

## **Используемые сокращения:**

Терапевтическая гипотермия (ТГ)  
Черепно-мозговые травмы (ЧМТ)  
Мозговой кровоток (МК)  
Повышенное внутричерепное давление (ПВЧД)  
Гемозенцефалический барьер (ГБ)  
Восстановление самостоятельного кровообращения (ВСК)  
Субарахноидальное кровоизлияние (СК)  
Внутричерепное кровоизлияние (ВК)  
Электроэнцефалография (ЭЭГ)  
Вызванный соматосенсорный потенциал (ВСП)  
Управляемый контроль температуры (УКТ)  
Средняя артерия большого мозга (САБМ)

# **Протоколы терапевтической гипотермии**

Neeraj Badjatia

*Департамент неврологии, Университет Мэрилэндской Школы Медицины, Балтимор, США*

## **Аннотация**

Применение направленного воздействия на температуру тела человека стало общепринятой практикой в неврологической интенсивной терапии. Важно учитывать патофизиологические механизмы благодаря которым контроль температуры влияет на острую неврологическую травму, а так же клинические ограничения его применения. Все же, при утилизации модуляции температуры, требуется организованный подход, чтобы избежать осложнений и минимизировать побочные эффекты. Самые распространенные клинические осложнения связаны с влиянием охлаждения на гемодинамику и электролиты. В обоих случаях уровень осложнений связан с глубиной интенсивностью охлаждения или согревания. Озноб – самый распространенный побочный эффект гипотермии и лучше всего нейтрализуется мониторингом и пошаговым применением лекарственных средств, направленных на устранение дрожи. Благодаря эффекту, которое имеет охлаждение на фармакокинетику общеиспользуемых седативных средств и анальгетиков, могут быть существенные задержки в обратной связи при неврологическом осмотре. В результате, следует избегать заблаговременного прогнозирования пост гипотермии.

## **ВСТУПЛЕНИЕ**

Терапевтическая гипотермия (ТГ) – эффективный метод экспериментального лечения повреждений мозга (остановка сердца, ишемический инсульт и черепно-мозговые травмы (ЧМТ)). На данный момент в научной литературе нет общих утилизированных правил

гипотермии, кроме применения при остановке сердца (Callaway et al., 2015). Применение гипотермии при повышенном внутричерепном давлении приемлемо в медицинской практике, но только в том случае, если осмотическая терапия не сработала. Использование гипотермии при других болезненных состояниях остается экспериментальным.

## НЕВРОПАТОЛОГИЯ

При применении с целью защиты нейронов гипотермия варьируется по глубине, по продолжительности отсрочки применения и продолжительности лечения (McLellan et al 2009). При очаговой ишемии кровотока в очаге поражения и пенумбре снижается на 20-50% от нормы (Morikawa et al, 1992; Kawai et al, 2000; Yanamoto et al, 2001). Гипотермия не способствует снижению мозгового кровотока (МК) во время ишемии (Busto et al, 1987), но уменьшает метаболизм больше, чем снижает МК. Повышенное кровяное давление - ответ симпатической нервной системы, который наблюдается при охлаждении и лихорадке – распространенная клиническая проблема во время охлаждения, может исправить сопутствующую реперфузию (Kawamata et al 1997, Hayashi et al 1998, Lin et al 2002), однако ускорение метаболизма может свести на нет общий позитивный эффект от охлаждения.

Один из главных механизмов благодаря которым гипотермия обеспечивает нейропротекцию - существенное снижение мозгового метаболизма. Снижение внутренней температуры до 32 градусов может снизить потребность в кислороде на 15-30% (Rosomoff and Holaday, 1954; Hagerdal et al, 1975; Michenfelder and Milde, 1991; Nakeshima et al, 1995; Okubo et al, 2001; Erecinka et al, 2003). ТГ улучшает восстановление высокоэнергетических фосфатов метаболитов и снижает ацидоз вызванный скоплением молочной кислоты во время реперфузии (Chopp et al, 1989; Sutton et al 1991, Kimura et al, 2002, Erecinska et al, 2003). Несмотря на то, что наблюдается существенное снижение метаболизма, вызванное ТГ, это не может полностью считаться единственной защитой, которую обеспечивает внутри ишемическое охлаждение. Охлаждение так же воздействует на метаболизм таким образом, что это усиливает защиту (Kaibara et al, 1999). Снижение в доступности кислорода во время ишемии разрушает аэробный гликолиз, вытекающий из этого анаэробный метаболизм приводит к лактат-ацидозу.

Внутриишемическая гипотермия может особенно уменьшить содержание кальция  $Ca^{2+}$ , тем самым снижая вероятность смерти (Kristian et al, 1992; Moyer et al, 1992). Замедленная и продолжительная гипотермия так же, по видимому, способствует затуханию

замедленной эксайтотоксичности, которая происходит через вызванное ишемией снижение концентрации субединиц GluR2 в AMPA рецепторах, что обычно предотвращает увеличение содержания  $Ca^{2+}$  и  $Zn^{2+}$  в области карбоангидраза 1 после общей ишемии (Bennett et al, 1996; Colbourne et al, 2003). Охлаждение так же снижает протеинкиназу С и  $Ca^{2+}$ /транслокацию и активацию зависимой от кальмодулина протеинкиназы II, возможно благодаря снижению  $Ca^{2+}$  (Cardell and Wieloch, 1993; Busto et al, 1994; Chapman et al, 1995; Hu and Wieloch, 1995; Tohyama et al, 1998; Harada et al, 2002).

