ дає можливість не лише відстежувати тенденцію середніх значень, але й виводити метрики, які описують піддатливість внутрішньочерепного вмісту і компенсаторний резерв співвідношення *тиск-об'єм* [40]. Пульсуюча форма хвилі ВЧТ може бути фізіологічно зрозуміла як сурогат церебрального об'єму крові (ЦОК), і при кореляції зі спонтанними коливаннями артеріального тиску (АТ) відкриває вікно в якість реактивності цереброваскулярного тиску [40]. Реактивність цереброваскулярного тиску визначається як здатність гладких м'язів судин реагувати на зміни трансмурального тиску, і може бути досліджена шляхом спостереження за співвідношенням (або фазою) між безперервними кривими ВЧТ і АТ [41]. В умовах реактивного тиску підвищення АТ призводить протягом 5-15 секунд до звуження судин, що, в свою чергу, призводить до зниження ЦОК, а отже, і ВЧТ. Якщо тиск пасивний, АТ і ЦОК рухаються в одному напрямку. Комп'ютерний метод, розроблений у Кембриджському університеті, обчислює і відображає рухомий індекс *когерентності/кореляції* між спонтанними повільними хвилями (20-200 с) АТ і ВЧТ. Цей метод дозволяє отримати індекс реактивності тиску (PRx), який має значення в діапазоні від -1 до +1. Негативне або нульове значення відображає нормально реактивне судинне русло, тоді як позитивні значення відображають пасивні, неактивні судини. Показано, що PRx незалежно корелює з клінічним результатом після ЧМТ, і повідомляється про порогові розрізнення для виживання (PRx>0,25) і для сприятливого результату (PRx<0,05) [20]. Крім того, зміна PRx від нуля або від'ємного значення до додатного була використана для визначення нижньої точки перегину

кривої авторегулювання тиску-кровотоку в експериментальних умовах [42]. PRx, що побудована для ЦПТ, показує U-подібну криву, мінімум якої теоретично відповідає ділянці плато кривої. Це значення отримало назву «оптимальний ЦПТ» (ЦПТ_{орт}). З іншого боку, перфузійний тиск нижчий (підвищена смертність) або вищий (підвищена інвалідизація) за ЦПТ_{орт}, асоціюється з гіршими наслідками [43, 44]. Однак нещодавно PRx також використовували для вивчення порогових значень ВЧТ, зважених на PRx для конкретного пацієнта [45,46]. Коли ці індивідуалізовані порогові використовували для кількісної оцінки тягаря ВЧТ на основі дози ВЧТ, тобто - тиск помножений на час, вони виявилися сильнішими предикторами 6-місячного клінічного результату порівняно з дозами ВЧТ, отриманими на основі загальних порогів 20 і 25 мм рт. ст. (незважаючи на більші абсолютні дози ВЧТ, отримані на основі стандартних порогів) [47]. Ці дослідження свідчать про те, що вплив ВЧТ на клінічний результат критично пов'язаний зі станом реактивності цереброваскулярного тиску; пасивні стани підвищують вразливість при наявності внутрішньочерепної гіпертензії.

Для оцінки та моніторингу церебральної ауторегуляції (ЦА) за відсутності прямих показників ЦК (церебрального кровотоку) використовують сурогати ЦК. Нещодавно група з 25 експертів провела огляд доступної методологічної та клінічної літератури з метою досягнення консенсусу щодо методів клінічної оцінки ЦА [48]. Методи, які вони розглянули, можна класифікувати за сурогатом ЦК: транскраніальнодоплерівська швидкість потоку (аналіз функції передачі, ARI, Mx), ВЧТ (PRx, L-PRx, LAx), оксигенація мозкової тканини (ORx, TOx, THx) та глутамат, отриманий шляхом мікродіалізу. Тільки в двох методах використовувалися регіональні вимірювання ЦК (Lx, CBFx). Ці показники відображають синхронізовані в часі та усереднені рухомі коефіцієнти кореляції між змінами АТ (або ЦПТ) та їх відповідним сурогатом ЦК. Слід зауважити, що отримані показники є спотвореними і потребують усереднення в часі протягом декількох годин; первинні сигнали повинні бути відфільтровані для видалення високочастотних перехідних процесів і осциляцій, щоб отримати вибірку повільних вазомоторних хвиль [49]. Таким чином, PRx виявився найбільш вивченим і, отже, найбільш прийнятним методом оцінки КА, незважаючи на відсутність чіткої валідації, а також побоювання, що він не може відобразити диференційовану поведінку ЦК при збільшенні або зменшенні ЦПТ, погано вивчені інтерференції з іншими джерелами регуляції ЦК (наприклад, метаболізм і оксигенація/вентиляція), погане співвідношення *сигнал/шум*, а також потребу в додатковому програмному забезпеченні для виведення цих індексів. Метою безперервного моніторингу

авторегуляції є забезпечення точних індивідуальних підходів, які сприяють полегшенню церебральної дизоксії та метаболізму енергетичної кризи. У той же час необхідно більше даних про те, як включити моніторинг ауторегуляції в протоколи лікування, які зміщують співвідношення користь-ризик від втручання у бік поліпшення результатів лікування пацієнтів. Перший крок щодо доцільності впровадження було зроблено завдяки завершенню дослідження ЦПТОРТ GuidedTherapy: «Оцінка цільової ефективності (COGiTATE) II фази клінічного дослідження» (NCT02982122) [50]. COGiTATE було європейським, чотирицентровим, несліпим РКД II фази. Воно було спрямоване на досягнення збільшення відсотка часу спостереження з ЦПТ на 20%, що відповідає ± 5 мм рт.ст. ЦПТОРТ (первинний результат). Пацієнти були рандомізовані для досягнення ЦПТ 60-70 мм рт.ст. або цільового ЦПТОРТ. Двадцять вісім пацієнтів були рандомізовані в контрольну групу і 32 пацієнти - в експериментальну групу. В експериментальній групі ЦПТ був в рамках діапазону 46,5% ЦПТОРТ (95% ДІ 41,2-58%) спостережуваного часу, а час, проведений нижче ЦПТОРТ, в експериментальній групі був значно меншим (19,1% в порівнянні з 34,6% в контрольній групі; $p < 0,001$). Достовірних відмінностей між групами для ТІЛ або для інших кінцевих точок безпеки не було виявлено. Дослідження COGiTATE припускає, що контроль та досягнення цільового показника ЦПТОРТ можливе в окремих відділеннях нейрохірургічної допомоги, які мають попередній досвід такого моніторингу. Але для подальшого визначення безпечності та ефективності стратегії лікування під контролем ЦПТОРТ необхідні більші проспективні дослідження.

Можемо констатувати, що безперервний контроль ВЧТ та похідних параметрів відкриває подальші можливості для прогнозування та моделювання майбутніх фізіологічних кризових явищ [51]. Сучасна терапевтична парадигма є реактивною, коли спостерігаються фіксовані, засновані на популяційних даних порогові лікування, і вживаються відповідні заходи для зниження ВУГМ. Однак, на той час, коли розпочнеться процес лікування, може бути вже занадто пізно. А значить, здатність прогнозувати настання фізіологічних кризів може надати лікарям цінний час для того, щоб спробувати перервати ці епізоди або більш ефективно управляти ними, замість того, щоб просто реагувати на поточні ВУГМ [52]. Спроби прогнозування набули форми прогнозування ВЧТ, що включає алгоритми, призначені для прогнозування майбутніх значень ВЧТ, і прогнозування дози ВЧТ, що містить алгоритми, спрямовані на розробку систем раннього попередження про майбутні кризові ситуації [53]. Нещодавно було опубліковано кілька успішних спроб використання даних з високою роздільною здатністю та високою частотою, отриманих у

дослідженні CENTER-TBI та дослідженні BOOST-II [54-56]. Ці звіти показують прийнятну точність і потенційну клінічну корисність моделей прогнозування внутрішньочерепної гіпертензії і гіпоксії мозкової тканини. Тим не менш, вони очікують проспективної валідації перед впровадженням для прогнозування і профілактики ВУГМ.

