

# ИСКУССТВЕННАЯ ГИПОТЕРМИЯ В СОВРЕМЕННОЙ РЕАНИМАТОЛОГИИ

Л. В. Усенко, А. В. Царев

Днепропетровская государственная медицинская академия,  
Кафедра анестезиологии и интенсивной терапии, Днепропетровск

## Artificial Hypothermia in Modern Reanimatology

L. V. Usenko, A. V. Tsarev

Department of Anesthesiology and Intensive Care,  
Dnepropetrovsk State Medical Academy, Dnepropetrovsk

Освещены современные представления о механизмах нейропротекции, показаниях к клиническому применению, противопоказаниях, возможных осложнениях, а также будущих направлениях применения терапевтической гипотермии в реаниматологии. **Ключевые слова:** терапевтическая гипотермия, ишемически-реперфузионное повреждение, критические состояния.

The paper covers the present ideas on the mechanisms of neuroprotection, indications for and contraindications to the clinical application of therapeutic hypothermia, possible complications, as well as the future areas of its use in intensive care. **Key words:** therapeutic hypothermia, ischemic-reperfusion lesion, critical conditions.

*«Вот часы с обыкновенным маятником; они идут... — они живут. Мы останавливаем рукой маятник, и часы останавливаются, они умолкают, они более не живут, но они и не умерли, т.к. стоит лишь толкнуть маятник, и они снова пойдут, заживут прежней жизнью. Состояние часов, когда маятник их был остановлен, состояние безжизненное, оно подобно состоянию насекомого, находящегося между -4,5 и -100°C, которое я назвал анабиотическим состоянием»*

**П. И. Бахметьев**  
**«Рецепт дожить до XXI века» (1901)**

Рождению терапевтической гипотермии (ТГ) предшествовало исследование биологических феноменов в природе. Еще в 1701 г. А. Левенгуком было открыто явление анабиоза у представителей круглых червей — коловраток. Последующими работами была показана удивительная устойчивость коловраток, которые способны переживать условия, близкие к температуре абсолютного нуля — в течение 4 часов при -270°C, а также в течение 5 минут при температуре +100°C, с последующим сохранением жизнеспособности. Значительный интерес исследователей в последнее время прикован к антарктическим рыбам (в частности, представителям подотряда нототениевых), живущим в условиях переохлажденной жидкости за счет наличия у них эндогенных антифризов — протеинов (AFPs — «antifreeze» proteins) и гликопротеинов (AFGPs — «antifreeze» glycoproteins), на долю которых приходится 3,5% веса

всех жидкостей тела. Нототениевые замерзают только при достижении температуры -2,2°C [1].

Указанные биологические предпосылки легли в основу разработки методов ТГ в различных клинических ситуациях. Сама история клинического применения ТГ в современной медицине составляет всего около 200 лет. Так, в 1812 г. Baron de Larrey — военный хирург Наполеоновской армии использовал гипотермию с целью обезболивания при ампутации конечностей на поле боя. Особое значение имеют фундаментальные работы русского ученого П. И. Бахметьева (1860—1913). Однако первый случай клинического применения ТГ относится к 1937 г., когда Т. Fay провел охлаждение тела (путем обкладывания пакетами со льдом) до 32°C в течение 24 часов, женщине с онкозаболеванием, для предотвращения распространения раковых клеток и метастазирования. В 1941 г. — Smith и Fay сообщили о более быстром восстановлении сознания после перенесенной тяжелой черепно-мозговой травмы (ЧМТ). Begelew W. G. и соавт. (1950) начали использовать ТГ с целью нейропротекции при кардиохирургических вмешательствах. Rosomoff H. L. и Gilbert R. (1955) продемонстрировали прямую зависимость между температурой тела и внутричерепным давлением. Benson D. W. и соавт. (1959) применили ТГ в раннем периоде постреанимационной болезни и показали лучший уровень выживаемости таких больных, чем без ее применения. Наряду с позитивными эффектами ТГ был открыт целый спектр побочных эффектов. Так, J. L. Pool и L. A. Kessler (1958) показали, что снижение температуры ядра тела ниже 30°C вызывает нестабильность сердечного ритма и развитие фибрилляции желудочков. De Guzman V. C.

