

СОВРЕМЕННАЯ ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГИПОТЕРМИЯ: НОРМОТЕРМИЯ ИЛИ НЕЙРОПРОТЕКЦИЯ?

Бутров А.В., Шевелев О.А., Пулина Н.Н., Чебоксаров Д.В., Ходорович Н.А.

Российский университет дружбы народов, Москва

Выполненные в последние годы крупные клинические исследования эффективности терапевтической гипотермии у больных, переживший глобальную ишемию, убедительно доказали развитие нейропротективных эффектов при понижении температуры тела до 32-34°C [1,2]. Это нашло отражение в Рекомендациях Европейского Совета по реанимации пересмотра 2010 г. (Euroreanimation-2010) и в Рекомендациях Американской Ассоциации Кардиологов (American Heart Association-2010), что способствовало широкому внедрению аппаратных методик управления температурой тела пациентов, находящихся в критических состояниях.

В основе применения температурного менеджмента в неотложной медицине лежат результаты экспериментальных и клинических исследований, показавшие, что воздействие одной методикой, позволяющей понизить температуру нейронов, обеспечивает одновременное ограничение развития практически всех известных типовых механизмов вторичных повреждений мозга после ишемии/гипоксии реперфузии и нейротравмы (глутаматная эксайтотоксичность, активация свободно-радикального окисления, воспалительный ответ, апоптоз, отек, энергетический дефицит, потребление кислорода и субстрата) [3,4].

В Рекомендациях Европейского Совета по реанимации и Рекомендациях Американской Ассоциации Кардиологов пересмотра 2015 г. основная задача терапевтической гипотермии определена как целевое управление температурой тела у лихорадящих больных, находящихся в критических состояниях. Не оспаривая значения известных фактов о нейропротективных эффектах, развивающихся при понижении температуры мозга, особое значение уделено роли лихорадки в увеличении смертности и тяжести течения заболевания у крайне тяжелых пациентов. При этом в Европейских и Американских Рекомендациях предпочтение отдается поддержанию нормотермии или очень мягкой гипотермии при температуре тела 35-36°C. Более того, в них указано, что у пациентов после СЛР, охлажденных до 36°C или до 33°C исходы заболеваний являются схожими.

Некоторое смещение акцентов в Рекомендациях 2010 г. и 2015 г., касающихся применения терапевтической гипотермии, подчеркивает значение лихорадочных состояний в развитии осложнений и плохом прогнозе течения заболеваний и, что не менее важно, определяет роль методик активного целевого управления температурой тела пациентов.

Произошедшие изменения вряд ли стоит рассматривать как свидетельство разочарования в нейропротективных эффектах гипотермии. По-видимому, осложнения, развивающиеся при понижении температуры тела, а также методические трудности ведения тяжелых пациентов во время общего охлаждения и последующего согревания, являются теми основными причинами, которые на протяжении всей истории развития терапевтической гипотермии определяли отношение клиницистов к методике, формировали периоды широкого её применения (доказанные эффекты нейрональной защиты) или ограниченного и осторожного использования (побочные эффекты и осложнения).

Принятая целевая ориентация на нормотермию смещает нейропротективную защиту, достигаемую с помощью аппаратных методик охлаждения, на второй план. Однако следует подчеркнуть, что эффекты нейропротекции проявляют себя при понижении температуры мозга, а не тела, причем выраженность нейрональной защиты

оказывается тем выше, чем ниже температура нейронов, разумеется, в определенных пределах (30-32°C) [5].

Возникает важный практический вопрос: следует ли рассматривать терапевтическую гипотермию только как методику коррекции лихорадочных состояний, пренебрегая известными нейропротективными эффектами?

Учитывая ограниченность фармакологической нейропротекции, ответ, кажется, очевиден: целесообразно обеспечить нормотермию у лихорадящих пациентов в вариантах применения методик индукции селективной церебральной гипотермии.

В настоящее время известны две такие методики - краниocereбральное и эндоназальное охлаждение.

Краниocereбральная гипотермия (КЦГ) хорошо известна начиная с середины XX века. Суть методики состоит в охлаждении волосистой поверхности кожи головы, например, с помощью специальных шлемов, что позволяет понизить температуру коры больших полушарий и индуцировать понижение температуры тела. В настоящее время для КЦГ применяют отечественный аппарат АТГ-01 [6].

Для эндоназального охлаждения используют распыление спрея в полости носоглотки, при испарении которого понижается температура слизистых оболочек за счет эндотермической реакции (аппарат RhinoChill).