Парціальний тиск кисню в тканинах мозку PbtO₂

У 1956 році Кларк описав принципи роботи електрода, який може полярографічно вимірювати напругу кисню в крові або тканині [57]. Дифузія молекул кисню через киснево-проникну мембрану в розчин електроліту викликає деполаризацію на сусідньому катоді, запускаючи електричний струм, пов'язаний з кількістю кисню. Ці вимірювання сьогодні проводяться за допомогою катетера Licox (IntegraNeurosciences; Сан-Дієго, Каліфорнія). Діаметр зонда становить 0,5 мм, а площа вимірювання - 13-18 мм²; досвід клінічного застосування показав, що час адаптації до отримання стабільних вимірювань становить менше 2 годин. Необхідна температурна поправка для катетера встановлюється за допомогою вимірювання внутрішньої температури або, бажано, температури головного мозку. Інші технології були розроблені з використанням волоконно-оптичних датчиків для виявлення змін у поглинанні світла відносно вільної дифузії молекул кисню. Катетер Neurovent-PTO® (Raumedic, Inc; MillsRiver, NC) має діаметр 0,63 мм і площу вимірювання 22 мм². В одному дослідженні для отримання стабільних вимірювань був потрібен час припрацювання в середньому 8 годин [58]. Обидва методи були визнані точними, хоча відмінності можуть існувати в межах клінічної похибки в абсолютних значеннях, особливо в стані гіпоксії мозкової тканини [59].

Але є питання, яке залишається не до кінця з'ясованим. Воно стосується фізіологічного значення та інтерпретації значень парціального тиску в тканинах мозку (PbtO₂). Чи є PbtO₂ просто сурогатом церебрального кровотоку? Чи можна його використовувати як індикатор балансу між постачанням, потребою та споживанням кисню? Сучасна робоча модель припускає, що PbtO₂ не слід спрощено розглядати як маркер ішемічної гіпоксії, а скоріше як комплексний показник, що є результатом різних механізмів, залучених до шляху доставки-утилізації кисню [60, 61]. Guptaetal продемонстрували, що PbtO₂ не відображає лише напругу кисню в кінцевих капілярах [62]. Згодом Menonetal підкреслили важливість дифузійних бар'єрів на шляху кисню з крові до мітохондріального дихального ланцюга; цей бар'єр локалізується в мікросудинах зі структурними

субстратами судинного колапсу, набряку ендотелію та периваскулярного набряку [63]. Diringer та інші не виявили покращення швидкості церебрального метаболізму кисню (CMRO₂) після нормобаричної гіпоксії, "роз'єднавши" PbtO₂ та CMRO₂ [64]. Розенталь та інші підтвердили ідею про те, що PbtO₂ не має тісного зв'язку із загальною подачею кисню або церебральним кисневим метаболізмом, і, натомість, виявили параболічну залежність між PbtO₂ і добутокм церебрального кровотоку та різницею артеріовенозної напруги кисню [65]. Нещодавно Launeetal провели позитронно-емісійну томографію (ПЕТ) одночасно з моніторингом PbtO₂ та насичення киснем яремної вени, і не виявили зв'язку між ішемічним об'ємом мозку (IOM), визначеним за допомогою ПЕТ, і SJVO₂ або PbtO₂ (у багатьох осіб з PbtO₂ < 15 мм рт.ст. значення IOM були в межах контрольного діапазону) [66]. Автори дійшли висновку, що вогнищевий моніторинг PbtO₂ не має достовірного зв'язку з глобальним або регіональним обтяженням ішемії. Інший можливий висновок полягає в тому, що низький рівень PbtO₂ при контрольному діапазоні IOM може відображати ситуації тканинної гіпоксії, коли не відбувається збільшення фракції екстракції кисню (ОЕЕ; як це може бути при дифузійній бар'єрній гіпоксії, мітохондріальній дисфункції і мікросудинному шунтуванні [12]). Тим не менш, було виявлено, що оксигенація мозкової тканини має прогностичне значення, оскільки постійно низькі показники асоціюються з некрозом тканин і негативним клінічним результатом [6, 67-69]. Ці спостереження мотивували проведення проспективних оцінок контролю та таргетування PbtO₂. Важливим кроком вперед стало проведення II фази РКД з вивчення безпечності та ефективності моніторингу кисню в тканинах головного мозку. У дослідженні «Контроль кисню в тканинах головного мозку при черепно-мозковій травмі» (BOOST-2) 110 пацієнтів були рандомізовані на лікування, засноване лише на моніторингу ВЧТ (мета ВЧТ < 20 мм рт.ст.), та лікування, засноване на контролі ВЧТ та PbtO₂ (мета > 20 мм рт.ст.) [70]. Первинний результат було досягнуто за медіани часу, проведеного в умовах гіпоксії мозкової тканини (PbtO₂ менше 20 мм рт. ст.): 44% +/- 31% у групі ВЧТ в порівнянні з 15% +/- 21% у групі ВЧТ+PbtO₂ (P<0,00001). Це дослідження істотної різниці між небажаними явищами не виявило, а порушення протоколу при цьому були рідкісними. Запланованого заздалегідь показника результату, не пов'язаного з корисністю, також було досягнуто: нестатистична тенденція до зниження смертності та поліпшення результату через 6 місяців у групі ВЧТ+PbtO₂. Дослідники дійшли висновку, що протокол лікування, орієнтований як на ВЧТ, так і на PbtO₂, скорочує тривалість виміряної гіпоксії тканин мозку.

Застосування насичення киснем тканин мозку в поєднанні з контролем ВЧТ привертає все більшу увагу, і в даний час вивчається в трьох РКД: BOOST-III в Північній Америці (NCT03754114), оціночному дослідженні нейромоніторингу мозку в Австралії та Новій Зеландії (BONANZA) (ACTRN12619001328167) та дослідженні ОХУ-ТС у Великобританії (NCT02754063). Ці дослідження є одними з найбільших випробувань для перевірки використання ММН для ведення пацієнтів після ЧМТ, та нададуть ключові знання про його застосування для покращення результатів лікування.

Церебральний мікродіаліз

Церебральний мікродіаліз (ЦМД) проводиться за допомогою інтракраніального катетера з мікродіалізною мембраною 20 кДа в підкірковій білій речовині. Використовуючи постійний потік 0,3 пмоль/хв, перфузат вільно обмінюється з інтерстиціальною рідиною, яка згодом збирається протягом години. Малі молекули, які представляють субстрат і продукти гліколітичного енергетичного обміну, вимірюються за допомогою ферментних реагентів і колориметричних датчиків, включаючи глюкозу, лактат і піруват. Крім того, вимірюються маркери пошкодження клітин, такі як гліцерин і глутамат. У підсумковій заяві експертного консенсусу ЦМД було рекомендовано, як контроль декількох механізмів ВУГМ, включаючи ішемію, гіпоксію, енергетичну недостатність та нейроглікопенію [71, 72].