После ишемии происходит сильный выброс нейромедиаторов из-за распространяющейся депрессии и отсутствия возможности контролировать их выброс. Охлаждение снижает распространение процесса деполяризации (Такаока et al, 1996), тем самым стабилизируя выброс нейромедиаторов и возможность дальнейшей эксайтотоксичной травмы. Охлаждение снижает мгновенную пост ишемическую гиперперфузию а так же токсичность от глутамата и внутриклеточного  $Ca^{2+}$ , тем самым снижая травмируемость и воспалительную реакцию (Karibe et al, 1994; Huang et al, 1998). Влияя на эти процессы, гипотермия косвенно влияет на выработку кислорода. ТГ также снижает выработку окиси азота (NO) (Kader et al, 1994; Han et al, 2002), возможно, благодаря снижению воспаления. Синтаз оксида азота был использован как маркер выработки оксида азота в нескольких исследованиях. Повышение нейронного синтаза оксида азота и синтаза оксида азота вызванного микроглией после очаговой ишемии может быть предотвращено интра- и постишемической ТГ (Han et al, 2002; Karabiyikoglu et al, 2003; Van Hemelrijck et al, 2005; Mueller-Burke et al, 2008).

### Воспаление

Воспалительная реакция, которая следует за ишемией сложный процесс, связанный со многими факторами и в основном контролируется вступающими в реакцию микроглиями, следствием которой является фагоцитарная реакция нейронного стресса и травма (Ceulemans et al, 2010). Гипотермия снижает общее количество микроглий и микроглий, вступающих в реакцию (Inamasu et al, 2000; Deng et al, 2003, Han et al, 2003; Fukui et al, 2006; Florian et al, 2008; Webster et al, 2009;

Ceulemans et al, 2001; Drabek et al, 2012; Fries et al, 2012). Это может быть результатом снижения проявления транскрипционного фактора NF-Kb при низких температурах (Han et al, 2003; Yenari and Han, 2006; Florian et al, 2008; Webster et al, 2009; Ceulemans et al, 2011).

Отек и повышенное внутричерепное давление (ПВД) после ишемии происходит частично из-за дисрегуляции водного тока и разрушения гемеоэнцефалического барьера (ГБ). ТГ оказывает благоприятный эффект на область отека после экспериментальной ишемии (Karibe et al, 1994; Preston and Webster, 2004; Xiao et al, 2004; Kallmunzer et al, 2012). И интра и постишемическое охлаждение может уменьшить уровень разрушения ГБ (Karibe et al, 1994; Wagner et al, 2003; Hamann et al, 2004; Preston and Webster, 2004; Lee et al, 2005; Nagel et al, 2008; Baumann et al, 2009), скорее всего благодаря сохранению формы эндотелиальных клеток и избеганию разложения пероцитов (Dur et al, 2007). Охлаждение ослабляет повышение матричных металлопротеиназ при экспериментальных (Wagner et al, 2003; Hamann et al, 2004; Lee et al, 2005; Nagel et al, 2008; Kallmunzer et al, 2012) и клинических инсультах (Horstmann et al, 2003), тем самым снижая уровень разрушения ГБ.

### **Остановка сердца**

При состояниях отсутствия кровотока, которые наблюдаются при остановке сердца, происходит деполяризация мембран, увеличение уровня кальция и выброса глутамата, ацидоз и активация липаз, протеаз и нуклеаз. По возобновлению кровотока происходит восстановление насыщения кислородом области поражения, включая выбросы железа, свободных радикалов, окиси азота, катехоламин и эксайточных аминокислот и повторный выброс кальция (Polderman, 2009). Во время пост ишемической реперфузии, даже после продолжительных ишемических периодов, происходит быстрое восстановление стандартного уровня заряда высоко-энергитических аденозинтрифосфатов после восстановления самостоятельного кровообращения (ВСК), однако повреждение тканей продолжается и после реперфузии. Наблюдение за морфологическими изменениями (цитозолиево формирование вакуолей), происходящее в гиппокаммальном корне, пирамидальных нейронах

карбоангидраза 1 и корковых нейронах 3-его и 5-ого слоев после реперфузии позволило понять принципы селективной нейронной уязвимости и принципы повреждений при реперфузии (Polderman, 2009). В результате, существенная часть повреждений, даже после краткосрочных периодов отсутствия кислорода происходит из-за реперфузии после ВСК. Экспериментальные исследования показали, что эти механизмы можно минимизировать или предотвратить если применять гипотермию.

### **Черепно-мозговая травма**

Применение гипотермии после ЧМТ может иметь очень разные эффекты в зависимости от пациента, времени, продолжительности и глубины охлаждения. Охлаждение от минут до часов после травмирования является стратегией нейропротекции, смягчающей большинство клеточных механизмов которые способствуют дальнейшему повреждению. Пост-травматический период растягивается на часы и дни, из-за чего происходит накопительный эффект этих механизмов, который можно наблюдать клинически. ТГ может так же применяться как эффективная дополнительная терапия процессов приводящих к ПВД.

### **Субарахноидальное и внутримозговое кровоизлияние**

Фокус ТГ в остром периоде субарахноидального кровоизлияния (СК) находится на смягчении эффектов начального кровоизлияния («раннее повреждение мозга»). Экспериментальные исследования подтвердили, что мягкая и умеренная гипотермии реверсируют недостаточную перфузию, которая не связана с церебральным перфузионным давлением, способствует восстановлению МК и противодействует формированию отека. Воздействие на сосуды объясняется расширением сосудов вследствие гипотермии или благодаря предотвращению саморегуляции повреждения, однако, предотвращение накопления лактата (молочной кислоты) может помочь снизить отек после СК. Применение гипотермии после паренхиматозного кровоизлияния недостаточно изучено. Подобно СК, план и структура клинических исследований внутримозгового кровоизлияния (ВК) были недостаточно продуманы, чтобы понять влияние ТГ на результат. Однако продолжают поступать последовательные и повторяющиеся

результаты, говорящие о том, что охлаждение снижает отек мозга, вызванный кровоизлиянием (Howell et al, 1956; Fingas et al, 2007).

