

Бутров А.В., Шевелев О.А., Чебоксаров Д.В.

shevelev_o@mail.ru

ТЕПЛОВОЙ БАЛАНС МОЗГА
ПРИ ЦЕРЕБРАЛЬНЫХ
КАТАСТРОФАХ И КОРРЕКЦИЯ
ЕГО НАРУШЕНИЙ МЕТОДОМ
ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ
ГИПОТЕРМИИ

Российский университет дружбы народов,
Москва, 2014

Тепловой баланс гомойотермных животных, не смотря на сложно организованные системы его поддержания, допускает весьма значительные физиологические отклонения от заданных настроек "set point" центров гипоталамической регуляции. Иначе говоря, организм теплокровных в норме термогетерогенен. При развитии патологических состояний, сопровождающихся лихорадкой и повышением базальной температуры тела, температурная гетерогенность меняется. Характер этих изменений редко является предметом специальных исследований, поскольку в привычном алгоритме диагностики обычно считают достаточным оценку базальной температуры в каком-то одном отделе теплового «центра». Однако повышение температуры мозга при церебральных катастрофах далеко не всегда соответствует изменениям базальной температуры тела, что может привести к недооценке локальной гипертермии мозга при традиционном термомониторинге.

Анатомические, функциональные и метаболические особенности создают особые условия поддержания баланса церебральной температуры в сравнении с условиями регуляции температуры теплового «центра».

Метаболическая активность головного мозга сопровождается высвобождением 20% всей теплоты организма в покое, при массе мозга около 1,5% от массы тела. Около 70% энергии при окислении субстрата высвобождается в виде первичной теплоты. Вторичная теплота выделяется в результате утилизации макроэргических соединений (АТФ/АДФ). Общая теплопродуктивность мозга в покое составляет 20-25 ккал/час или около 20 Вт и является относительно постоянной величиной в условиях умеренных интеллектуальных, эмоциональных и физических нагрузок. Избыток образующейся теплоты удаляется конвекционно (12-13 ккал/час - около 10 Вт) и путем теплопроводности наружу (12-13 ккал/час - около 10 Вт). [1]

Выделяют несколько путей удаления избытка теплоты. Во-первых, притекающая к мозгу по сонным артериям кровь на 0,2°C холоднее усредненной температуры мозга. Притекающая кровь охлаждается в связи с тесным контактом артериальных сосудов с венозной сетью, несущей более холодную кровь от носоглотки и пазух. Во-вторых, отведение избытка теплоты происходит от поверхности мозга. В частности, охлажденная во внешней среде кровь сосудов кожи головы попадает в губчатое вещество височной и теменной костей черепа по венозным анастомозам и охлаждает поверхность коры больших полушарий. Распространение теплоты наружу осуществляется путем теплопроводности – от коры мозга к оболочкам, плоским костям черепа, далее - во внешнюю среду. Низкая теплопроводность тканей и особенно плоских костей черепа затрудняет теплоотведение, но по мере

понижения температуры кожи головы и увеличения Δt «кожа скальпа/кора мозга», вклад этого типа терморегуляции возрастает. [2,3] Известно также, что интубация пациентов приводит к повышению температуры мозга на 0,2°C, а экстубация – к снижению. Акт зевания (усиление вентиляции) провоцируется подъемом температуры мозга. [4] Наиболее уязвимым звеном регуляции теплового баланса мозга является теплоотдача.

Конвекционное охлаждение мозга артериальной кровью, притекающей по каротидной системе, теряет свое значение при повышении базальной температуры у лихорадящих больных. Приток теплой крови обуславливает подъем температуры мозга, практически, всегда до больших значений, чем температура тела.

Оценку теплового баланса организма проводят путем регистрации температуры в различных областях теплового центра (прямая кишка, пищевод, мочевого пузыря, артериальная и венозная кровь, рот-носоглотка, тимпаническая температура) обычно с помощью контактных методов измерения (резисторные или индукционные термодатчики). Попытку оценить температуру мозга на основании этих косвенных данных вряд ли можно назвать продуктивной. Очевидно, что только прямая регистрация имплантируемыми датчиками в паренхиме, желудочки и ликворные пространства, позволяет судить об истинной температуре мозга. К сожалению инвазивность прямой регистрации температуры существенно сдерживает её клиническое применение. Более перспективными кажутся неинвазивные методы регистрации собственного электромагнитного (ЭМГ) излучения тканей в различном диапазоне длин волн.