У мета-аналізі обсерваційних досліджень, присвячених пацієнтам з ЧМТ, *лактат/піруват співвідношення* (ЛПС) було пов'язане з поганим функціональним результатом через 3-6 місяців, коли його значення перевищували 25 або 40, залежно від дослідження [8]. Підвищення ЛПС > 40 визначає метаболічну кризу, і пов'язане з неішемічним зниженням CMRO₂, що свідчить про наявність оборотних ділянок мітохондріальної дисфункції внаслідок ЧМТ [73,74]. Ці показники відповідають підвищенню ВЧТ або зниженню ЦПТ [8], судомним нападам [75] та поширенню деполіаризації [76]. Крім того, наявність метаболічної кризи пов'язана з довготривалими структурними змінами: в одному дослідженні задокументовано лобову атрофію через 6 місяців після травми [77], а в нещодавній серії з 14 пацієнтів ЛПС корелював із загальною втратою об'єму кори головного мозку на 1,9% (95% ДІ 1,7-4,4%) з $r = -0,68$ [78].

Дослідження показують, що при підвищеному ЛПС зниження пірувату <70 ммоль/л може відповідати ішемії, а не мітохондріальній дисфункції, хоча перше зустрічається набагато рідше, ніж друге [79]. У разі високого рівня ЛПС рівень пірувату може бути корисним з точки зору диференціальної діагностики. При потокозалежному стані, коли потік недостатній, що призводить до анаеробного метаболізму, піруват витрачається. Крім того, оскільки подача глюкози також переривається, рівень пірувату

ще більше знижується. З іншого боку, при первинній мітохондріальній дисфункції та внаслідок гіпергліколізу відбувається значне утворення лактату, проте тканинний піруват залишається збереженим або навіть дещо зростає [12]. Диференціація між цими двома фенотипами підвищення ЛПС може мати терапевтичні наслідки, наприклад, посилення кровотоку та доставки кисню буде виправданим лише тоді, коли біохімічна картина вказує на залежність від кровотоку.

Щоб уникнути порушення енергетичного метаболізму, мозок потребує адекватного постачання глюкози. Низькі концентрації глюкози при ЦМД асоціюються з поганим результатом [8], і на основі консенсусу були запропоновані порогові значення 14,4 мг/дл або 18 мг/дл [71]. В умовах гіпергліколізу, або внаслідок підвищеного перетворення глюкози в лактат, або внаслідок шунтування в напрямку пентозофосфатного шляху, рівень глюкози в мозку може бути низьким, незважаючи на нормальний рівень глюкози в сироватці крові [80]. Насправді, "нормальний" рівень глюкози в сироватці крові 110-140 мг/дл може бути пов'язаний з недостатнім рівнем глюкози в мозку [81, 82], а порогові значення глюкози в мозку/сироватці крові $<0,12$ (очікуване нормальне співвідношення 0,4) пов'язані з метаболічним кризом [83]. Метаболічні стресори, які збільшують $CMRO_2$ або провокують *гіпоксію/ішемію*, впливають як на рівень глюкози в мозку, так і на ЛПС (див. приклад на рис. 1). Більшість обсерваційних досліджень зосереджуються на ЦМД, як основній модальності, але інтерпретація інформації про ЦМД вимагає використання додаткової фізіологічної інформації, щоб орієнтуватися в диференціальних причинах змін нейрохімії після ЧМТ [84].

Лікування пацієнтів з ЧМТ на основі ЦМД передбачає розуміння основних причин аномальних метаболічних станів, що спостерігаються, але існуючі інтервенційні клінічні випробування, натомість, зосереджені на забезпеченні альтернативних джерел палива для мозку після травми. Проспективне внутрішньосуб'єктне клінічне дослідження 13 пацієнтів з тяжкою ЧМТ порівнювало жорсткий (80-110 мг/дл) та ліберальний (120-150 мг/дл) контроль глюкози і виявило вищий метаболізм глюкози в кірковій речовині у пацієнтів з гіпоглікемією мозкової тканини та підвищеним ЛПС [85]. В іншому дослідженні 24 пацієнти отримували інфузію лактату натрію, щоб змінити значення ЦМД, а не глюкози. При введенні лактату, який може використовуватися астроцитами, або перетворюватися за допомогою лактатдегідрогенази на піруват, концентрація інтерстиціальної глюкози в мозку зростала лише у пацієнтів з мітохондріальною дисфункцією, що складала половину досліджуваної когорти [86]. У попередньому дослідженні з використанням цієї парадигми у 15 пацієнтів (2/3 з мітохондріальною дисфункцією) було виявлено, що

лактат натрію пов'язаний з підвищенням рівня глюкози в мозку і зниженням інтерстиціального глутамату; підвищена осмолярність інфузії також була пов'язана зі зниженням ВЧТ [87]. Хоча в цьому дослідженні в поєднанні з ЦМД використовувалися різні методи, вони були сурогатами безпеки та ефективності лактату натрію, а не мішенями для ширшого втручання. У невеликому дослідженні, в якому брали участь 8 пацієнтів з ЧМТ, яким проводили ЦМД, інфузія сукцинату натрію локально в досліджувану тканину призвела до зниження рівня ЛПС і підвищення рівня пірувату, що свідчить про те, що альтернативне паливо обходило частину механізму окисного фосфорилування і дозволяло поліпшити аеробний метаболізм [88]. У наступному дослідженні було проведено тестування багаторівневого клінічного протоколу для виявлення аномальних метаболічних станів за допомогою ЦМД у поєднанні з іншими інвазивними методами моніторингу, включаючи ICP та $PbtO_2$ [89]. Загалом було залучено 33 пацієнти, і протягом моніторингу мітохондріальна дисфункція, визначена як $LPR > 25$ за відсутності інших мультимодальних відхилень, виникала на 15% частіше, ніж періоди з підвищеним ВЧТ, і на 19% частіше, ніж гіпоксія тканини мозку; у 5 пацієнтів введення сукцинату призвело до зниження LPR (12%) і підвищення рівня глюкози в мозку (17%). Отже, у сукупності ці проспективні клінічні дослідження свідчать, що мітохондріальна дисфункція може бути пом'якшена терапевтично, хоча більшість з них вказують на те, що для виключення та лікування інших причин аномальних метаболічних станів слід застосовувати різні методи. Наразі бракує даних клінічних досліджень щодо застосування ЦМД для покращення клінічних результатів.

Електрокортикографія

Використання ЕЕГ-моніторингу голови добре зарекомендувало себе у пацієнтів з тяжкою нейротравмою і рекомендується в кількох настановах, насамперед, для виявлення несудомних нападів, які трапляються у 2-33% пацієнтів з ЧМТ середнього та тяжкого ступенів тяжкості [90-93]. Трансляційна наука вже давно використовує електроди, розміщені безпосередньо на мозку або всередині нього, у тваринних моделях захворювань, включаючи ЧМТ, - так звану електрокортикографію (ЕКГ). В епілептології вперше було застосовано ЕКГ для уточнення локалізації зон виникнення нападів під час хірургічного втручання завдяки просторовій дискретизації з вищою роздільною здатністю та нижчим співвідношенням *сигнал/шум*. Застосування цього підходу у відділенні інтенсивної терапії почалося з використання електродних смужок, розміщених в операційній під прямою візуалізацією у пацієнтів, яким проводять краніотомію або

