

## ТЕХНОЛОГИИ ЛЕЧЕБНОЙ ГИПОТЕРМИИ В ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ И РЕАНИМАТОЛОГИИ

О.А. Шевелёв, А.В. Бутров

Российский университет дружбы народов, Москва

### Резюме

Представлен обзор технологий лечебной гипотермии в интенсивной терапии и реаниматологии. Дана краткая история применения гипотермии с лечебной целью, описаны основы методов лечебной гипотермии для защиты головного мозга (общих и локальных), новый аппарат и шлемы-криоаппликаторы, разработанные авторами.

*Ключевые слова:* лечебная гипотермия, интенсивная терапия, реаниматология, новый аппарат для краниогипотермии

Широкое внедрение методов лечебной гипотермии в практику интенсивной терапии, реаниматологии, кардио- и нейрохирургии состоялось в середине XX века благодаря работам В.А. Неговского, А.Н. Бакулева, Е.Н. Мешалкина, В.А. Букова, С.М. Зольникова и многих других корифеев отечественной медицины [1, 4, 6, 7]. В этот же период в СССР были разработаны методики понижения температуры тела пациентов, серийно производились различные аппараты-гипотермы, назначение которых соответствовало основной клинической задаче лечебной гипотермии — понизить температуру головного мозга в целях его защиты от последствий гипоксии, ишемии и реперфузионных повреждений.

Во второй половине XX века появились серии аппаратов «Холод» и «Гипотерм», обеспечивающих понижение температуры с помощью криоаппликаторов (шлемы, абдоминальные криоаппликаторы, матрацы и т.п.), в которых циркулировала вода при температуре около +5°C. В аппарате «Флюидокраниогипотерм» использовали поток переохлаждённого воздуха, с помощью которого осуществляли отведение тепла от поверхности головы и участков тела. Наряду с этими технологичными методами понижения температуры, популярными оставались простейшие методы отведения тепла с помощью ледяных ванн и пузырей со льдом (рис. 1).



Рис. 1.

А - Воспроизведение общей гипотермии при погружении пациента в ледяную ванну

Б - Аппарат Гипотерм-4 с абдоминальным криоаппликатором.

При проведении оперативных вмешательств с использованием аппаратов искусственного кровообращения (АИК) наличие теплообменников позволяло обеспечить экстракорпоральное охлаждение крови и эффективно понижать температуру тела до заданного уровня. Были разработаны методики комбинированной гипотермии — сочетание общей гипотермии (понижение температуры теплового центра организма) и локальной, например краниocereбральной. Воспроизведение общей гипотермии требовало эффективной фармакологической защиты пациентов и использования литических смесей, основы применения которых были заложены T. Labory.

Приоритетные работы (1977–1982) НИИ патологии кровообращения под руководством Е.Н. Мешалкина радикально изменили представления о безопасных сроках тотальной ишемии и клинической смерти, что сделало методику гипотермии одной из ключевых в кардио-, нейрохирургии и реаниматологии.

Эффективность лечебной гипотермии была показана при черепно-мозговой травме (ЧМТ), кардиогенном шоке, инсульте и других неотложных состояниях. Тем не менее, уже в середине 80-х годов прошлого века полностью прекратилось производство отечественного оборудования для гипотермии, существенно уменьшился объём клинического применения методик и научных исследований. В этот же период наблюдался активный рост интереса к проблеме в США и странах Западной Европы. Достаточно сказать, что в США в 94 крупнейших клиниках и госпиталях лечебная гипотермия является рутинной практикой в терапии неотложных состояний и при проведении различных хирургических вмешательств (данные 2010 г., <http://www.med.upenn.edu>). Появились новые технологии воспроизведения лечебной гипотермии и оборудование.

Основу методик лечебной гипотермии в неотложной медицине составляют следующие принципы отведения тепла: наружное охлаждения больших участков поверхности тела; охлаждение полостей органов (желудок, прямая кишка); экстракорпоральное охлаждение крови (в теплообменниках АИК); внутривенное охлаждение крови (теплообменные катетеры). Отдельно следует выделить методику краниocereбральной гипотермии (охлаждение волосистой части головы — скальпа) в сочетании с общей умеренной гипотермией. Используют также внутривенное введение охлаждённых инфузионных растворов. Разработана методика применения внутриполостного и внутрисосудистого введения ледяной гидросмеси (Ice Slurry) — мельчайших гранул замороженного физиологического раствора. Попадая в кровоток, гранулы быстро охлаждают кровь и оттаивают, вызывая развитие регионарной гипотермии. Пока применение Ice Slurry находится на стадии доклинических испытаний, но другие перечисленные методики широко применяются и имеют достаточное аппаратное обеспечение.