В инфракрасном диапазоне ($\lambda = 0,3-10$ мкм, частота 1014 Гц) регистрируется только поверхностное тепловое излучение тканей при глубине всего около 100 мкм. Однако в СВЧ-диапазоне ($\lambda = 3-60$ см, частота 109 - 1010 Гц) удастся зарегистрировать ЭМГ излучение тканей, достигающее поверхности кожи с глубины 1,5-8 см, что зависит от настройки на определенную длину волны антенны регистрирующих устройств. Мощность ЭМГ излучения пропорциональна интенсивности метаболизма, что позволяет определить температуру глубоких тканей. Данная методика реализована с помощью радиотермометров, например, Brucker (ФРГ) и РТМ-01-РЭС, (РФ). [5]

В последнее десятилетие также получила распространение магнитно-резонансная термометрия (протонная ЯМР-спектроскопия), основанная на измерении смещений резонансной частоты протонов ^1H воды в исследуемой среде. [6]

Изучение температурного баланса головного мозга позволило выявить ряд важных закономерностей, существенно расширяющих известные представления о роли термогомеостаза в норме и при церебральных катастрофах.

В частности, обнаружение «горячего» ликвора у раненых с огнестрельной ЧМТ в своё время позволило сделать вывод о диагностическом и прогностическом значении температуры мозга и определенной автономности изменений церебральной температуры. [7] В более поздних работах с использованием прямой регистрации температуры отделов мозга, МРТ- и СВЧ-термометрии было показано, что нарушения терморегуляции могут проявляться в развитии скрытой локальной церебральной гипертермии при церебральных катастрофах без подъема базальной температуры. [8] Кроме того, выявлено, что при ишемическом инсульте и развитии воспаления, формируются очаги с предельно высоким теплообразованием - до 41°C и выше, практически всегда превышая базальную температуру. [9] Существенно, что в первые часы после фокальной ишемии нарастает температурная гетерогенность мозга с формированием зон высокой и низкой температуры: «полутень» - 39°C, ядро инсульта - 34°C. [10]

Схема, приведенная на Рис. 1, иллюстрирует основные механизмы формирования локальной гипертермии и нейрогенной лихорадки при повреждении мозга. Ишемия, реперфузия или нейротравма, формируя первичный очаг повреждения, запускает каскад эксайтотоксичности, кальциевую деполяризацию нейронов и активацию свободно-радикальных процессов. Реакции перекисного окисления липидов, имеющие цепной характер, активи-

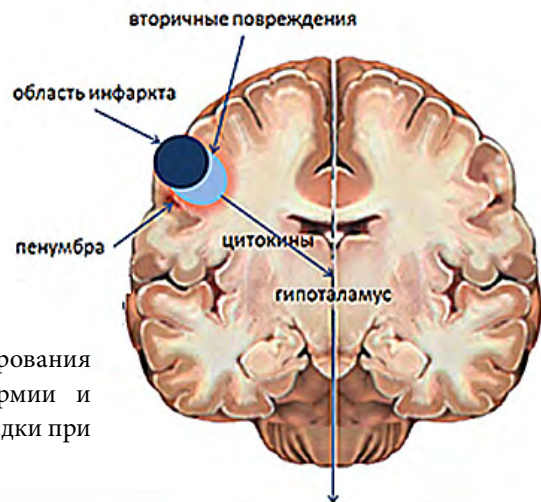
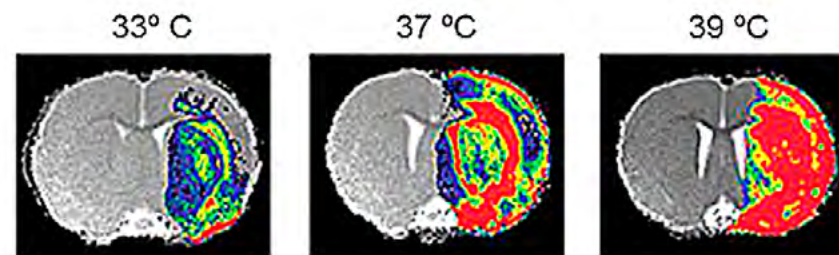


Рис. 1. Механизмы формирования локальной гипертермии и нейрогенной лихорадки при повреждении мозга.