(1962) выявил развитие легочных осложнений при применении ТГ (пневмонии и пр.) [2].

Таким образом, в 1959 г. существовал целый ряд показаний для применения ТГ вне оперативных вмешательств. Однако в последующем на протяжении 1966–1996 гг. число работ, посвященных клиническому применению ТГ резко уменьшилось. Так, в обзоре литературы, опубликованном в 1996 г. и посвященном ТГ, было отмечено большое число экспериментальных работ и непропорционально малое число работ о клиническом применении ТГ [3]. Повторное рождение терапевтической гипотермии связано с открытием в 1987 г. П. Сафаром и соавт. нейропротекторного эффекта мягкой гипотермии, которая является более безопасной, нежели ранее применявшаяся умеренная гипотермия, использование которой лимитировалось рядом побочных эффектов (аритмогенность, коагулопатия, инфекции легких и пр.). В настоящее время ТГ рассматривается как наиболее многообещающий физический метод нейропротекторной защиты головного мозга, поскольку не существует ни одного, с позиций доказательной медицины, метода фармакологической нейропротекции.

В целом под гипотермией понимают снижение температуры ядра тела ( $T_{co}$ )  $\leq 35^{\circ}\text{C}$ . Используют следующую классификацию уровней терапевтической гипотермии: мягкая (mild) —  $35\text{--}32^{\circ}\text{C}$ , умеренная (moderate) —  $32\text{--}28^{\circ}\text{C}$ , глубокая (deep) —  $27\text{--}17^{\circ}\text{C}$ , сверхглубокая (profound) —  $16\text{--}4^{\circ}\text{C}$  [2].

Фундаментальной проблемой реаниматологии является разработка методов восстановления функций головного мозга, который по образному выражению П. Сафара является органом-мишенью реанимации. Так, необходимо отметить, что глубина, а соответственно тяжесть ишемически-реперфузионного повреждения головного мозга у таких больных увеличивается при повышении температуры тела на  $0,5^{\circ}\text{C}$  или более  $37^{\circ}\text{C}$ . Скорость образования свободных радикалов и реакция глутаматного каскада прямо пропорционально зависят от уровня внутриишемической температуры. Гипертермия активирует NMDA рецепторы, что, в свою очередь, увеличивает уровень внутриклеточного кальция и свободно-радикального повреждения, за счет индуцирования активации арахидоновой кислоты. Причем начальное нейрональное повреждение после ишемии-реперфузии, является триггером последующей хронической воспалительной реакции, реализуемой клетками микроглии, которая вызывает развитие прогрессирующей нейродегенерации [3–5].

В целом, в настоящее время выделяют следующие механизмы нейропротекторного действия ТГ:

- ингибирование деструктивных энзиматических реакций (на  $1,5\%$  при снижении  $T_{co}$  на  $1^{\circ}\text{C}$ );
- супрессия свободно-радикальных реакций;
- протекция пластичности липопротеинов цитоплазматических мембран;
- снижение потребления кислорода в регионах головного мозга с низким кровотоком;

- улучшение доставки кислорода в ишемические зоны головного мозга и снижение внутричерепного давления;
- снижение внутриклеточного лактатацидоза;
- ингибирование биосинтеза и продукции эксайтотоксичных нейротрансмиттеров [2, 5, 6].

Снижение  $T_{co}$  на  $1^{\circ}\text{C}$  в среднем снижает скорость церебрального метаболизма на  $6\text{--}7\%$ . Необходимо отметить, что в здоровом головном мозге применение анестетиков, вызывающих молчание электроэнцефалограммы, снижает скорость церебрального потребления кислорода ( $CMRO_2$ ) только на  $50\%$  за счет блокирования активного метаболизма. В то же время гипотермия понижает  $CMRO_2$  практически до нуля, т.е. снижает базальный метаболизм головного мозга. Так, снижение  $CMRO_2$  происходит на  $7\%$  при понижении  $T_{co}$  на каждый градус в диапазоне температур  $38\text{--}28^{\circ}\text{C}$ , за счет ингибирования активного метаболизма, а при  $28^{\circ}\text{C}$  и  $18^{\circ}\text{C}$   $CMRO_2$  снижается до  $50$  и  $10\%$ , соответственно, за счет подавления базального метаболизма [3].