В современных аппаратах наиболее часто используют методику отведения тепла от поверхности тела и слизистых оболочек полых органов. Методики поверхностного охлаждения неинвазивны, аппараты позволяют эффективно понижать температуру тела и поддерживать её в автоматизированном режиме на заданном уровне в течение длительного времени. Интенсивность отведения тепла, следовательно, скорость понижения температуры всего организма или отдельных органов, а также уровень гипотермии определяют параметры теплоотведения — температура криоаппликатора, контактирующего с зонами охлаждения, площадь поверхности и области теплоотведения, например, проекции магистральных сосудов (рис. 2).

Прототипами известных аппаратов-гипотермов по существу являются отечественные устройства серии «Холод» и «Гипотерм».



Рис 2. Современные аппараты-гипотермы JOSTRA HCU 20 (А) и Blanketrol-II (Б)



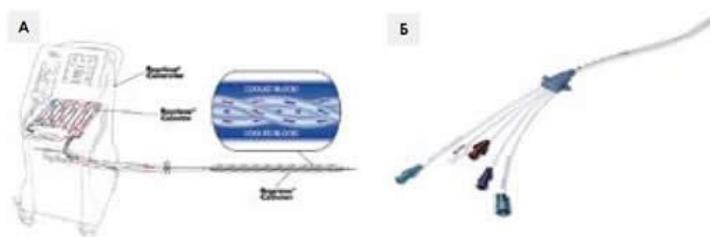
Конструктивные решения, использованные ранее в отечественных аппаратах, не претерпели существенных изменений в современных импортных устройствах поверхностного охлаждения. Основу их составляют холодильный агрегат (обычно компрессорного типа) для охлаждения хладоносителя и гидравлическая система, обеспечивающая принудительную циркуляцию хладоносителя через криоаппликатор. В большинстве аппаратов в качестве хладоносителя используют воду при температуре  $+5^{\circ}\text{C}$ .

Управление режимами охлаждения осуществляется путём регулирования объёмной скорости циркуляции хладоносителя через криоаппликатор при достижении заданного уровня снижения температуры тканей охлаждаемой области или температуры теплового центра (базальная температура).

Отведение тепла от поверхностных тканей может преследовать цель понижения температуры всего организма (общая гипотермия) или определенных областей (локальная, например, краниocereбральная гипотермия). Поверхностное отведение тепла осуществляется в основном за счёт теплопроводения и должно быть энергичнее собственной теплопродукции. При этом необходимо преодолеть

теплопритоки от теплового центра организма, что требует достаточно длительного периода охлаждения.

Внутривенные теплообменные катетеры, в которых по замкнутому циклу циркулирует охлаждённая вода, позволяют понизить температуру крови и теплового центра за счёт понижения температуры основного теплоносителя организма — крови (рис. 3). В этих случаях эффективная конвекционная теплопередача обеспечивает быстрое воспроизведение общей гипотермии. Именно эти два типа подходов являются методически наиболее перспективными для реаниматологии и интенсивной терапии [2, 5, 7].



Остро дискуссионным вопросом применения лечебной гипотермии остаётся вопрос выбора общей или локальной (краниocereбральной) гипотермии для защиты мозга. Очевидно, что гарантированно добиться равномерного снижения температуры тканей в объёме головного мозга возможно только при воспроизведении общей гипотермии, то есть снижении температуры теплового центра организма и крови. Отведение тепла от поверхности головы приводит к охлаждению поверхностных тканей, костей черепа, а только после этого — к снижению температуры поверхностных областей головного мозга. При этом центральные притоки тепла остаются достаточно мощными, что формирует выраженную температурную гетерогенность мозга.

В этом свете преимущества методики общей гипотермии кажутся очевидными. Однако даже умеренная гипотермия несёт опасность развития осложнений, которые резко нарастают при достижении базальной температуры тела ниже  $+32^{\circ}\text{C}$ . Электрическая нестабильность сердца, угнетение выброса, падение артериального давления могут оказаться фатальными на фоне имеющейся патологии. Следует заметить, что общая гипотермия, особенно при внутривенном охлаждении крови в подключичной вене, приводит к стремительному понижению температуры внутренних органов, глубоко угнетая их метаболизм и приводя к расстройствам КОС, нарушениям агрегатных свойств крови, что составляет основу осложнений общей гипотермии [5, 6, 8, 9].

Очерченный предел допустимого охлаждения (умеренная гипотермия от  $+35$  до  $+32^{\circ}\text{C}$ ) ограничивает церебропротективные эффекты гипотермии.