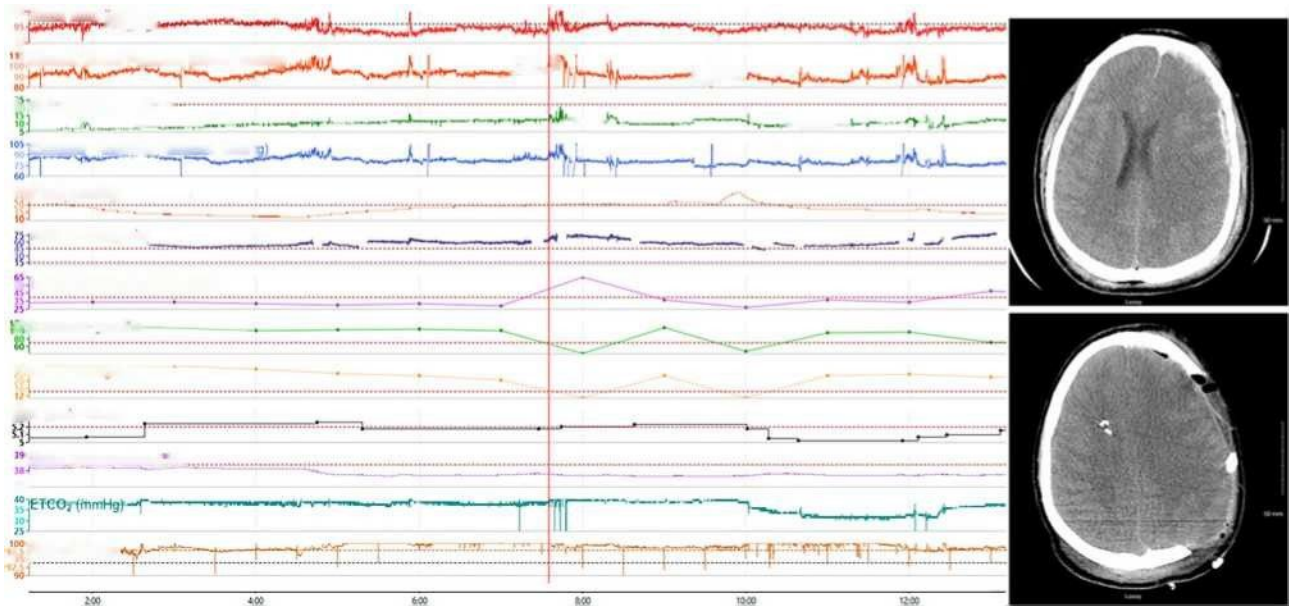


Рис. 1. Ішемічна вразливість. Молодий чоловік поступив до лікарні після ДТП з перекиданням позашляховика з післяреанімаційною оцінкою за шкалою коми Глазго 5 балів та однібічно нереактивними зіницями. Передопераційна аксіальна КТ показана на вставці (вгорі) і демонструє ліву субдуральну гематому зі зміщенням серединної лінії. Післяопераційна КТ демонструє декомпресію після гемікраніектомії та евакуацію субдуральної гематоми, й встановлення мультимодального нейромоніторного болта в правій лобній ділянці. Дані ММН, що наведені зліва, були отримані на 1-шу добу після травми. Далі представлені дані дванадцятигодинного моніторингу. Початково спостерігається гіпоксія мозкової тканини (PbtO₂) та гіперемія (rCBF) з підвищенням вмісту води в мозку (K), що свідчить про розвиток набряку

головного мозку. Спочатку підвищення системної сатурації кисню (SpO₂) усуває гіпоксію мозкової тканини. Лактат-піруватне співвідношення (ЛПС) залишається менше 40, а концентрація пірувату і глюкози в мозку знаходиться в межах норми. Завдяки декомпресивній гемікраніектомії внутрішньочерепний тиск (ВЧТ) відносно збережений. При неврологічному обстеженні (червона вертикальна лінія) виявляється збільшення мозкового кровотоку, що свідчить про підвищення швидкості метаболізму кисню в головному мозку (CMRO₂). PbtO₂ залишається збереженим, але спостерігається зниження вмісту глюкози в мозку зі зниженням концентрації пірувату до <70 ммоль/л та збільшенням ЛПС >40, що відповідає визначенню ішемічного метаболічного кризу.

краніектомію, що вперше дозволило реєструвати поширювані деполаризації у людей, у 11/14 з яких була ЧМТ [94]. Запис ЕКГ досягається за допомогою 6-контактної гнучкої смужки, яка розміщується на -5 см прилеглої кори, в ідеалі - з найбільш дистальним електродом поблизу зони травми, забезпечуючи просторовий континуум травматичної півтини [95]. До недавнього часу записи на стрічці ЕКГ залишалися дослідницьким інструментом у проспективних спостереженнях, але центри почали впроваджувати цю технологію, як стандартну допомогу. На противагу цьому, записи з глибинних електродів почалися, як практичний клінічний інструмент, підтриманий ретроспективними обсерваційними дослідженнями [96]. Глибинні електроди складаються з 8-контактного масиву електродів, що охоплюють -2 см катетера, і розміщуються через отвір, що перекошує кору головного мозку, яка, зазвичай, реєструється

безпосередньо 2-3 з наявних електродів. Ця методика приваблива тим, що електрод може бути розміщений біля ліжка і закріплений за допомогою болтів, які вмщують кілька катетерів для ММН [58, 96].

Після ЧМТ ранніми нападами вважаються ті, що виникають протягом 7 днів після травми. У нещодавньому систематичному огляді та мета-аналізі автори визначили лише 9 РКД, які перевіряли, чи корисні протисудомні препарати (ПСП) для запобігання раннім судомним нападам [97]. Виявилось, що такі ПСП, як фенітоїн або леветирацетам, ефективно знижують ризик виникнення ранніх судом після ЧМТ (ВР 0,42; 95% ДІ 0,21-0,82). В той же час, не було виявлено, що ПСП знижують ризик розвитку посттравматичної епілепсії. Однак ці дослідження не перевіряли вплив профілактики ПСП на інші клінічні результати, окрім смертності. Існуючі обсерваційні

дослідження не перевіряли вплив профілактики ПСП на інші клінічні результати, окрім смертності. Існуючі обсерваційні дослідження ускладнюються відсутністю стандартизованого використання безперервної електроенцефалографії (БЕЕГ), яка необхідна для діагностики несудомних нападів. Треба наголосити, що несудомні напади є більш поширеними після гострої черепно-мозкової травми порівняно з клінічними нападами, і їх розпізнавання є важливим моментом у веденні пацієнтів з ЧМТ. В апостеріорному аналізі 251 пацієнта з ЧМТ середнього та важкого ступенів тяжкості, які були включені в РКД, що вимагав проведення БЕЕГ при госпіталізації у відділення інтенсивної терапії, частота електрографічних судом становила лише 2,6%. У цьому дослідженні наявність як судом, так і іктально-інтермітуючих патернів, пов'язаних з нападами, не мала зв'язку з 3-місячним функціональним результатом [92], але могла вплинути на когнітивне відновлення у тих, хто вижив [98].

Навпаки, записи ЕКГ продемонстрували набагато вищу частоту нападів. У проспективному дослідженні, що включало 138 пацієнтів із хірургічною ЧМТ, частота нападів становила 28%, у той час як серед пацієнтів із судомами, діагностованими за допомогою БЕЕГ у рамках стандартного лікування, вона склала всього 13% [99]. Глибинні ЕКГ-дослідження зафіксували частоту нападів у 61% пацієнтів [75]. В обох дослідженнях 40-50% нападів на ЕКГ голови не спостерігалися, що говорить про те, що напади можуть бути значно недодіагностованими, якщо покладатися тільки на клінічний огляд або ЕЕГ голови. Немає жодного дослідження, в якому б перевірялося, чи впливає контроль гострих нападів, виявлених на ЕЕГ голови або ЕКГ, на результат захворювання.