### **Повреждение спинного мозга**

Примерно 11 000-12 000 людей получают повреждения спинного мозга от спортивных и автодорожных травм в год в США (Dietrich et al, 2012). Эволюция хирургии позволила снизить смертность, но долгосрочная инвалидность продолжает оставаться крупной проблемой (Fehlings et al, 2012). На данный момент не существует доказанного клинического лечения, которое бы защищало от последствий травм спинного мозга. Экспериментальные модели надежно продемонстрировали сильное преимущество от применения ТГ (Dietrich et al, 2011), но клинические исследования недостаточно подробно информируют о времени, глубине и продолжительности процедуры гипотермии.

## **НЕЙРОДИАГНОСТИКА И ВИЗУАЛИЗАЦИЯ**

### **Электрофизиологическое тестирование**

Эффект гипотермии на электроэнцефалографию (ЭЭГ) хорошо изучен экспериментально и проявляется в снижении напряжения и более медленных частотах с прогрессированием гипотермии (ten Cate et al, 1949; Chatfield et al, 1951; Lyman and Chatfield, 1953; Callaghan et al, 1954; Owens, 1958; Woodhall et al, 1958; Massopust et al, 1970). Подобные эффекты подавления ЭЭГ гипотермией были подтверждены в клинических условиях, хотя есть существенная разница в зависимости от пациента (Quasha et al, 1981). Температура необходимая для достаточного уровня подавления варьируется от 12 °С до 33 °С (Stecker et al, 2001). Это может быть очень важным нюансом при выборе определенных температурных показателей при лечении эпилептического статуса или при интерпретации данных полученных при ЭЭГ.

Вызванный соматосенсорный потенциал (ВСП) может быть использован для доступа к целостности системы реакции активации, особенно при проверке соматосенсорного течения и восстановления и поддержания нормального таламокортикального соединения (Madhok et al, 2012). Гипотермия может иметь

основательный эффект на амплитуду и время ожидания сигналов, полученных от стимуляции среднего нерва. При этом, отсутствие компонентов вызванного соматосенсорного потенциала коры головного мозга (N<sub>2</sub>O) после стимуляции среднего нерва во время гипотермии остается надежным электрофизиологическим индикатором неблагоприятного прогноза при остановке сердца.

## **ГОСПИТАЛИЗАЦИЯ И ОРГАНИЗАЦИЯ ПРОЦЕДУРЫ**

### **Способы модуляции температуры**

При применении ТГ в неврологической интенсивной терапии, после выбора целевой температуры, следующим решением должен быть выбор способа охлаждения. Последние технологические инновации способствовали появлению различных приспособлений для влияния на температуру тела и которые позволяют контролировать точность охлаждения до  $\pm 0,2$  °С. Важно учитывать, что можно проводить эффективную гипотермию и без специальных устройств.

Вливание холодных жидкостей эффективно для запуска охлаждающего процесса (Polderman et al, 2005). Есть разные способы различающиеся по виду жидкости и ее количеству. Самый надежный метод, применяемый на пациентах с неврологическими травмами – вливать 2 литра изотонического раствора, охлажденного до 4 °С. Необходимо удостовериться, что приняты меры по контролю дрожи так как вливание холодных кристаллоидов без эффективного контроля дрожи может вызвать более медленную скорость охлаждения. Самый широко распространенный негативный эффект охлаждения - застой в легких, который случается в случае более высоких объемах вливания (> 2 литров).

Процедуру гипотермии можно разделить на три фазы: индукция, поддержание и согревание. С тех пор как были изобретены автоматизированные системы охлаждения, клиническое применение управляемого контроля температуры (УКТ) стало проще и безопаснее. Каждый охлаждающий прибор работает благодаря обеспечению отведения тепла либо от поверхности тела, либо внутрисосудистым охлаждением.

Системы, работающие посредством охлаждения поверхности тела состоят из накладок на тело, через которые циркулирует холодный воздух или жидкость (Lay and Badjata, 2010), в то время как внутрисосудистая система состоит из эндоваскулярных катетеров-теплообменников которые помещаются в центральную вену, чтобы охладить кровь (Owens, 1958). Оба метода могут быть использованы эффективно для индукции и поддержания гипотермии (Hoedemaekers et al, 2007). Некоторые клиницисты спекулируют, что внутрисосудистые приборы вызывают меньше дрожи по сравнению с отведением тепла от поверхности головы. Однако не было проведено прямых исследований сравнения этих двух методов. Все приборы работают через контур обратной связи которая настраивает температуру циркулирующей через систему охлаждения воды с целью поддержания необходимой постоянной температуры тела, которую нужно постоянно мониторить в области мочевого пузыря, прямой кишки или пищевода. Каждый из этих продвинутых методов изменения температуры показал более эффективное регулирование температуры по сравнению с такими более традиционными методами, как например пакеты льда и охлаждающие одеяла или вентиляторы (Diringer and Neurocritical Care Fever Reduction Trial Group, 2004; Mayer et al, 2004; Steinberg et al, 2004; Broessner et al, 2009). Однако, на данный момент очень мало информации, подтверждающей, что эти устройства улучшают результат лечения. Недавнее испытание на пациентах после остановки сердца показало отсутствие преимущества внутрисосудистого охлаждения по сравнению с традиционным в долгосрочной перспективе (Deye et al, 2015).