Побочными эффектами ТГ является повышение вязкости крови, повышенный риск развития пневмонии, холодовой диурез, однако без нарушения функции почек. При этом развитие серьезных аритмий редко встречается при  $T_{co}$   $33^{\circ}\text{C}$ , даже у больных с ишемией миокарда [2, 3]. Противопоказаниями к проведению ТГ являются: беременность, кардиогенный шок ( $АДс$  менее  $90\text{ mm Hg}$  при инфузии симпатомиметиков), передозировка лекарственными препаратами и наркотиками, неврологический дефицит по шкале ком Глазго — 3 балла.

В настоящее время рекомендуется выполнение следующих требований в технологии проведения ТГ:

- мониторинг: температура ядра (внутрипищеводная, тимпанитная, ректальная), контроль гемостаза, газов крови и электролитов, уровня гликемии и лактата, показателей гемодинамики;
- длительность —  $12\text{--}24$  часа;
- целевая температура ядра  $33\text{--}34^{\circ}\text{C}$ ;
- метод — наружное охлаждение при помощи гипотерма или внутривенная инфузия  $4^{\circ}\text{C}$  физиологического раствора или раствора Рингера-лактата в дозе  $30\text{ мл/кг}$ , со скоростью введения  $100\text{ мл/мин}$ ;
- проведение искусственной вентиляции легких;
- для купирования холодовой дрожи — аналгоседация, миорелаксанты, применение вазодилаторов (нитраты);
- медленное согревание — не быстрее  $1^{\circ}\text{C/час}$ .

Точками приложения терапевтической гипотермии в современной реаниматологии являются как травматические, так и нетравматические повреждения головного мозга, постреанимационная болезнь, ишемический инсульт, ЧМТ. Наиболее изученным в клинике является применение ТГ при постреанимационной болезни. При этом выделяют три варианта ТГ: 1) protective (протективную), когда ТГ индуцируется до момента клинической смерти; 2) preservative (предохранительную) — проводимую в момент клинической смерти на фоне реанимационных мероприя-

тий; 3) resuscitative (реанимационную) — после восстановления самостоятельного кровообращения в постреанимационном периоде. В клинической практике используется реанимационная ТГ. При этом было показано, что применение мягкой или умеренной гипотермии улучшает функциональный и морфологический исход со стороны головного мозга. Напротив, использование сверхглубокой гипотермии (15°C) не улучшает неврологические функции и ухудшает гистологическую картину мозга. Вероятно, использование глубокой и сверхглубокой ТГ с целью пролонгирования клинической смерти, станет возможным при разработке методов криопротекции, в частности, при применении эндогенных антифризов — ледструктурирующих протеинов (AFPs, AFGPs). Проведенные мультицентровые клинические испытания мягкой ТГ показали достоверное улучшение неврологического исхода при одинаковом уровне осложнений в сравнении с группой нормотермии. В связи с чем, согласно последних (2005 г.) международных рекомендаций, в постреанимационном периоде необходимо обеспечить гипотермию тела до 32–34°C в течение 12–24 часов, что является единственным эффективным методом нейропротекции у данной категории больных, реально влияющим на уровень выживаемости и качество неврологического восстановления [4]. Проводятся активные исследования ТГ при инсультах, при этом было показано, что даже незначительное снижение T<sub>co</sub> до 35,5°C на протяжении 6 часов, обеспечивает 5% снижение абсолютного риска смерти. Показана высокая эффективность мягкой ТГ при ЧМТ, как при стандартном времени экспозиции (12–24 ч), так и пролонгированной — от 2 до 19 суток, без существенных осложнений [2, 7].