Поширені деполяризації (ПД) - це великі електрографічні явища, що виникають у корі головного мозку, які полягають у повній деполяризації нервової тканини, що поширюється зі швидкістю 3 мм/хв на суміжні ділянки кори, і проявляються у вигляді великої амплітуди повільної негативної зміни потенціалу на ЕКГ-сигналі тривалістю 120 секунд. ПД є маркером і механізмом ВУГМ, а їх електрохімічні та електрографічні ознаки на порядок більші, ніж ті, що спостерігаються під час судом [100, 101]. Деполяризація тканин є електрографічним корелятом цитотоксичного набряку, що спостерігається як обмежена дифузія на МРТ. Зазвичай клінічні підсилювачі ЕЕГ містять апаратуру зі змінним струмом, що дає змогу стабільно реєструвати високочастотну ЕЕГ у діапазоні, який розглядають 0,5-70 Гц за стандартної частоти дискретизації. Однак підсилювачі зі змінним струмом також фільтрують сигнал постійного струму, усуваючи повільні потенціали, які виникають під час ПД. Були розроблені підсилювачі ЕЕГ наступного покоління, які здатні записувати сигнали постійного

струму, а також програмні фільтри, здатні відобразити дані ЕЕГ як центрованого постійного струму, так і близького до нього. Записи ЕКГ є «золотим стандартом» для виявлення ПД, оскільки повільні зміни потенціалу розсіюються в записах ЕЕГ голови. Деполяризована тканина не здатна виробляти постсинаптичні потенціали, які створюють ці високі частоти, і, таким чином, ДП також пов'язані з пригніченням цієї активності. Через об'єм кори головного мозку, необхідний для одночасного залучення в ці депресії, ЕЕГ голови здатна виявити лише близько 40% поширюваних депресій, які спостерігаються за допомогою ЕКГ [102].

Проспективні обсерваційні клінічні дослідження продемонстрували високу частоту ПД у пацієнтів з ЧМТ, які потребують хірургічної декомпресії, на основі записів ЕКГ з електрокардіограми. У двох багатоцентричних дослідженнях, що включали загалом 241 пацієнта, ПД були виявлені у 56-60% з них [103, 104]. ПД, які виникали кластерами (визначені, як 3 ПД протягом 2 годин [92]) або залучали кору, в якій ЕЕГ вже була електрично пригнічена (так звані ізоелектричні ПД), були пов'язані з відсутністю моторного відновлення на момент виписки з лікарні, і вдвічі збільшували шанси на погіршення функціонального результату через 6 місяців (ВР 2,29, 95% ДІ 1,13-4,65; $p = 0,02$). Важливо, що основна патофізіологія ВУГМ після ЧМТ пов'язує як ПД, так і судоми. У апостеріорному аналізі пацієнтів, включених у проспективне обсерваційне дослідження ПД при хірургічній ЧМТ, судоми зустрічалися вдвічі рідше, ніж ПД, але у 43% пацієнтів з кластерними або ізоелектричними ПД порівняно з пацієнтами без ПД або з поодинокими випадками ПД (18%). Судоми часто були тимчасово пов'язані з ПД, а наявність судом незалежно асоціювалася з гіршим фоном ЕЕГ і відсутністю моторного відновлення при виписці зі стаціонару. Однак напади не були незалежно пов'язані з гіршим 6-місячним функціональним результатом, а скоріше вони модулювали зв'язок між ПД і результатом. У сукупності збіг ПД і судомних нападів вказує на численні шляхи потенційного терапевтичного втручання; однак клінічні рішення залишаються предметом значних дискусій, а кількість РКД обмежена [105]. У пілотному рандомізованому багатофакторному перехресному дослідженні, що включало 10 пацієнтів з субарахноїдальним крововиливом або ЧМТ, застосування кетаміну в дозах $> 1,15$ мг/кг/год асоціювалося з меншою кількістю ПД; нижче цієї дози ймовірність ПД зростала на 13,8 (95% ДІ 1,99-1000) [106]. Той факт, що кетамін також можна використовувати для лікування рефрактерних судомних нападів, робить це втручання перспективним для подальших досліджень [107, 108] (див. Рис. 2, який демонструє окремі обговорювані способи).

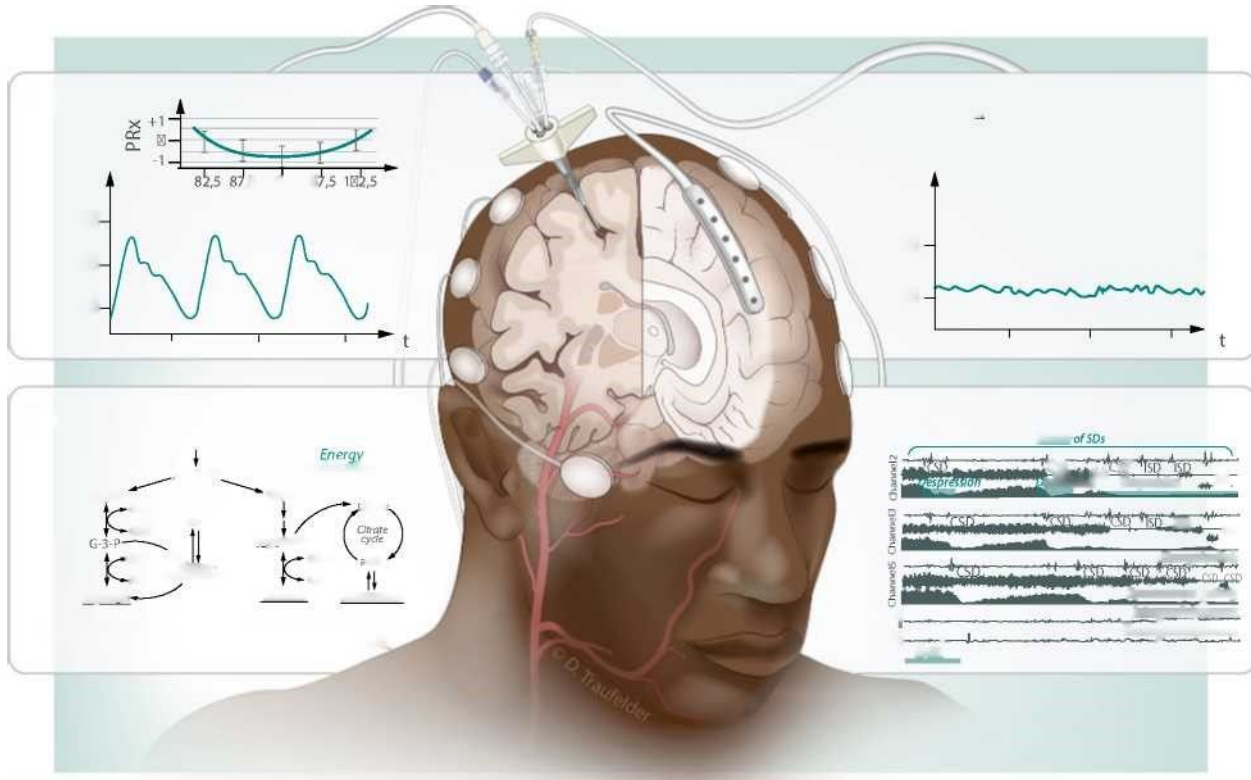


Рис. 2. Режими нейромоніторингу.

ЦМД, церебральний мікродіаліз; ЦП_{орт}, оптимальний тиск перфузії головного мозку; КПД, кластерна поширювана деполаризація; ЕКГ, електрокортикографія;

ВЧТ, внутрішньочерепний тиск; ІПД, ізоелектричні поширювані деполаризації; PbtO₂, парціальний тиск кисню в тканинах мозку; PRx, індекс реактивності до тиску; ПД, поширювана деполаризація.