### **Индукция**

Применение пакетов со льдом и вливание холодных растворов внутривенно (например 4 °С изотонический раствор или раствор Рингера с лактатом в количестве 30-40 мл/кг в час) – самый простой и недорогой метод индукции гипотермии (Polderman et al, 2005). Температура тела понижается на 2 °С после 1 часа вливания. Большие дозы охлажденного физраствора не следует использовать на пациентах с симптомами застойной сердечной недостаточности, так как такой вид лечения может усугубить обострение отека легких.

### **Эксплуатация**

После того как индукция началась, оборудование применяется, чтобы завершить охлаждение и начать период эксплуатации. Во время периода эксплуатации, передовые охлаждающие технологии позволяют поддерживать температуру тела с минимальными колебаниями (+- 0,2 °С). Лихорадка, самый критичный симптом инфекции, не происходит если гипотермия применяется. Температура циркулирующей воды в охлаждающем устройстве может быть суррогатным маркером повышенной теплоотдачи пациентом: температура воды ниже чем 10 °С – показатель лихорадочной реакции.

### **Согревание**

Согревание – самая опасная фаза гипотермии, особенно для пациентов с отеком в области мозга и внутричерепным масс эффектом, которые подвержены риску повышенного внутричерепного давления. Быстрое повышение температуры тела может вызвать систематическое расширение кровеносных сосудов и понижение кровяного давления, которое может вызвать расширение церебральных кровеносных сосудов и плато-волны внутричерепного давления. Скорость согревания различается в зависимости от показателей УКТ. В общем, согревание может воспроизводиться со скоростью до 0,5 °С/час если у пациентов нет проблем с внутричерепным давлением и так медленно, как 0,1 °С/час, если есть повышенное ВЧД. Если есть подозрение на повышенное ВЧД, согревание следует замедлить или прекратить. В большинстве случаев, согревание следует воспроизводить со скоростью 0,25 °С/час и процесс согревания должен отслеживаться, чтобы избежать перегревания.

## **КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ И НОРМАТИВЫ**

### **Остановка сердца**

Несмотря на знание, что ТГ помогает после экспериментальной остановки сердца полученной на протяжении десятилетий (Stub et al, 2011), только с недавнего прошлого ее эффекты были изучены на людях. Прошло

десятилетие с тех пор как рандомизированное клиническое исследование предоставило доказательство того, что ТГ (32-34 °С) на протяжении 12-24 часов – эффективное лечение пациентов, которые остаются в коматозном состоянии после реанимации после остановки сердца, при мерцании желудочков и устойчивой желудочковой тахикардии (Bernard et al, 2002; The Hypothermia after cardiac arrest study group, 2002). Как и в случае с другими изобретениями, применяемыми при травмах мозга, время лечения очень важно и терапию следует применять в течение 6 часов с момента травмирования и без промедления. В рекомендациях по послереанимационному уходу за пациентами 2010 года Американской Ассоциации по вопросам болезней сердца (АНА) советуется охлаждать пациентов в коматозном состоянии при мерцании желудочков и устойчивой желудочковой тахикардии до 32-34 °С в течение 12-24 часов. Кроме того, менее строгие рекомендации ТГ были сделаны для взрослых пациентов в коматозном состоянии после остановки сердца при электрической активности без пульса или асистолии (Peberdy et al., 2010).

Последующее, более масштабное, хорошо проведенное рандомизированное исследование позволило установить, что неврологический эффект и выживаемость через 6 месяцев после остановки сердца были не ниже, когда температура удерживалась на 36 °С против уровня в 33 °С (Nielsen et al, 2013). Нет исследований с прямым сравнением разной длительности УКТ после остановки сердца на пациентах. Самые масштабные исследования УКТ поддерживали температуру 24 (Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group) и 28 часов (Nielsen et al, 2013), седом за которой шло постепенное (0,25 °С/час) возвращение к нормотермии.

Американская Ассоциация по вопросам болезней сердца (АНА) недавно изменила рекомендации по охлаждению и советует устанавливать и поддерживать температуру на уровне от 32-36 °С во время УКТ (1 класс доказательной медицины В-рандомизированное исследование (LOE B-R).

Применение охлаждения вне больницы не показало преимуществ по сравнению с началом процедуры при поступлении в больницу (Bernard et al, 2010, 2012; Dabady et al, 2014; Kim et al, 2014). При гипоксической энцефалопатии

новорожденных, исследования показали, что охлаждении новорожденных в коматозном состоянии на протяжении 72 часов увеличивает количество случаев с неврологическим восстановлением (Gluckman et al, 2005; Shankaran et al, 2005). Результаты клинических исследований в условиях педиатрического стационара трудно интерпретировать. Недавнее исследование 260ти пациентов отделения педиатрии с сердечным приступом выявило нейрокognitive результаты в 20% случаев при охлаждении до 33 °С по сравнению с 12% при охлаждении до 36,8 °С, но эта разница статистически не так значительна (Moler et al, 2015). Важно отметить что нормотермия эффективно контролировалась, еще больше подтверждая важность УКТ в случае остановки сердца.

### Черепно-мозговые травмы

13 одноцентровых клинических исследований проводимых на взрослых пациентах с ЧМТ подтвердили лучшее выздоровление при применении ТГ (Polderman et al, 2004). Другие 3 рандомизированные мультицентровые исследования, наоборот, выявили, что ранняя краткосрочная (максимум 48 часов) ТГ не имеет благоприятного неврологического эффекта и не увеличивает выживаемость (Clifton et al, 2001; Shiozaki et al, 2001; Clifton et al, 2011).