вируют не эффективный метаболизм с преимущественным образованием тепла, что уже в этот период формирует области локальной гипертермии. Развитие воспаления и инфильтрация ткани мозга лейкоцитами обеспечивает провоспалительный цитокиновый «удар», меняя “set point” центров гипоталамической регуляции и формируя нейрогенную лихорадку. «Пожар обмена» в очаге воспаления еще более усиливает локальную церебральную гипертермию и лихорадку. [11]

Гипертермию не следует рассматривать только как следствие ишемического каскада, но как важную составляющую патогенеза церебральных поражений. Так, при индуцированном повышении температуры тела у экспериментальных животных в условиях воспроизведения окклюзии средней мозговой артерии значимо возрастает объем поражения мозга, уровень интерлейкина-6 и уровень глутамата плазмы по сравнению с нормотермией. Напротив, понижение базальной температуры ограничивает объем повреждения, эксайтотоксичность и воспалительный ответ. [12] Данные наблюдения оказываются особенно интересными, поскольку позволяют продемонстрировать роль гипертермии в развитии вторичных повреждений нейронов наряду с известными механизмами, инициируемыми ишемией, травмой или реперфузией. Иллюстрации к данной работе приведены на Рис. 2.



Объем инфаркта мозга крысы через 90 мин после окклюзии СМА (МРТ, Bregma +0,7 мм).

Рис. 2. Роль изменений базальной температуры в формировании вторичных повреждений мозга при ишемии.

Учитывая, что лихорадка с температурой выше 38°C увеличивает риск смерти пациентов не менее чем в 2,2 раза, термомониторинг рассматривают как необходимую диагностическую методику для прогноза тяжести течения и исходов острого периода ишемического инсульта. [13]

Ретроспективное исследование данных 4295 больных с инсультами и черепно-мозговой травмой [14] показало тесную связь лихорадки с развивающимися осложнениями и смертностью (Таблица 1).

Таблица 1.

Показатели: T _{тела}	< 37.5°C (n 1268)	37.5–38.4°C (n 1591)	38.5–39.0°C (n 719)	> 39.0°C (n 717)
АРАСНЕ II	10.9 ± 7.0	12.1 ± 7.0	15.8 ± 7.6	18.3 ± 7.8
Шкала Глазго	13.3 ± 3.1	12.5 ± 3.4	10.3 ± 4.1	9.0 ± 4.3
Смертность %	9.1	7.8	16.3	28.7
Время в ОРИТ	7.6 ± 13.8	10.0 ± 9.1	15.3 ± 13.0	20.7 ± 17.2
Острый респираторный дистресс *	9	12	23	26
Рост ВЧД *	2	2	4	9
Осложнения всего * (пневмонии, инфекции МПС, диарея)	3	8	21	34

* - Степень влияния лихорадки на показатель (Регрессионный анализ)

В рандомизированном исследовании [14] у 2931 пациента с острыми нарушениями кровообращения по ишемическому (2468) и геморрагическому типам (463) было обнаружено, что лихорадка, развивающаяся в первые сутки и после 72 часов дебюта патологии, малозначимо влияла на исходы заболевания, тогда как подъем температуры тела выше 37°C в период от 24 до 72 часов являлся предиктором плохого прогноза на 90-ый день заболевания по данным классических шкал состояния пациентов (NIHSS, Rankin, Глазго), длительности пребывания в стационаре и смертности. Существенно, что этот же период характеризовался скрытой локальной церебральной гипертермией. [15]

Мониторинг церебральной температуры является достаточно сложной методической задачей. Измеряемая имплантируемыми термодатчиками температура внутри мозга зависит от положения термодатчика и глубины её погружения. [16] Так, у нейрохирургических больных эпидуральная температура оказывается всегда ниже, чем в боковых желудочках на 0,4-1,0°C [17], а температура паренхимы постепенно увеличивается с глубиной погружения при максимуме в боковых желудочках и оказывается всегда выше температуры коры. [18] Иначе говоря прямой термомониторинг с доста-

точной точностью позволяет оценить температуру только в области регистрации, а не в объеме мозга.