ММН. Клінічні дослідження та випробування

Маємо погодитись, що більшість даних клінічних досліджень щодо стратегій лікування ММН на сьогоднішній день зосереджені на окремих методах. У нарративному огляді досліджень ММН [109] було лише 43 дослідження, які використовували більш ніж одну методику у пацієнтів з ЧМТ. З них 28 (65%) були обсерваційними за своєю природою, і половина з них належала одній дослідницькій групі. У всіх дослідженнях, окрім двох, використовували контроль ВЧТ, а чотири дослідження, які вивчали контроль ВЧТ, включали лише неінвазивні методи оптичної візуалізації або ультразвукового моніторингу. Лише три дослідження були присвячені використанню ММН для контролю лікуванням, як первинного втручання. В одному з досліджень, що включало 113 пацієнтів, які надійшли з ЧМТ, втручання включало як ММН, так і консультацію нейроінтенсивіста, і було встановлено, що ця програмна зміна в клінічній допомозі призвела до поліпшення 6-місячних функціональних результатів (BP 2,5, 95% ДІ 1,1-5,3; $p = 0,02$) [110]. З'являється дедалі більше досліджень, які використовують складний

дизайн випробувань, щоб надати остаточні докази того, що індивідуалізоване ведення, засноване на ММН, може поліпшити результат у пацієнтів з ЧМТ.

ВЧТ та PbtO₂

Дослідження «Оптимізація оксигенації мозку при тяжкій ЧМТ, фаза 3» (BOOST-3) - є продовженням РКД-дослідження BOOST-2. Це багатоцентрове, рандомізоване, сліпе дослідження порівняльної ефективності з кінцевою точкою, в якому взяли участь 1094 пацієнти з ЧМТ з Північної Америки, яким проводили моніторинг як за допомогою ВЧТ, так і PbtO₂ [111]. На всіх залучених пацієнтах застосовувались пристрої як для контролю ВЧТ, так і PbtO₂, і рандомізовані для ведення тільки за допомогою ВЧТ (сліпі до значень PbtO₂) порівняно з комбінованим ВЧТ+PbtO₂. Рівневі протоколізовані втручання були застосовані для зниження ВЧТ < 22 мм рт.ст. і PbtO₂ > 20 мм рт.ст., а активний моніторинг і лікування проводились протягом щонайменше 5 днів. Первинним показником результату є розширена шкала результатів Глазго (GOSE), яка оцінюється через 180 (±30) днів

«сліпим» центральним експертом. Сприятливий результат визначається відповідно до ковзної дихотомії, тобто його визначення залежить від основного ступеня тяжкості (прогнозована ймовірність несприятливого результату на основі базової моделі ІМПАСТ). За розрахунками, BOOST-3 має потужність достатню для виявлення 10% абсолютної різниці в клінічних результатах. У додатковому дослідженні до BOOST-3 буде додано ЕЕГ до вимірювання ВЧТ і PbtO₂, щоб оцінити взаємозв'язок між цими показниками в умовах судом і періодичних розрядів. Метою проспективного обсерваційного дослідження ELECTROBOOST (електроенцефалографія для відновлення після церебральної травми та оксигенації) є розуміння впливу судомних нападів на мультимодальну фізіологію, щоб визначити динамічні біомаркери ЕЕГ, репрезентативні для ВУГМ, та зрозуміти вплив судом і періодичних розрядів на результат.

BONANZA

Дослідження «Нейромоніторинг кисню мозку» в Австралії та Новій Зеландії (BONANZA) має на меті покращити результати після ЧМТ та зменшити довгострокові витрати на охорону здоров'я. 860 пацієнтів з ЧМТ візьмуть участь у прагматичному, орієнтованому на пацієнта РКД з управління нейроінтенсивною терапією, що базується на ранній оптимізації кисню в тканинах мозку [112]. BONANZA, як і BOOST-3, проводить сліпий моніторинг PbtO₂ у контрольній групі, що дозволяє оцінити кумулятивне гіпоксичне навантаження між групами.

OXY-TC

Дослідження «Вплив ранньої оптимізації оксигенації мозку на неврологічний результат після важкої черепно-мозкової травми» (OXY-TC) - це багатоцентрове, відкрите, рандомізоване контрольоване дослідження з двома паралельними групами та цільовим набором 300 пацієнтів з ЧМТ, яке проводиться у Франції [113]. Інвазивні зонди необхідно встановити протягом 16 годин після отримання травми, пацієнтів рандомізовано розподіляють або тільки на ВЧТ, або на ВЧТ+PbtO₂. Це дослідження відрізняється тим, що не всі пацієнти отримують обидва зонди. Групу пацієнтів з ВЧТ контролюють відповідно до міжнародних рекомендацій щодо підтримання ВЧТ на рівні менше 20 мм рт. ст. Однак, треба сказати, що конкретного протоколу, спрямованого на зниження ВЧТ, тут не визначено, і вибір лікування залишається на розсуд лікаря. Групу ВЧТ+PbtO₂ контролюють для

підтримки ВЧТ плюс PbtO₂ >20 мм рт. ст. Первинний результат - GOSE через 6 місяців (з урахуванням 30% відносного зниження неусувного результату), вторинні результати включають оцінку якості життя, смертність, інтенсивність терапії та частоту побічних явищ протягом перших 5 днів.

НОВІТ

Альтернативним способом підвищення PbtO₂ є гіпербарична киснева терапія (HBO₂), що призводить до підвищення концентрації РаО₂ і, таким чином, - до збільшення постачання О₂ для дифузії в тканину мозку [114]. Наразі, щоправда, незрозуміло, чи повинен бути досягнутий певний поріг PbtO₂, щоб спостерігати покращення окислювального метаболізму головного мозку (попередні дані свідчать про те, що цей поріг може становити >200 мм рт.ст.) [115]. Посилена дифузія О₂ може перетворити анаеробний метаболізм на аеробний та дозволити мітохондріям відновити виснажену клітинну енергію. Доказом такого покращення є збільшення CMRO₂ після лікування HBO₂ на відміну від нормобаричного кисню [116, 117]. Ці спостереження стали мотивом для проведення дослідження «Гіпербаричне кисневе лікування черепно-мозкової травми» (НОВІТ), що триває в даний час [118]. Це багатоцентрове північноамериканське адаптивне РКД II фази з цільовим набором 200 пацієнтів з ЧМТ. Дві основні цілі полягають у визначенні оптимальної комбінації параметрів лікування HBO₂ (тиск, частота і проміжна нормобарична гіпоксія), які з імовірністю >50% покращують 6-місячне GOSE в наступній фазі III РКД.

Електрофізіологія та мультимодальне управління відділенням інтенсивної терапії

INDICT

Клінічні та трансляційні дослідження як причин, так і лікування ПД призвели до зближення потенційних втручань, які можуть бути застосовані в клінічних умовах. Дослідження продемонстрували, що поріг розвитку ПД підвищується при низькому рівні глюкози, гіперперфузії (або низькому АТ, або ЦПТ) та гіпоксії тканин мозку [119]. Крім того, підвищення метаболічних потреб, наприклад, лихоманка [120] або функціональна активація тканин (тобто стимуляція елективних ділянок кори) створюють ризик розвитку ПД [121,122]. Фармакологічну блокаду NMDA-струмів було продемонстровано в численних трансляційних моделях для блокування або зменшення вираженості

ПД, а в обсерваційному дослідженні пацієнтів із різними захворюваннями було продемонстровано, що використання кетаміну знижує ймовірність розвитку ПД (BP 0,38, 95% ДІ 0,18-0,79) [123].