Самые недавние 2 исследования, которые были опубликованы:

- National acute brain injury study: Hypothermia II (NABIS: HII);
- EuroTherm trial

NABIS: HII- мультицентровое исследование на 16-45 летних пациентах после тяжелых непроникающих травмах, которых лечили применяя ТГ и начинали процедуру ТГ до поступления пациента в больницу (Clifton et al, 2011). Исследование было прекращено после того как процедура на 108 пациентах не показала никакого эффекта. Анализ данных в подгруппах выявил, что пациенты с хирургически удаленными гематомами, которых лечили ТГ имеют лучшие показатели, чем пациенты с травмами, распространенными на большую поверхность мозга, состояние которых ухудшалось. Одна из причин такого улучшения может объясняться действием УКТ на распространяющуюся деполяризацию вызванную реперфузией от травмы, как было

ранее выявлено Исследованием Co-operative Study of Brain Injury Depolarizations (COSBID) (Hartings et al, 2009, 2011).

Исследование EuroTherm проверяло функциональные результаты УКТ, когда гипотермию применяли как второочередное лечение для повышенного ВЧД, до использования осмотической терапии (Polderman et al, 2004; Andrews et al, 2015). Результаты свидетельствуют о том, что группа, на которой применялась гипотермия гораздо реже требовала использование третьей стадии лечения, но это не связывалось с улучшением в результате. Предпочтительное выздоровление происходило менее часто в группе на которой воспроизводилась гипотермия (26%) по сравнению с контрольной группой (37%;  $p=0,03$ ). Серьезные нежелательные эффекты также были замечены чаще при применении гипотермии (33 против 10 случаев).

Среди детского населения с ЧМТ, было проведено четыре рандомизированных исследований, сравнивающих гипотермию и нормотермию (Biswas et al, 2002; Adelson et al, 2005; 2013; Hutchinson et al, 2008). Во всех из этих исследованиях гипотермия сопровождалась снижением ВЧД, но не показала результата, при этом наблюдались рикошетная внутричерепная гипертензия или системная гипотензия, которые сопровождаются с данным лечением. Самое последнее исследование – Cool Kids trial – 3х фазовое мультинациональное 15ти центровое исследование на 77 рандомизированных пациентах (дети), на которых проводилась гипотермия или нормотермия в течение 48-72 часов, которая после сопровождалась согреванием со скоростью 0,5-1 °C в течение 12-24 часов. Исследование было прекращено из-за безрезультатности промежуточного анализа который не показал разницы в результатах и не выявил побочных эффектов между испытываемыми (Adelson et al, 2013).

Всего было проведено 17 исследований, посвященных влиянию ТГ на взрослых пациентов после тяжелой ЧМТ и трудноизлечимой внутричерепной гипертензии. Большинство из этих исследований демонстрируют, что гипотермия эффективный метод снижения ВЧД, однако данные результатов противоречивы (Polderman et al, 2004). Уровень влияния ТГ на снижение ВЧД оценивается примерно в 10 мм. рт. ст.

(диапазон: 5-23 мм. рт. ст.). В соответствии с результатами этих исследований, эффект ТГ на снижение ВЧД был выше, чем при использовании гипервентиляции, барбитурата, маннитола, но ниже, чем при использовании гипертонического раствора (Schreckinger and Marion, 2009).

Оптимальная целевая температура для проведения ТГ с целью контроля ВЧД не выявлена. Есть экспериментальные подтверждения, что снижение температуры до 35-35,5 °C эффективно влияет на внутричерепную гипертензию и поддерживает необходимую церебральную перфузию избегая сердечной недостаточности и кислородной недостаточности (Tokutomi et al, 2007). Когда внутренняя температура опускается ниже 35 °C, происходит сопутствующее снижение оксигенации мозга (Gupte et al, 2002). Поэтому 35-35,5 °C – возможно оптимальная температура при которой следует лечить пациентов с внутричерепной гипертензией после тяжелой ЧМТ. Однако, вместо того, чтобы задавать фиксированные значения температур, возможно более эффективно применять ТГ настраивая температуру с целью поддержания ВЧД ниже 20 мм. рт. ст. На основе мета-анализа, некоторые утверждают, что проведение процедуры ТГ более 48 часов может быть более полезным (McIntyre et al, 2003), но оптимальная длительность проведения процедуры неизвестна. Вместо того, чтобы использовать критерий продолжительности процедуры, более целесообразно концентрироваться на продолжительной эффективности снижения ВЧД и продолжать процедуру взвешивая риски, которые свойственны глубокой седации и риски повреждения иммунной системы, которые сопровождаются с продолжительным охлаждением.

Согревание остается самой опасной частью гипотермии. Большие колебания в температуре могут свести на нет все защитные эффекты охлаждения и усугубить косвенные поражения мозга (Suehiro and Povlishock, 2001; Ueda et al, 2003). Об этом свидетельствует затруднение в сердечно-сосудистой вазореактивности, гиперемия и внутричерепная гипертензия (Lavino et al, 2007). Исследования подтвердили, что быстрое согревание чаще сопровождается внутричерепной гипертензией и худшими результатами (Thompson et al, 2010; Clifton et al, 2011). Очень медленное, контролируемое

согревание (0,1-0,2 °C/час) было использовано в обоих самых последних рандомизированных исследованиях гипотермии с целью снижения риска усугубления отека головного мозга и внутричерепной гипертензии.

### **Внутричерепное кровоизлияние**

ТГ досконально исследовалась на пациентах с ВК. Начальные исследования свидетельствуют о возможном преимуществе использования ТГ на клинические признаки и симптомы, связанные с повышенным ВЧД после ВК (Howell et al, 1956). Самое недавнее исследование эффектов ТГ при ВК включало в себя 12 пациентов с супратенториальным самопроизвольным ВК, которых сравнивали с ретроспективной контрольной группой пациентов с аналогичным уровнем ВК (Kollmar et al, 2010). Всех пациентов охлаждали до 35 °C используя эндоваскулярный способ. В группе, где использовалась ТГ, уровень при-геморрагического отека оставался стабильным в течение 14-ти дней согласно данным компьютерной томографии, по сравнению с существенным увеличением отека в два раза у контрольной группы за аналогичный отрезок времени. Кроме высокой степени пневмонии не было замечено никаких других побочных эффектов. Это исследование не предполагало для анализа разницы в результатах.