Попытки оценить температуру мозга на основании регистрации базальной температуры также оказываются не точными. Показано, что при нейротравме температура паренхимы мозга выше, чем в мочевом пузыре на 0,5-2,5°C [19], температура в боковых желудочках мозга выше температуры в легочной артерии в диапазоне -0,7-2,3°C [20], а ректальная температура ниже температуры паренхимы мозга на 1,2-2,5°C. При повышении ректальной температуры до 38°C у пациентов с церебральными катастрофами, можно прогнозировать повышение температуры мозга выше 39°C [21]. Температура поврежденного мозга всегда оказывается выше температуры тела, из чего следует, что без церебрального термомониторинга эпизоды локальной гипертермии мозга могут оказаться незамеченными и остаться вне стратегии проводимой терапии. [22]

Учитывая трудности в фармакологической коррекции нейрогенной лихорадки антипиретиками, весьма перспективным методом представляется терапевтическая гипотермия (ТГ). Обладая доказанными нейропротекторными свойствами после тотальной ишемии (Euroanimation-2010), аппаратная ТГ способна формировать управляемую нормотермию у крайне тяжелых пациентов.

В 2010 г. в Брюсселе прошел Симпозиум по исследованиям гипотермии при инсульте. Организаторы и участники симпозиума (EuroHyp, World Stroke Organization, European Stroke Organization, European Stroke Network, Stroke Alliance for Europe, European Space Agency) продекларировали: «Гипотермию можно считать одним из наиболее перспективных вмешательств при лечении пациентов с острым ишемическим инсультом... В связи с высокими нейропротективными эффектами гипотермии необходима дальнейшая разработка наиболее адекватного протокола охлаждения... Гипотермия при инсульте: призыв к действию 2010».

В 2013 г. на основании собственного опыта применения ТГ у больных ишемическим инсультом нами были опубликованы методические рекомендации по применению краниocereбральной гипотермии (КЦГ) в 1-2-е сутки дебюта патологии [23], там же представлен протокол и методика проведения процедуры ТГ, где одним из основных критериев включения пациентов является развитие лихорадки и скрытой локальной церебральной гипертермии.

Для исследования особенностей нарушения температурного баланса мозга рекомендовано применение методики термокартирования при по-

мощи радиотермометра РТМ-01-РЭС с помощью антенны, позволяющей зарегистрировать собственное ЭМГ-излучение тканей в диапазоне 3.6 ГГц (СВЧ-диапазон), достигающее поверхности кожи с глубины около 2-4-х см, что соответствует уровню поверхности коры больших полушарий или ликворных пространств. Пример термокарты пациента с обширным инсультом приведен на Рис. 3.

Разработанная методика воспроизведения КЦГ заключается в охлаждении волосистой поверхности кожи головы при помощи специальных ан-