В обеих методиках реализовано воздействие на основные механизмы регуляции теплового баланса головного мозга, позволяющие эффективно обеспечить отведение церебральной теплоты [7, 8].

Конвекционный механизм отведения избытка теплоты от мозга рассматривают в качестве основного. Он обеспечивается мощным притоком артериальной крови по внутренним сонным артериям (около 20% МОК в покое), уносящим избыток теплоты в общий венозный кровоток. Особенностью данного механизма является то, что притекающая к мозгу артериальная кровь оказывается холоднее аортальной и охлаждается за счет плотных контактов внутренней сонной артерии с венозными сосудами, собирающими холодную кровь, от слизистых оболочек верхних дыхательных путей, кожи лица и головы (противоточный теплообмен). Таким образом, увеличить отведение теплоты от мозга можно понизив температуру притекающей артериальной крови (общее охлаждение организма), либо понизив температуру венозной крови в сосудах, контактирующих с внутренней сонной артерией (селективное церебральное охлаждение).

Кроме того, холодная венозная кровь кожи головы через перфорантные отверстия костей свода черепа попадает в эмиссарные вены, которые несут кровь в синусы твердой мозговой оболочки непосредственно к мозгу, охлаждая его поверхность. Следует также учитывать и кондукционный механизм, заключающийся в теплопроводении от поверхности мозга через оболочки, плоские кости черепа и мягкие ткани головы во внешнюю среду. Этот путь отведения теплоты затрудняет низкая теплопроводность плоских костей черепа и мягких тканей головы. Впрочем, при увеличении $A_t^{\circ}\text{C}$, кожа головы/кора мозга, тепловой поток наружу значительно возрастает.

Краниocereбральное охлаждение позволяет воздействовать на все указанные пути отведения теплоты от мозга и понизить температуру коры больших полушарий, а простота методики создает предпочтения по сравнению с эндоназальным охлаждением [9].

При стабилизации температуры кожи головы на уровне 1-5°C и формировании $A_t^{\circ}\text{C}$ кожа головы/ кора мозга около 30-32°C мощность отведения теплоты достигает 50-60 Вт, что, учитывая собственную теплопродуктивность мозга (около 20 Вт), обеспечивает не

только понижение его температуры, но и позволяет активно влиять на общий температурный баланс организма, так как общая теплопродукция в покое не превышает 100-120 Вт [10].

Таким образом, методика КЦГ в наибольшей степени соответствует Европейским и Американским рекомендациям пересмотра 2015 г., позволяя обеспечить достижение целевой температуры тела и обеспечивая в тоже время развитие селективной церебральной гипотермии, создавая тем самым условия развития нейропротективных эффектов.

На протяжении последних 4-х лет в ГКБ №64 г. Москвы (клиническая база каф. анестезиологии и реаниматологии Российского университета дружбы народов) применяется методика (КЦГ) у больных в остром периоде ишемического инсульта [8].

Суть методики КЦГ состоит в отведении тепла от поверхности волосистой части кожи головы (краниальная часть черепа). Теплоотведение осуществляется контактно с помощью шлемов, плотно охватывающих всю охлаждаемую поверхность, «ль. Шлемы охлаждаются благодаря принудительной циркуляции в них хладоносителя. Температура хладоносителя и объемная скорость прокачки регулируется автоматически по данным температурного мониторинга, включающего установочные параметры по температуре кожи головы под шлемом, тимпанической и базальной температуре. Задача краниocereбрального охлаждения – стабилизировать температуру кожи под шлемом на уровне 1-5 °С и не допускать снижение базальной температуры ниже 36°С. Данная методика позволяет понизить температуру мозга на 3-5°С уже в течение 2-х 3-х часов без изменений температуры тела, а также купировать нейрогенную лихорадку. Приведем основные положения протокола проведения процедуры.

Критерии включения: ишемический инфаркт головного мозга после нейровизуализации в первые 24-72 часа после дебюта патологии у пациентов, предпочтительно с подъемом температуры тела или тимпанической температуры >37°С, уровень сознания по шкале комы Глазго <13, NIHSS 8-24, возраст >35 лет.

Критерии исключения: жизнеопасные аритмии, терминальные заболевания, кровотечения, температура тела <34°С, отек легких. ЧСС <50/мин, системное АД <60 мм рт. ст.

Процедура охлаждения: длительность охлаждения 8-24 часа, поддерживать температуру тела >36°С, температуру мозга >29°С. температуру кожи головы 1-5°С, рекомендовано проводить не инвазивный температурный мониторинг головного мозга и/ или регистрацию тимпанической температуры, процедуру можно повторять по мере необходимости (подъем температуры тела, нарастание неврологического дефицита), но не более 3-х процедур.