### **Субарахноидальное кровоизлияние**

В исследовании The Intraoperative Hypothermia for Aneurysm Surgery Trial (IHAST) - 3х фазовое мульти-центровое рандомизированное исследование сравнивающее использование мягкой гипотермии (до 33 °C) во время операции при аневризме и нормотермии (до 36,5 °C) (Todd et al, 2005). Лечение проводилось в течение 14 дней с первых симптомов и гипотермию проводили с помощью охлаждающих одеял. Исследование проводилось в основном на пациентах с низкой степенью субарахноидального кровоизлияния, классифицируемых I-III согласно Мировой Федерации Неврологических Сообществ (World Federation of Neurological Societies (WFNS). Исследование не продемонстрировало значительной разницы в клинических результатах между двумя группами в течение 90 дней после набора пациентов. Был зарегистрирован слегка более высокий уровень

бактериемии в группе, где применялась гипотермия (5% по сравнению с 3%;  $p=0,05$ ). Одно возможное объяснение в недостатке улучшения в показателях выживаемости – относительно хорошее состояние здоровья большинства испытуемых и отсутствие существенного поражения мозга, на которое нужно было бы воздействовать изменением температуры (Linares and Mayer, 2009). Кроме того, терапия была ограничена местом применения и не продолжалась в последующие дни, во время которых преимущества гипотермии были бы более значительными.

Были исследования использования продолжительной ТГ в случаях трудноизлечимого повышения ВЧД или спазмов сосудов в основном на пациентах с низкой степенью субарахноидального кровоизлияния (Kawamura et al, 2000; Nagao et al, 2000, 2003; Gasser et al, 2003; Seule et al, 2009). Самые крупные из них были проведены на пациентах с низкой степенью субарахноидального кровоизлияния, у которых развивалось повышенное ВЧД и симптоматические спазмы сосудов, трудно поддающиеся традиционному лечению (Seule et al, 2009). Гипотермия была индуцирована эндоваскулярным способом и поддерживалась на уровне 33-34 °C в течение недели). Насыщенность данной группы испытуемых не позволила установить более точно было ли большое количество осложнений результатом тяжести заболевания или гипотермии. При этом, было зафиксировано более высокое, чем ожидалось количество пациентов с хорошими результатами по прошествии 3-х месяцев.

### **Ишемический инсульт**

Необходимая защита дыхательных путей и необходимость проведения искусственной вентиляции легких а также контроля лихорадки ограничивают возможность применения гипотермии, как терапевтического подхода на пациентах с инсультом. Однако, некоторые исследования показали, что возможно охлаждать неинтубированных пациентов с инсультом, хотя и с разной результативностью (Kammersgaard et al, 2000; Zweifler et al, 2003; Guluma et al, 2008). Schwartz et al (2001) предоставил отчет по двум исследованиям индукции гипотермии, как резервной терапии, на пациентах с инфарктом средней артерии большого мозга (САБМ). Пациенты были



доставлены в отделения интенсивной терапии и гипотермия воспроизводилась отведением тепла от поверхности тела. ВЧД паренхиматозными датчиками, помещенными со стороны области инфаркта. В первом из этих исследований гипотермия индуцировалась на 25 пациентах со зловредным инфарктом САБМ в среднем в течение 14ти часов после инсульта, температура поддерживалась на уровне 33 °С в течение 48-72 часов (Schwab et al, 2001). Была выявлена существенна заболеваемость вызванная отеком головного мозга из-за неконтролируемого согревания. Данные пациентов после инфаркта САБМ показали, что при контролируемом согревании со скоростью  $\leq 0,1$  °С/час позволяют более качественно контролировать ВЧД по сравнению с пациентами у которых согревание воспроизводилось неконтролируемо (Schwab et al, 2001; Steiner et al, 2001).

В проспективном исследовании Els et al (2006) были исследованы 25 пациентов отобранных произвольно с ишемическим инфарктом более чем 2/3-их одного из полушарий головного мозга с применением либо только краниэктомии, либо краниэктомии вместе с гипотермией. Были сравнены параметры безопасности у обеих групп, а также результаты по прошествии 6ти месяцев. Смертность составила 12% (2/13 против 1/12). Никто из пациентов не умер из-за осложнений при лечении. Не наблюдалось тяжелых побочных эффектов гипотермии. Клинические результаты показали тенденцию к лучшим результатам при применении умеренной гипотермии при краниэктомии к 6му месяцу. При задержке начала охлаждения при цитотоксическом отеке мозга не наблюдалось явного эффекта лечения зловредного церебрального отека, поэтому не стоит использовать этот метод как альтернативу доказанной терапии вместо краниэктомии (Battler et al, 2007; Hofmeijer et al, 2009). Однако, эти результаты предполагают, что гипотермия может быть полезной, даже на пациентах после краниэктомии.

Есть результаты двух недавних двухфазных исследований, которые анализируют передовые методы охлаждения при ишемическом инсульте. Небольшое рандомизированное исследование на 36 пациентах с применением мягкой гипотермии (35 °С) либо со стандартной процедурой лечения инсульта в течение 6ти часов с момента первых симптомов.

Гипотермию индуцировали устройствами для охлаждения поверхности тела и холодным физраствором и поддерживали 12 часов с постепенным согреванием до нормотермии (Pirronen et al, 2014). Большинство (83%) пациентов пролеченных гипотермией достигли заданной температуры к определенному сроку и без побочных явлений. Есть тенденция к более высоким уровням низкой результативности у пациентов на которых применялась нормотермия.