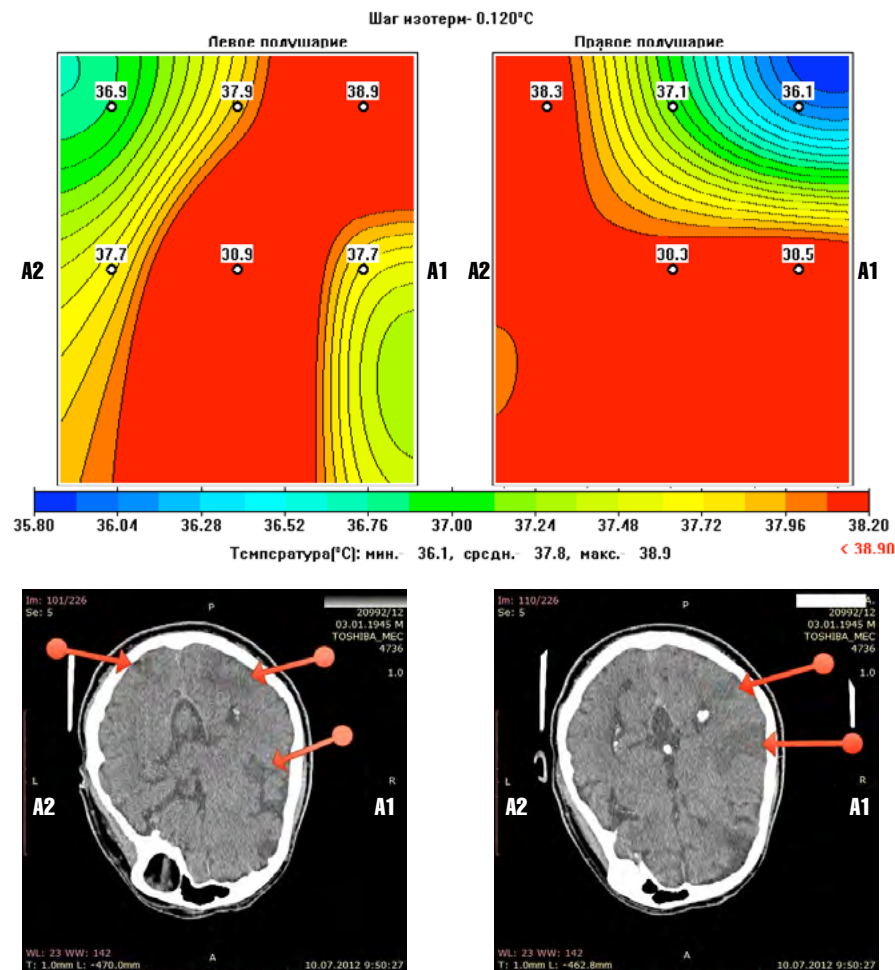


Рис. 3. Термокарта и данные КТ (А1-правая гемисфера; А2-левая гемисфера)

Рис. 4. Аппарат терапевтической гипотермии АТГ-01.

тропометрических шлемов, в которых принудительно циркулирует хладоноситель при температуре $-4,5^{\circ}\text{C}$ (20% водный раствор пропиленгликоля). Температура кожи головы стабилизируется на уровне $0 - +5^{\circ}\text{C}$. Методика воспроизводится при помощи аппарата АТГ-01, обеспечивающего автоматизированное управление режимами охлаждения (Рис. 4).

Все протоколы ведения ТГ, принятые в западной медицине, ориентированы на проведение общего охлаждения организма с допустимым понижением базальной температуры не ниже 32°C . В тоже время известно, что применение общей гипотермии сопряжено с развитием высокого числа осложнений, а ведение сеанса охлаждения требует искусственной вентиляции легких, глубокой седации и миорелаксации. Очевидно, что большой группе пациентов, нуждающихся в гипотермической нейропротекции не показано столь интенсивное аппаратное и медикаментозное сопровождение. В первую очередь это касается больных ишемическим инсультом. Кроме того, выраженность нейропротекции прямо связано с уровнем допустимого понижения температуры мозга, что заранее ограничено протоколом общей ТГ. Важно и то, что в области поражения развивается отек мозга, формируются зоны гипоперфузии, что еще более ухудшает доставку охлажденной крови к пораженным областям мозга и снижает уровень нейропротекции.

Известный метод КЦГ, заключающийся в охлаждении поверхности волосистой части кожи головы и широко распространенный в СССР в 60-е – 80-е годы, в настоящее время, к сожалению, практически предан забвению. Однако, рассматривая приоритеты в выборе общего охлаждения или локального краниocereбрального понижения температуры, следует учитывать особенности регуляции теплового баланса мозга, в которых важную роль играет теплоотведение.