Так, известно, что понижение температуры на  $1^{\circ}\text{C}$  уменьшает потребность нервной ткани в кислороде на 5–7%. Гипотермия мозга проградидентно способствует угнетению процессирования и взаимодействия сигнальных молекул, факторов апоптоза, снижению оксидантного стресса, лежащих в основе эффектов эксайтотоксичности. Понижение температуры приводит к снижению внутричерепного давления, уменьшается объём повреждения аксонов и улучшается аксональный транспорт, улучшается пинальная микроциркуляция, снижается сосудистая дисфункция, повышается устойчивость к вторичным повреждениям после ЧМТ. Гипотермия способствует уменьшению объёма потери мозговой ткани и

гибели нейронов при повреждении мозга, ускоряет восстановление АТФ при реперфузии [6, 9, 10].

Иначе говоря, для достижения достаточных церебропротективных эффектов может оказаться необходимым понизить температуру головного мозга ниже +32°C. Это тем более важно, что при температуре мозга около +27°C потребность в кислороде уменьшается в 3–4 раза, а время эффективного переживания нейронов коры больших полушарий при тотальной ишемии достигает 35–60 мин. Преследуя цели безопасного глубокого охлаждения головного мозга, рекомендуют проведение краниocereбральной гипотермии на фоне общей умеренной гипотермии (не ниже +32°C), что позволяет достичь температуры структур мозга близкой к +27°C. Сочетанная гипотермия также способствует развитию выраженной температурной гетерогенности мозга, роль которой при патологии не изучена.

В норме градиент температур между активными участками коры и отделами мозга, находящимися в относительном покое, достигает 1,5°C. При этом активные нейроны перегреваются, а мозговой кровоток обеспечивает их охлаждение, из чего следует, что при умеренной общей гипотермии и температуре крови +32°C температура в области поражения мозга может быть выше на 1,5–2°C. Гипертермия способна самостоятельно повредить нейроны, а повышенная температура существенно ухудшает неврологический прогноз у больных с инсультом.

В рандомизированных исследованиях оценки эффективности умеренной общей и краниocereбральной гипотермии у больных с ЧМТ, инсультом и острой сердечной недостаточностью не выявлено принципиальных различий. По параметрам выживаемости пациентов и объёму неврологического дефицита лечебная гипотермия позволяла достичь более высоких результатов (около 20%) по сравнению с пациентами, в терапии которых не применяли гипотермию. Несмотря на достаточно большой объём наблюдений (257 случаев), не удаётся выделить особенности методических подходов при выборе гипотермического воздействия в конкретных клинических случаях [9, 11]. В то же время очевидно, что резерв эффективности лечебной гипотермии не исчерпан.

Так, показано, что скорость отогревания существенно влияет на развитие и сохранение эффектов после гипотермии, причём чем скорость отогревания ниже, тем церебропротективные эффекты оказываются выше. Однако, несмотря на более чем полувековой опыт, методики применения лечебной гипотермии для терапии различных патологических состояний не разработаны. В основном используют типовой подход во всех случаях, индуцируя мягкую или умеренную общую гипотермию с рекомендациями начинать процедуры как можно раньше и проводить непрерывно в течение не менее суток (до 3 сут).

Ещё менее разработаны рекомендации по применению краниocereбральной и сочетанной гипотермии. Не отработаны вопросы предпочтения различных видов гипотермической защиты мозга при различных неотложных состояниях. Развитие проблемы в нашей стране сдерживает отсутствие необходимого оборудования, при том что интерес клиницистов к проблеме существенно возрос в последнее десятилетие, так как до настоящего времени не разработано более эффективных способов защиты мозга от повреждения.

Следует заметить, что импортные аппараты для лечебной гипотермии жёстко запрограммированы для воспроизведения конкретных методик, что делает их малоприспособленными для исследований и поиска путей оптимизации гипотермических

воздействий. Аппаратов для краниocereбральной гипотермии в неотложной медицине в настоящее время не производят (исключение — CoolCap для новорождённых). Такое положение побудило нас разработать и создать аппарат для воспроизведения краниocereбральной гипотермии с возможностями изменения параметров гипотермического воздействия в широких пределах. Прежде всего, необходимо было учесть особенности теплообмена при индукции гипотермии.