Многоцентровое рандомизированное исследование ICTuS-L изучающее действенность безопасность комбинации применения внутрисосудистой гипотермии и тромболизиса альтеплазой (Nemmen et al, 2010). Из 59 пациентов, 44 доставили в течение 3х часов с начала первых симптомов и 48 было пролечено тромболизисом. 28 пациентов были подвержены гипотермии (33 °С) в течение 24 часов. Пневмония развивалась намного чаще у пациентов на которых применяли гипотермию по сравнению с остальными (50% против 10%). Результаты проанализированные по шкале Ранкина на третий месяц с первых симптомов не отличаются у обеих групп. Базовое исследование 3 фазы осуществляемое в данное время посвящено выявлению эффективности гипотермии этой испытываемой группе.

Другие исследования изучают эффекты мягкой гипотермии вместе с дополнительными нейропротективными медикаментами, как например этиловый спирт и кофеин. Однако, пока разница этих эффектов отдельного применения гипотермии против совмещенного не будет исследована проспективным исследованием, ТГ будет считаться экспериментальной в данных условиях (Abou-Chebl et al, 2004 Nemmen et al, 2010).

### **Повреждение спинного мозга**

Единственное доказательство, полученное на людях и отраженное в научной литературе – одноцентровое исследование Университета Майами, которое проводилось на 14ти пациентах средний возраст которых был 39 лет (диапазон от 16 до 62) с острым полным повреждением спинного мозга (Американская ассоциация спинальной травмы (ААСТ) класс А), которые лечили, используя внутрисосудистые охлаждающие катетеры, чтобы достичь умеренной системной гипотермии (33 °С) на 48

часов (Levi et al, 2009). Это небольшое исследование подтвердило действенность охлаждения и без увеличения количества осложнений. И хотя у 6 из 14 пациентов удалость снизить класс тяжести травмы А градации ААСТ, необходимо провести крупное проспективное исследование, чтобы принять гипотермию с стандарты процедуры лечения этой испытываемой группы.

## КОМПЛЕКСНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕШЕНИЯ

### Лихорадка

Лихорадка вместе с сужением сосудов – терморегуляционная защита организма благодаря которой температура тела поддерживается на заданном гипоталамусом уровне. У здоровых людей периферийное сужение сосудов начинается примерно при температуре 36,5 °С и дрожь при 35,5 °С (Sessler, 2009). Температурные пороги лихорадки и сужения сосудов иногда выше нормы у пациентов с травмой мозга. Поэтому данные терморегуляционные защитные механизмы могут происходить при более высоких температурах (Badjata, 2009).

Контроль лихорадки крайне важен для эффективной гипотермии. Если не уделять ей внимание, она может помешать охлаждающему процессу и привести к повышению уровня поглощения энергии мозгом и уровня метаболизма (Badjata et al, 2008, 2009). Первый шаг контроля лихорадки – наличие эффективного инструмента измерения. Прикроватная шкала оценки дрожи (BSAS Scale) простая, подходящая четырех-бальная шкала оценки, которая обеспечивает прикроватное повторяющееся количественное определение уровня лихорадки. Его утилизируют вместе с постоянным мониторингом биспектрального индекса, чтобы выявить лихорадку под глубоким и средним наркозом у тяжелобольных пациентов.

Терапия лихорадки в идеале должна подавлять центральный терморегуляционный рефлекс а не просто отделять эту реакцию от сокращения скелетной мышцы, так как это не снижает продолжающуюся церебральную стрессовую реакцию. Начальные измерения были сфокусированы на не седативные и мало седативные фармакологические вмешательства, чтобы не усугубить возможность отслеживать изменения при неврологическом осмотре и не

увеличить риск осложнений, связанный с искусственной вентиляцией (Choi et al, 2011).

Вначале производится вливание ацетаминофена, бупирона и магнезиума (Mokhtarani et al, 2001; Kasner et al, 2002; Zweifer et al, 2004). Кроме того пациентов следует лечить принудительным контр-прогреванием. Увеличение средней температуры кожи на 4 °С не влияя на температуру тела может увеличить ощущение тепла и притупить лихорадочный рефлекс примерно на 1 °С (Lennon et al, 1990; Badjata et al, 2008). Примерно для половины пациентов, у которых начинается лихорадка в ответ на процедуры УКТ, необходимо проводить дополнительную лекарственную терапию, чтобы избежать такой реакции. Дексметомидин является  $\alpha_2$ -агонист рецептором центрального действия, который снижает порог лихорадки (Lennon et al, 1990). Пропрофол и меперидин опия так же эффективны для снижения лихорадки, но могут вызвать чрезмерный седативный эффект и увеличить период искусственной вентиляции, если используются в больших дозах (Lennon et al, 1990; Matsukawa et al, 1995). Если все другие опции, чтобы предотвратить лихорадку уже использованы, может потребоваться фармакологический паралич (Choi et al, 2011).

### Снижение уровня электролитов

Кроме снижения церебрального метаболизма, есть другие физиологические изменения, которые часто происходят с пациентами при применении гипотермии. Охлаждение направляет электролиты во внутриклеточное пространство и приводит к снижению сывороточного калия, магния и фосфата (Polderman et al, 2001). Однако, при согревании эти электролиты попадают из внутриклеточного пространства во внеклеточное пространство. Поэтому необходимо контролировать, чтобы не было чрезмерного снижения сывороточного калия, магния и фосфата во время фазы проведения процедуры гипотермии, чтобы избежать усугубление гиперкалиемии во время согревания (Polderman, 2004). Скорость согревания тесно связана с усугублением гиперкалиемии, более высокая скорость согревания приводит к более серьезной гиперкалиемии.