Рекомендованное оборудование: аппарат терапевтической гипотермии АТГ-01, СВЧ-радиотермометр РТМ-01-РЭС для не инвазивной регистрации температуры коры больших полушарий.

Оценка результатов проводилась в период пребывания пациентов в отделении для неврологических больных с нарушениями мозгового кровообращения, реанимации и интенсивной терапии (в течение 10-15 дней от поступления) по уровню смертности и регрессу неврологического дефицита (NIHSS).

Методику КЦГ применили у 120 пациентов с ишемическим инсультом разной степени тяжести и локализации области инфаркта мозга (Таблица 1).

ГОД	Больные ИИ	Количество пациентов, в лечении которых применялся метод КЦГ	Летальность б-ных ИИ (без КЦГ, %)	Летальность б-ных ИИ (с КЦГ, %)
2013	1052	43	13,7	7,88
2014	932	77	13	7,6
Всего	1984	120	13,35	7,74

Таблица 1. Статистика применения КЦГ в ГКБ №64.

Смертность пациентов, которым применяли КЦГ, снизилась с 13% (больные без КЦГ) до 7,6%, то есть в 1.7 раза. Наблюдали быстрый и стойкий регресс неврологического дефицита в объеме 32% (по NIHSS), развивающийся сразу после процедуры КЦГ, что объективно отражает направленность клинических эффектов. При возникновении лихорадки КЦГ быстро, в течение 2-х часов купировала подъемы температуры тела от 37,5-41°C до целевой - 36С. обеспечивая поддержание очень мягкой гипотермии или нормотермии. Возможность повторения процедур существенно облегчала борьбу с лихорадочными состояниями.

Представленный материал позволяет заострить внимание на основных методических преимуществах КЦГ, по сравнению с другими известными методиками общего и локального охлаждения организма.

Во-первых, процедура краниocereбрального охлаждения оказывается существенно проще воспроизводима. Наложение шлема не занимает много времени, теплоотведение от кожи головы направлено в первую очередь на понижение температуры мозга, а не внутренних органов. Во-вторых, показано, что температура коры больших полушарий оказывается ниже температуры тела при КЦГ, а не наоборот, тогда как при общем охлаждении температура мозга оказывается выше или равна температуре тела. Побочных эффектов и осложнений не наблюдали. В-третьих, целевое управление температурой тела достигаемое с помощью КЦГ обеспечивает процедуру нейропротективными эффектами.

Литература

1. Gunn A.J., Thoresen M., Hypothermic neuroprotection //NeuroRx, 2006, 3, p. 154-159.
2. Froehier M.T., Geocadin R.G., Hypothermia for neuroprotection after cardiac arrest: mechanisms, clinical trials and patient care U J. Neurol. Sci., 2007, 261, p. 118-126.
3. Polderman K.H. Mechanisms of action, physiological effects and complications of hypothermia // Crit. Care Med., 1988, 37. p. 186-202.
4. Lampe J.W., Becker L.B. State of the art in therapeutic hypothermia //Annu. Rev. Med., 2011,11, p. 104-110.
5. Holser M., Bernard S.A., Hashimi-Idrissi S. et al. Collaborative Group on induced hypothermia for neuroprotection after cardiac arrest: systematic review and individual patient data metaanalysis // Crit. Care Med., 2005, 33(2), p. 414-418.
6. Шевелев О.А., Бутров А.В., Евдокимов Е.А. с соавт. Краниocereбральная гипотермия - методика защиты мозга в неотложных состояниях // Новости анестезиологии и реаниматологии, №1, 2009, С. 15-19.
7. Sukstanskii, A. Theoretical model of temperature regulation in the brain during changes in functional activity//PNAS, vol. 103, no 32, p. 28-37.
8. Gallup, A., Eldacar, O. The thermoregulatory theory of yawning: what we know from over 5 years of research Front. Neurosci., 2013, no 14, p. 114-122.
9. Laursen, P.B., Rhodes, E.C. Factors affecting performance in an ultraendurance triathlon // Sports Med. 2001, 31(3), p. 195-209.

10. Чебоксаров Д.В., Шевелев О.А., Бутров А.В., Бунтина М.А. Влияние острой фокальной ишемии на температурный баланс головного мозга// Вестник РУДН, Серия медицина, №3, 2014, с. 12-20.
11. Шевелев О.А., Бутров А.В., Каленова И.Е., Шарина И.А. Опыт применения терапевтической гипотермии в лечении ишемического инсульта//Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика, 2012, №2, С. 41-45.