Собственная высокая теплопродуктивность (20% от общей) и мощные центральные теплопритоки делает задачу воспроизведения гипотермии мозга достаточно сложной [3, 7, 9]. Мозг массой 1500 г получает в минуту 750 мл крови (около 13% от общего минутного объёма), а увеличение температуры в результате изменения метаболической активности в условном элементарном объёме коры головного мозга (1 мм<sup>3</sup>) на 0,1°C соответствует теплотратам величиной 10–4 Вт (или 0,234·10<sup>-4</sup> кал). Только на компенсацию такой теплопроизводительности с учётом желательного понижения температуры мозга на 5°C потребуются теплоотведение эффективностью не менее 375 Вт. В реальных условиях теплотраты окажутся существенно выше, так как головной мозг эффективно термостатирован, в том числе за счёт оптимальной формы для сохранения тепла, низкой теплопроводности плоских костей черепа, центрального подвода тепла и высокой собственной теплопродуктивности. Следовало учесть внешние теплопотери и эффективность теплообмена в области контакта поверхности головы и шлема-криоаппликатора.

В основе выбора температуры хладоносителя, достаточной скорости его объёмной циркуляции и определения оптимального и комфортного темпа снижения температуры под криоаппликатором лежат расчёты и макетные эксперименты. Необходимо было выяснить особенности нарастающей термогетерогенности в процессе теплоотведения — разницы температур хладоносителя, кожи под криоаппликатором, температуры в наружном слуховом проходе, базальной температуры (рис. 4). На эти параметры значимо влияет конструкция шлема-криоаппликатора, его гидродинамические характеристики, эффективность контакта поверхности с областями отведения тепла.

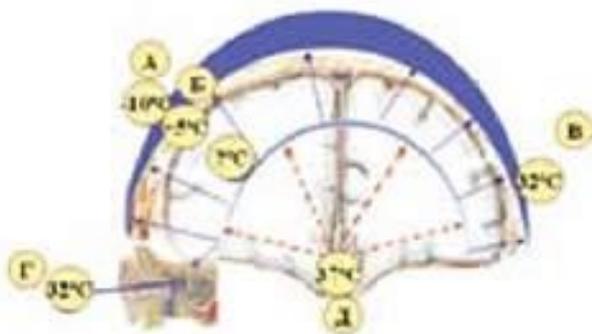


Рис 4. Термогетерогенность головного мозга при краниocereбральной гипотермии.

- А — температура криоаппликатора,
- Б — температура краниальных структур,
- В — температура коры,
- С — температура глубинных структур мозга,
- Г — температура во внутренней части

наружного слухового прохода,  
Д — «тепловой центр» мозга.

Макетные исследования и эксперименты на здоровых испытуемых позволили определить основные конструктивные черты устройства. В конструкции аппарата был использован компрессорный холодильный агрегат производительностью 0,7 кВт, обеспечивающий охлаждение хладоносителя (пропиленгликоль, 10 л) до  $-10^{\circ}\text{C}$ . Аппарат снабжён системами термомониторинга и автоматизированного управления режимами охлаждения за счёт поддержания определённого уровня объёмной скорости циркуляции хладоносителя в криоаппликаторах. Хладопроизводительность и большой объём хладоносителя обеспечивают высокую термоинерционность и стабильный уровень теплоотведения. Энергичность теплоотведения обеспечивается  $\Delta t$  криоаппликатор/ткани, определяя скорость развития гипотермии.

Низкая температура хладоносителя и, соответственно, шлема-криоаппликатора позволяла существенно ускорить темп падения температуры. Так, уже через 20–25 мин от начала охлаждения температуру кожи скальпа удавалось довести до  $+8^{\circ}\text{C}$ , а автоматизированная система управления обеспечивала её поддержание ( $\pm 1^{\circ}\text{C}$ ) в течение 4–5 ч. При этом температура в наружном слуховом проходе начинала понижаться через 35–40 мин и достигала через 60–80 мин  $+35^{\circ}\text{C}$ , свидетельствуя о развитии гипотермии коры мозга (рис. 5).

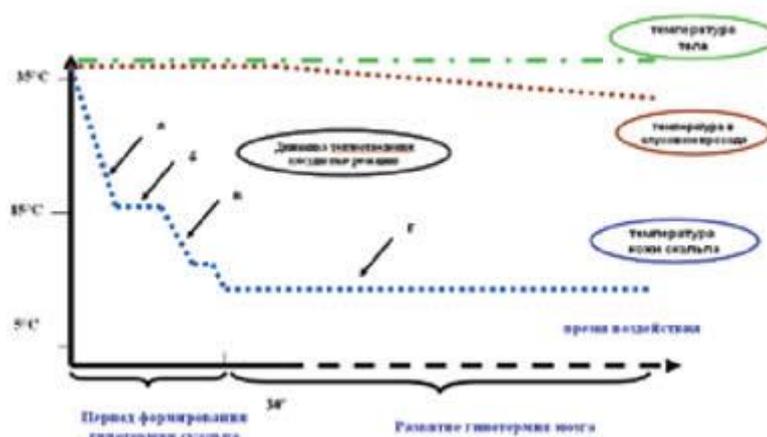


Рис 5. Динамика изменения температуры при краниocereбральной гипотермии у здоровых индивидуумов. Темп снижения температуры кожи скальпа зависел от сосудистых реакций краниальной области (а, б, в) и стабилизировался на заданном уровне (г) за счет изменения режимов теплоотведения, т.е. изменения объёмной скорости циркуляции хладоносителя в шлеме-криоаппликаторе.