### Кислотно-щелочной уровень

В процессе охлаждения углекислый газ становится более диспергируемым, частичное давление углекислого газа падает и водородный показатель (pH) растет. Есть два способа контролировать данный процесс: Alpha-stat стратегия – анализ газа крови при 37 °С вне зависимости от температуры тела; и Ph-stat стратегия – когда значения газа крови анализируются с учетом более холодной температуры тела. Чтобы удерживать парциальное давление CO<sub>2</sub> в артериальной крови и уровень pH в норме с помощью Ph-stat стратегии, поддерживается гиповентиляция и гиперкапния. Это позволяет сузить церебральные сосуды и теоретически может увеличить кровоток в мозгу и ВЧД. Существенное разногласие во мнениях остается по поводу того, какой метод использовать предпочтительнее (Bacher, 2005; Polderman, 2009; Lay and Badjatia, 2010). Целесообразно использовать только один метод вместе с процедурой поддержания дыхания.

#### **Инсулинорезистентность и дисфункция почек**

Инсулинорезистентность происходит во время гипотермии, но часто ее трудно дифференцировать от инсулинорезистентности вследствие самой болезни. Вне зависимости от скорости, согревание тела может повысить инсулино-восприимчивость достаточно быстро и привести к гипогликемии (Polderman, 2004). Сужение периферических сосудов во время гипотермии может привести к притоку крови к почкам, что в свою очередь может вызвать почечноканальцевую дисфункцию. Охлаждение вместе с почечноканальцевой дисфункцией приводит к эффекту «холодный диурез» (Knight and Horvath, 1985; Guluma et al, 2010), что может сделать инфузионную терапию во время гипотермии трудновыполнимой.

Охлаждение обладает неизмеримым эффектом на почечный клиренс от обычных медикаментов, включая анальгетики и седативные средства. Гипотермия особенно сильно влияет на ферменты цитохром 450, которые играют существенную роль в метаболизме лекарственных средств, которые используются в неотложной медицине, включая бензодиазепин, кальций, блокаторы кальциевых каналов, анестетики и опиоиды (Emrey et al, 2012). В результате, эффект седации и анестезии действует очень долго после завершения охлаждения. Это может

повлиять на точность неврологического осмотра и на время прогнозирования.

#### **Сердечная функция**

Внутренняя температура тела на уровне 33 °С – 35 °С обычно хорошо воспринимается сердцем. При условии качественного контроля лихорадки, охлаждение приводит к замедленному сердечному ритму и пониженной сокращаемости сердечной мышцы, которая снижает сердечный выброс и кровяное давление. Температуры ниже 32 °С могут привести к серьезной сердечной аритмии, например к предсердной и желудочковой тахикардией и фибрилляции (Polderman, 2004; Bergman et al, 2010).

#### **Снижение иммунитета**

Охлаждение ухудшает фагоцитарную функцию лейкоцитов и вызывает иммунодепрессию, что объясняет увеличение рисков бактериальной инфекции во время гипотермии (Todd et al, 2005; Seule et al, 2009; Hemmen et al, 2010). Этот риск возрастает особенно при продолжительной гипотермии, однако неизвестно в какой момент он становится неизбежным. Отслеживание развития инфекций также может быть трудным при отсутствии роста температуры и повышенной лейкограмме. На данный момент нет надежных методов преодолеть эти ограничения и надежно мониторить развитие инфекций во время гипотермии. Требуется высокий индекс настороженности. Недавнее ретроспективное когортное изучение остановки сердца среди пациентов, на которых применялась гипотермия и которых профилактически лечили антибиотиками показало, четырехкратное снижение в количестве случаев пневмонии (Gagnone et al, 2015). Однако, было мало информации о микробиологических организмах, виде профилактического антибиотика и время и продолжительность процедуры, что ограничило возможность сделать общие выводы без дополнительных результатов проспективных исследований.

#### **Гематологические эффекты**

Дисфункция тромбоцитов, повышенный фибринолиз и сниженная активность

коагуляции каскадных энзимов вызывают кровотечение при применении гипотермии. Однако, коагулопатия и тромбоцитопения происходят чаще при незапланированной гипотермии, чем при медицинской гипотермии. Мягкая коагулопатия и дисфункция тромбоцитов происходят при температуре выше 35 °C, но большинство исследований не выявили увеличение риска серьезного кровотечения, даже у пациентов с уже происходящим внутричерепным кровоизлиянием (Shefold et al, 2009).

### **ПРОГНОЗ РЕЗУЛЬТАТА**

Оценка возможности восстановления после неврологической травмы требует комплексного подхода. Электрофизиологические тесты, как например ЭЭГ и мозговой потенциал могут иметь ослабленные сигналы или задержки из-за охлаждения. При этом гипотермия не влияет точность прогноза этих тестов. Нейровизуализация и оценка биомаркеров,

например нейрон-специфической енолазы так же не страдает в точности прогноза при изменении температуры тела (Blondin and Greer, 2011). При этом, эти методы обычно дополнительные процедуры к неврологическому осмотру, который является основой для прогноза по всем видам травм мозга. Гипотермия может обладать огромным воздействием на возможность измерения при неврологическом обследовании из-за продолжительных эффектов седативных средств и анальгетиков. Недавнее исследование пациентов с сердечным приступом выявило, что лечение гипотермией продлевает период прохождения в себя пациента на срок до 5ти дней после приступа (Grossestreuer et al, 2013). Поэтому очень важно выделить достаточное время после гипотермии перед определением прогноза на основе неврологического осмотра.

### **Библиография**