З огляду на явний вплив ПД на клінічні наслідки та практичні цілі втручання, що може зменшити їхню тяжкість, у 2022 році розпочалося РКД, спрямоване на покращення нейротравми шляхом інгібування деполаризації за допомогою комбінованої терапії (INDICT; NCT05337618) [124]. У це дослідження включено пацієнтів, яким проводять хірургічну декомпресію при ЧМТ зі встановленням смужкового електрода ЕКГ у рамках стандартного лікування. Мета INDICT - включити 72 пацієнти, з яких 60%, як очікується, матимуть ПД і згодом будуть розподілені 1:1 в одну з двох груп: групу стандартного лікування у відділенні інтенсивної терапії та експериментальну групу на основі рівнів. Це дослідження є особливо новим, оскільки воно спрямоване на конкретний патомеханізм (ПД) у популяції, збагаченій для цієї патології, шляхом рандомізації тільки тих

пацієнтів, у яких ПД проявився після зарахування в дослідження. Спочатку проводять багаторівневе лікування, що включає оптимізацію ЦПТ, контроль ВЧТ і PbtO₂, підтримання адекватного рівня глюкози в сироватці крові та запобігання лихоманці. Якщо ПД триває, ці параметри регулюються більш агресивно, і вводиться кетамін у дозі 1 мг/кг/год. Для пацієнтів, які інтубовані і продовжують відчувати ПД, незважаючи на ці заходи, дозу кетаміну збільшують до 4 мг/кг/год доти, доки ПД не вирішиться. Пацієнти потім переходять з одного рівня на інший, ґрунтуючись на платформах контролю, доти, доки ПД не повторюються. Мета цього дослідження фази II b - визначити здійсненність стратегії контролю в реальному часі за допомогою ЕКГ для зниження ПД, поліпшення церебральної фізіології і, зрештою, зниження ВУГМ. INDICT здатний виявити зниження ступеня тяжкості ПД на 50% і буде проводиться спостереження за пацієнтами протягом 6 місяців, щоб визначити функціональні, когнітивні показники та якість життя.

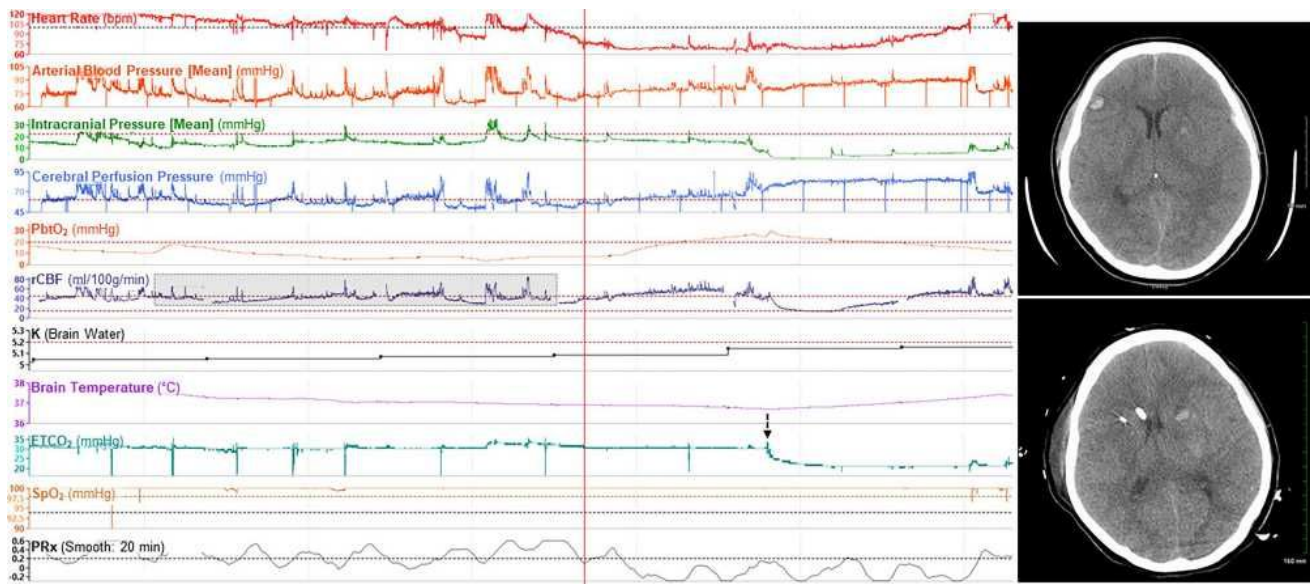


Рис. 3. Труднощі у прийнятті клінічних рішень.

Молодий чоловік надійшов до лікарні після зіткнення з мотоциклом з догоспітальною гіпоксією та післяреанімаційною комою в 6 балів за шкалою Глазго. Аксиальна комп'ютерна томографія (КТ) з попереднім моніторингом показана на вставці (вгорі) і демонструє мультифокальні поверхневі та глибокі забої з глобальним набряком головного мозку. У правій лобній ділянці встановлено мультимодальний нейромоніторинговий болт та зовнішній шлуночковий дренаж (знизу). Дані ММН, що показані ліворуч, були отримані на 2-й день після травми. Далі представлено дані дванадцятигодинного моніторингу. Протягом перших 6-ти годин вимірювання регіонального мозкового кровотоку (rCBF) відповідають гіперемії (чорний ліворуч), яка сприяє підвищенню внутрішньочерепного тиску (ВЧТ), відносно низькому церебральному перфузійному тиску (ПЦР) та втраті ауторегуляторної функції, що представлена

підвищенням індексу реактивності тиску (PRx; чорний). Також спостерігається гіпоксія мозкової тканини (PbtO₂). У цьому випадку гіпоксія тканин мозку і підвищення ВЧТ могли бути пов'язані або з гіперемією і мікросудинним шунтуванням з дифузною гіпоксією, або з ПЦР, нижчим за нижню межу ауторегуляції, що спричиняло вазодилатацію та підвищення об'єму церебральної крові. Було прийнято рішення про початок введення вазопресорів (червона вертикальна лінія). Хоча збільшення ПЦР поліпшило ауторегуляцію і підвищило PbtO₂, воно також призвело до посилення гіперемії. Подальша зміна вентиляції призвела до раптового падіння кінцевого припливу CO₂ (ET/CO₂; чорна стрілка), що призвело до різкого зниження ВЧТ і усунення гіперемії, що свідчить про припинення вазоконстрикції; PbtO₂ зберігалось. У цьому випадку коригування двох різних параметрів (збільшення ПЦР та зменшення ET/CO₂) призвело до покращення двох різних цільових параметрів (PbtO₂ та ВЧТ).

Обмеження та міркування щодо ММН.Дизайн випробування

Відкриті питання в інтерпретації даних ММН

Такі показники, як $PbtO_2$ і LPR, визначають за допомогою регіональних зондів, що беруть проби невеликого об'єму тканини мозку. Залежно від розташування датчика (наприклад, поруч із забоем або субдуральною гематомою) і характеру ушкодження (наприклад, дифузне або вогнищеве) інтерпретація вимірів і рекомендовані дії можуть значно відрізнятись. Необхідно також з обережністю поєднувати регіональні та глобальні дані, як, наприклад, при використанні зовнішнього шлуночкового дренажу для визначення ВЧТ/ЦПТ/PRx/ЦПТ_{орт}. Це важливо, оскільки більшість втручань мають системний, а не локальний ефект (як, наприклад, згадана раніше цілеспрямована інфузія сукцинату [89]). Ще однією проблемою є потенційна регіональна гетерогенність, яка може призвести до суперечливих планів втручань. Наприклад, різні ділянки мозку можуть демонструвати різну і протилежну фізіологію, наприклад, співіснування гіперемії та ішемії [66]. Рисунок 3 ілюструє, як саме це ускладнює прийняття клінічних рішень. Крім того, при ММН генеруються безперервні дані, які змінюються з плином часу, і вимагають уваги до тенденцій і змін, які можуть вимагати переоцінки стратегії ведення або прийняття рішень щодо лікування в режимі реального часу. Однак існує мало даних, що дають змогу зрозуміти, як фізіологічні патерни змінюються з часом, наприклад, у плані можливого переходу від макросудинних до мікросудинних механізмів ішемії або тривалості та можливості оборотності постішемичної мітохондріальної дисфункції. Здатність виявляти такі зміни в динаміці залежить від роздільної здатності та частоти вимірювань, і в той час як інтрапаренхіматозні монітори можуть надавати високочастотні безперервні дані, ЦМД виконується щогодини, а ультразвукове дослідження або візуалізація можуть проводитися щодня або рідше. Така різниця в часовій роздільній здатності може перешкоджати інтерпретації спостережуваних закономірностей і призводити до помилкових планів дій. Й, нарешті, третє відкрите питання пов'язане з розумінням того, що покращення патофізіології на основі ММН не гарантує покращення результатів лікування пацієнтів.