В исследованиях на здоровых испытуемых важно было определить пределы возможного безопасного понижения температуры скальпа и длительности её поддержания. Также необходимо было установить параметры контроля управления режимами охлаждения, так как воздействие отрицательными температурами потенциально способно вызвать криоповреждение кожи в области теплоотведения.

В результате исследований установлено, что максимально быстрый комфортный темп снижения температуры кожи скальпа не превышает  $1^{\circ}\text{C}/\text{мин}$ , но этого оказывается достаточно для смещения теплового центра головного мозга по данным измерения температуры в наружном слуховом проходе. Можно полагать, что предлагаемая интенсивность теплоотведения в значительной степени способствует подавлению как собственной теплопродуктивности охлаждаемых отделов мозга, так и центральных теплопритоков. По мере развития глубокой гипотермии краниальных тканей и понижения температуры мозга на поддержание эффективного уровня теплоотведения требовалось меньше затрат, и к 60-й мин охлаждения достаточной оказывалась хладопроизводительность аппарата в пределах 100 Вт. Такой уровень теплоотведения полностью компенсировался, и признаки общей гипотермии у здоровых испытуемых не развивались на протяжении 4 ч наблюдений.

Учитывая, что общая теплопроизводительность организма в покое составляет не более 100 Вт, можно полагать, что навязываемый темп теплоотведения способен привести к развитию мягкой общей гипотермии у пациентов с патологией центральной нервной системы, ведущей к нарушениям гомеотермии, и при терапии с использованием препаратов, угнетающих терморегуляцию и теплопродукцию.

Проведенные исследования и выбранные технические решения позволили позитивно оценить качество работы нового аппарата и шлемов-криоаппликаторов (рис. 6).



Рис. 6. Опытный образец аппарата для краниocereбральной гипотермии (А) и шлемы-криоаппликаторы (Б).

*Литература:*

1. Буков В.А. Холод и организм. Вопросы общего глубокого охлаждения животных и человека. Л., 1964, 216 с.
2. Генев П.Г., Тимербаев В.Х. Интраоперационная защита мозга в остром периоде после разрыва аневризм головного мозга // 6-я НПК «Безопасность больного в анестезиологии и реаниматологии», М., 2008. С. 15–16.

3. Иващенко Е.И. Изменение УПП головного мозга у больных геморрагическим ОНМК при воздействии локальной кранио-церебральной гипотермии в первые часы инсульта // Мат. лаб. возрастной физиологии мозга ГУ НИИ мозга РАМН. М., 1995. С. 23.
4. Неговский В.А. Оживление организма и искусственная гипотермия. М.: Медгиз, 1960. 302 с.
5. Ловцевич И.В., Гутников А.И., Давыдова Л.Г. Гипотермия как метод нейропротекции у пациентов с повреждениями структур задней черепной ямки // 6-я НПК «Безопасность больного в анестезиологии и реаниматологии», М., 2008. С. 43–44.
6. Тяжелая закрытая травма черепа и головного мозга. Под ред. Угрюмова В.М. М.: Медицина, 1974. 318 с.
7. Усенко Л.В., Царев А.В. Искусственная гипотермия в современной реаниматологии // Общ. реаниматол. 2009. Т. V, № 1. С. 21–23.
8. Prandini M.N., Neves Filho A., Lapa A.J., Stavale J.N. Mild hypothermia reduces polymorphonuclear leukocytes infiltration in induced brain inflammation // Arq. Neuropsiquiatr. 2005. Vol. 63, No 3B. P. 779–784.
9. Lazorthes G., Campan L. Hypothermia in the treatment of craniocerebral traumatism // J. Neurosurg. 1958. Vol. 15, No 2. P. 162–167.
10. Povlishock J.T., Enoch P.W. Clinical monitoring // Internat. Anesth. Clin. 1996. Vol. 34, No 3. P. 23–30.
11. The hypothermia after cardiac arrest study Group. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest // NEJM. 2002. Vol. 364, No 8. P. 549–556.