Нейропротективные эффекты аппаратной терапевтической гипотермии (ТТ) затрагивают практически все звенья вторичных повреждений нейронов после травмы, ишемии и реперфузии, включая эксайтотоксичность, кальциевую деполяризацию, активацию свободнорадикальных процессов, воспаление и апоптоз. Одним средством, не увеличивая фармакологическую нагрузку на пациента, удастся достичь терапевтических эффектов (Рис. 5).

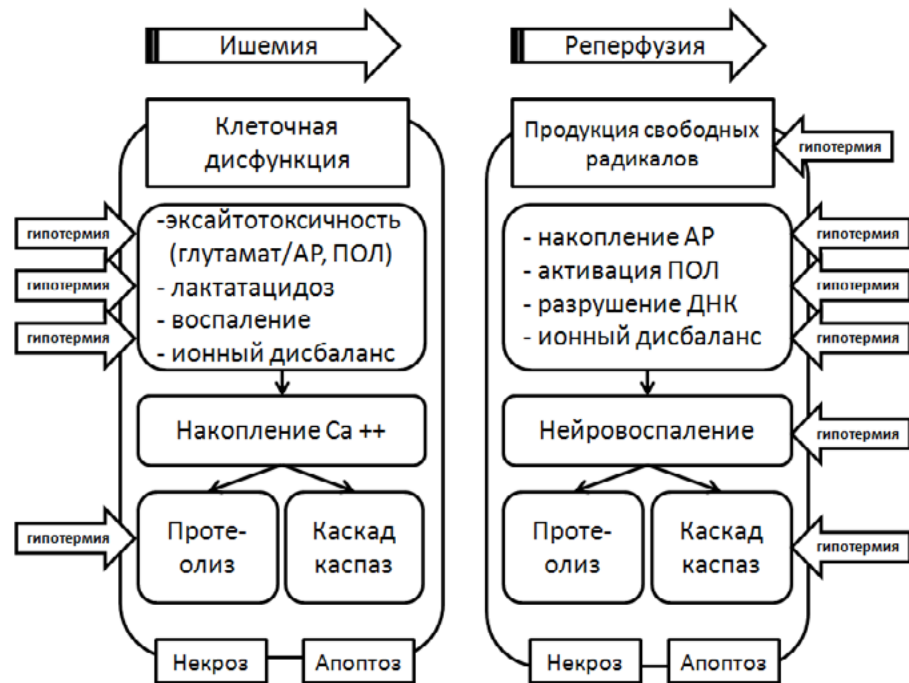


Рис. 5. Механизмы нейропротективных эффектов ТТ по Lamre JW. и Becker LB. (АР – активные радикалы, ПОЛ – перекисное окисление липидов).

Заключение.

Неинвазивное термокартирование головного мозга у больных с ишемическим инсультом позволяет выявить очаги скрытой гипертермии у больных ишемическим инсультом. Локальная церебральная гипертермия и нейрогенная лихорадка, как факторы ухудшающие состояние и функции нейронов, общепризнанно являются не только предикторами плохого

исхода при поражениях мозга, но и важными составляющими патогенеза вторичных повреждений нервной системы. Кроме того, СВЧ-термометрия мозга позволяет осуществить контроль индуцированной гипотермии, достигаемой применением КЦГ. В свою очередь КЦГ обеспечивает развитие нейропротективных эффектов, проявляющихся в уменьшении неврологического дефицита, стабилизации гемодинамики, уменьшается объем фармакологической нагрузки, сокращаются сроки пребывания в ОРИТ, а также смертность пациентов.

Литература.