Наголосимо, що тут важливо, як то кажуть, не «виплеснути дитину разом з водою». Дані ММН в першу чергу повинні бути корисними для розуміння фізіології мозкової тканини та патернів, які вказують на ВУГМ або інші зміни в стані пацієнта. Однак на глобальні функціональні результати пацієнтів сильно впливають різні фактори, які можуть залишатися не пов'язаними

або не модифікованими незалежно від якості рекомендацій ММН.

Застереження про катетери легеневої артерії: клінічні випробування діагностичних інструментів

Катетер легеневої артерії (КЛА) був розроблений у 1970-х роках для вимірювання серцевого викиду і тиску в легеневій артерії, а також для визначення діастолічного тиску наповнення лівих відділів серця [125]. Мультимодальна оцінка серцевої функції, яку можна отримати таким чином, була використана для оптимізації переднавантаження і системного судинного опору в індивідуальному порядку у вибраних пацієнтів ВІТ. Використання КЛА було пов'язане зі змінами в лікуванні у 80% пацієнтів [126]. Однак КЛА вимагала інтерпретації форм хвиль, численних вимірювань і здатності зробити висновок про специфічні взаємозв'язки між серцево-легеневим тиском і об'ємами. Складність використання цих даних для прийняття правильних управлінських рішень підкреслюється дослідженням, яке виявило лише 65% збігу з експертною інтерпретацією [127]. Згодом було виявлено, що використання цього діагностичного інструменту не має чіткого впливу на виживання пацієнтів у відділенні інтенсивної терапії. Частково - через відсутність загальної стратегії його використання та неправильну інтерпретацію даних, які він надає [128].

Аналогічно, використання мультимодального моніторингу, орієнтованого на мозок, розвивалося з моменту його зародження в 1960-х роках з використанням зовнішніх шлуночкових дренажних катетерів для безперервного вимірювання ВЧТ та інтерпретації внутрішньочерепних хвильових форм [129]. Сьогодні існує безліч приладів для вимірювання тиску, кровотоку, оксигенації, метаболізму і функцій в тканинах мозку, які тісно пов'язані з системною фізіологією, що регулярно вимірюється у відділенні інтенсивної терапії, включаючи серцеву телеметрію, артеріальний тиск і периферичну сатурацію кисню. Ці дані також є комплексними, а їхня інтерпретація часто залежить від місцевого досвіду та оцінки біля ліжка пацієнта. Треба додати, що на сьогодні не існує єдиних стандартів, які б визначали, які комбінації вимірювань слід використовувати в клінічній практиці, як найкраще записувати або відображати ці дані, і як слід інтерпретувати вимірювання з часом [11].

Наявні клінічні випробування, спрямовані на окремі модальності та використання простих порогових значень, таких як ВЧТ або ПЦР, були здебільшого невдалими [7, 35].

Використання мультимодального моніторингу пропонує потенціал для вдосконалення та індивідуалізації контролю критичної допомоги, як це обіцяє зробити КЛА. Проте клінічні дослідження, які спеціально зосереджені на використанні даних ММН для покращення результатів після ЧМТ, ризикують мати подібну долю, якщо вони не будуть ретельно сплановані (слід також враховувати додаткові труднощі, пов'язані з включенням великої кількості пацієнтів у дослідження ММН). До недоліків належать: (а) використання в широких популяціях, не збагачених патологією, на яку спрямоване втручання; (б) надто раннє або надто пізнє отримання інформації про моніторинг; (в) неповне вимірювання потенційно корисних параметрів; (г) неправильна інтерпретація того, що являють собою дані для конкретного пацієнта; (д) використання втручань, які можуть бути спрямовані не на конкретні патології, а на їхні прояви, наприклад, лікування підвищення ВЧТ замість основного джерела цих підвищень шляхом проведення гіпотермії, або ж, наприклад, лікування підвищеної ВЧТ замість основного джерела цих підвищень, шляхом проведення гіпотермії.

Точна медицина спирається на індивідуальну варіабельність для адаптації терапії та фізіологічних втручань, а не на широке застосування одного втручання в популяції, що схильна до ризику. Дослідження BOOST-III (NCT03754114) є чудовим прикладом такої форми дизайну випробувань, спрямованих на комбінацію порушень ВЧТ або PbtO₂ залежно від їхньої потенційної основної причини. Клінічні випробування також були спрямовані на збагачення популяції з конкретними патологіями, такими як ПД, з десятиліттями доказів їхньої ролі в розвитку вторинних ушкоджень мозку. Дослідження INDICT не тільки фокусується на конкретній фізіології, а й використовує багаторівневий підхід BOOST, що ґрунтується на кількох втручаннях, щоб справді індивідуалізувати лікування в контексті гетерогенності ЧМТ. Зрештою, у дослідженнях використовують великі дані, що генеруються за допомогою ММН, шляхом надання простої для розуміння візуалізації аналітичних інструментів, що, в свою чергу, дає змогу ухвалювати управлінські рішення в режимі реального часу для

конкретного пацієнта в конкретний момент часу. Випробування COGITATE (NCT02982122) продемонструвало здійсненність подібних стратегій.

Спільна тема, що виникає в цих та інших нових дослідженнях для пацієнтів із ЧМТ, полягає не у використанні мультимодального моніторингу, як такого, що призводить до позитивного впливу на результат. Скоріше, мультимодальний моніторинг використовується для виявлення конкретних ендотипів у популяції пацієнтів із ЧМТ, щоб дати однозначні визначення, а не покладатися на інтерпретацію клініциста, і призначити гнучкі втручання. Спільнота дослідників ЧМТ визнає, що не існує єдиних конкретних втручань або цілей, які будуть існувати в будь-якій популяції, щоб забезпечити ефективність для будь-якого конкретного результату. Стратегії стандартизації підходів і суворішої інтерпретації інформації мультимодального моніторингу дадуть змогу виявити нові клінічно значущі ендотипи, що ґрунтуються на глибшому розумінні патофізіології, яка лежить в основі ВУГМ. При цьому ММН обіцяє стати джерелом інформації для наступного покоління клінічних випробувань і уникнути пастки КЛА.

Подяки. Висловлюємо подяку Дірку Трауфельдеру (Dirk Traufelder) за надання медичних ілюстрацій.

Конфлікт інтересів. Доктор Лазарідіс є головним науковим співробітником Чиказького університету в клінічному дослідженні BOOST-3. Працює за підтримки Міністерства оборони, номер журналу CDMRP: TP210464 Grants.gov ID номер: GRANT13518109 для прогнозування та профілактики внутрішньочерепної гіпертензії. Доктор Форман є співдослідником клінічного дослідження INDICT (DOD JW200215) і фінансується грантами DOD JW200215 і W81XWH1920013. Отримує гонорари та є членом спікерського бюро UCB Pharma, а також науково-консультативних рад SAGE Therapeutics та Marinus Pharmaceuticals. Він є безоплатним членом науково-консультативного комітету кампанії Товариства нейрокритичної медицини «Лікування коми» (Neurocritical Care Society Curing Coma Campaign).