Другими направлениями использования ТГ являются:

— неонатальная постаноксическая энцефалопатия. В рандомизированном контролируемом клиническом испытании, включавшем 239 новорожденных, было продемонстрировано снижение летальности и улучшение неврологических исходов при проведении ТГ (33,5°C) на протяжении 72 часов;

— фульминантная печеночная недостаточность, характеризующаяся выраженной печеночной энцефалопатией. В эксперименте мягкая гипотермия снижает уровень аммиака в ликворе и внутриклеточном прост-

ранстве, а также внутричерепное давление, предотвращает аммиак-индуцированный отек головного мозга. ТГ сохраняет ауторегуляцию мозгового кровотока, за счет снижения уровня провоспалительных цитокинов, таких как TNF $\alpha$ . В последних рекомендациях по интенсивной терапии фульминантной печеночной недостаточности (US Acute Liver Failure Study Group) в случае развития внутричерепной гипертензии, рефрактерной к стандартным методам терапии, рекомендуется проведение мягкой ТГ (33–35°C);

— острый респираторный дистресс-синдром — доказано снижение на 34% летальности, в сравнении с группой нормотермических больных [2, 8, 9].

Проводимые в настоящее время исследования, в недалеком будущем позволят реализовать футуристическую концепцию «отложенного оживления и отсроченной реанимации», которая была предложена П. Сафаром для больных, у которых невозможно восстановить самостоятельное кровообращение на догоспитальном этапе из-за тяжести травм и у которых только пролонгирование клинической смерти на период 1–2 часа путем гипотермии (для транспортировки пострадавшего в операционную и проведения корригирующего оперативного вмешательства с последующей отсроченной реанимацией), позволит дать шанс на спасение [6].

Нами в настоящее время проводится изучение влияния мягкой ТГ на восстановление неврологического статуса у коматозных больных с постреанимационной болезнью, ЧМТ, ишемическом инсультом, а также обеспечение поддержания нормотермии при лихорадках центрального генеза, индуцируемой поверхностным методом охлаждения с помощью гипотерма CSZ «Blanketrol II».

## Заключение

Таким образом, ТГ в настоящее время является значительным эффективным методом, занявшим свое место в комплексе интенсивной терапии травматического и нетравматического повреждения головного мозга. Продолжающиеся исследования должны определить спектр показаний к ее применению, а также оптимальную продолжительность ТГ, скорость охлаждения и согревания тела.

## Литература

1. *Harding M. M., Anderbery P. I., Haymet A. D.* «Antifreeze» glycoproteins from polar fish. *Eur. J. Biochem.* 2003; 270: 1381–1392.
2. *Alzaga A. G., Cerdan M., Varon J.* Therapeutic hypothermia. *Resuscitation* 2006; 70 (3): 369–380.
3. *Bernard S., Buist M.* Induced hypothermia in critical care medicine: A review. *Crit. Care Med.* 2003; 31 (7): 2041–2051.
4. *Behringer W., Bernard S., Holzer M. et al.* Prevention of postresuscitation neurologic dysfunction and injury by the use of therapeutic mild hypothermia. In: *Paradis N. A., Halperin A. R., Kern K. B. et al (eds.) Cardiac Arrest: The science and practice of resuscitation medicine.* 2nd ed. Cambridge University Press; 2007. 848–884.
5. *Mayer S. A., Sessler V. A.* Therapeutic Hypothermia. New York: Marcel Dekker; 2005.
6. *Safar P.* Cerebral resuscitation from temporary complete global brain ischemia. In: *Pinsky M. R. (ed.) Cerebral blood flow: mechanisms of ischemia, diagnosis, and therapy.* Berlin: Springer; 2002. 106–136.
7. *Matta B.* Hypothermia — an update. In: *Abstracts of 13th World Congress of Anesthesiologists.* Paris: WFSA; 2004. CD ROOM. 027b.
8. *Seder D. B., Fraser G. L., Riker R. R.* Temperature modulation for neuroprotection after acute brain injury. *Critical Connections* 2008; 7 (4): 16.
9. *Bernard S., Macjones B., Buist M.* Experience with prolonged induced hypothermia in severe head injury. *Crit. Care* 1999; 3 (6): 167–172.

Поступила 20.10.08