1. Физиология терморегуляции. Л., Наука, 1984, С.470.
2. M. Cabanac and H. Brinnet Blood flow in the emissary veins of the human head during hyperthermia//European Journal of Applied Physiology and Occupational Physiology, vol. 54, no. 2, pp. 172–176, 1985.
3. W. Zenker, S. Kubik Brain cooling in human-anatomical considerations//Anatomy and Embryology, vol.193, no. 1, pp. 1–13, 1996.
4. Obdulia Ley, Yildiz Bayazitoglu Effect of physiology on the temperature distribution of a layered head with external convectionInternational//Journal of Heat and Mass Transfer 46 (2003) pp. 3233–3241.
5. Годик Э.Э., Гуляев Ю.В. Физические поля человека и животных//В мире науки. 1990 №5.
6. М. В. Гуляев с соавт. Магнитно-резонансная термометрия головного мозга методом локальной ЯМР спектроскопии//Ж-л Радиоэлектроники, N10, 2013 С. 1-10.
7. Арутюнов А.И., Семенов Н.В. О температуре мозга и ликвора его полостей в клинике и эксперименте//Труды Киевского НИИ психоневрологии. Киев,1949, Т. 12, С. 150-157.
8. Broessner G., Beer R., Lackner P. et al. Prophylactic, endovascularly based, long-term normothermia in ICU patients with cerebrovascular disease//Stroke, 2009, V. 40, pp. 657-665.
9. Karaszewski B., Wardlaw J.M., Marshall I et al. Early brain temperature elevation and anaerobic metabolism in human acute ischaemic stroke//Brain, 2009, v.132, pp. 955-964.
10. Busto R., Deitrich W.D., Globus M.Y. et al. Small differences in intras ischemic brain temperature critically determine the extent of ischemic neuronal injury//J. Cereb Blood Flow Metab., 1987, 7(6). pp. 729-38
11. Нейропротекция. Модели, механизмы, терапия. Под ред. М. Бэра, М., Бином, 2011, С. 428.
12. Francisco Campos et al., “Glutamate Excitotoxicity Is the Key Molecular Mechanism Which Is Influenced by Body Temperature during the Acute Phase of Brain Stroke”, 2014, PLOS ONE | www.plosone.org

13. William N. Whiteley et al. Tomography and Spectroscopy of Tissue//J. Neurology, 2012, pp. 470-467.
14. Michael N. et al. Elevated body temperature independently contributes to increased //Crit. Care Med, 2004, Vol. 32, No. 7, P. 1489-1495.
15. Blanco M. et al. Neuroprotection or Increased Brain Damage Mediated by Temperature in Stroke Is Time Dependent, Stroke, 2012, Vol. 3, No. 7, P. 489.
16. Karaszewski et al. Temporal profile of body temperature in acute ischemic stroke: relation to stroke severity and outcome BMC, Neurology, 2012, 12:123
17. Mellergard, P. Monitoring of rectal, epidural, and intraventricular temperature in neurosurgical patients//Acta Neurochirurgica, 1994, 60, pp. 485-487.
18. Mellergard, P. Intracerebral temperature in neurosurgical patients: Intracerebral temperature gradients and relationships to consciousness level// Surgical Neurology, 1995, 43, pp. 91-95/
19. Sternau L. et al. Intracranial temperature observation in the human brain// Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism, 1991, 11, S123.
20. Verlooy, J. et al. Intracerebral temperature monitoring in severely head injured patients//Acta Neurochirurgica, 1995, 134, pp. 76-78.
21. Rossi, S. et al. Brain temperature, core temperature, and intracranial pressure in acute cerebral damage//J. of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, 2001, 71(4), pp. 448-454.
22. Soukup, J. et al. The importance of brain temperature in patients after severe head injury: Relationship to intracranial pressure, cerebral perfusion pressure, cerebral blood flow, and outcome//J. of Neurotrauma, 2002, 19 (5), pp. 559-571.
23. Бутров А.В. с соавт. Методические рекомендации по применению аппаратной терапевтической гипотермии у больных в раннем периоде острого ишемического инсульта. Москва, 2013, Изд. РУДН, С. 65.

.....

Брошюра «ТЕПЛОВОЙ БАЛАНС МОЗГА ПРИ ЦЕРЕБРАЛЬНЫХ
КАТАСТРОФАХ И КОРРЕКЦИЯ ЕГО НАРУШЕНИЙ
МЕТОДОМ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ГИПОТЕРМИИ».

Подписано в печать 14.05.2014. Формат А5. Тираж 200 экз.

Печать цифровая. Заказ № 023.

Оформление и печать ООО «Медиамед»

129642, Москва, проезд Дежнева 11-1-110, тел.:+7 (495) 472-7819