

Терапевтическая гипотермия в реаниматологии: прошлое, настоящее, будущее

Therapeutic Hypothermia in Reanimatology: Past, Present, Future

В статье изложены современные представления о механизмах действия терапевтической гипотермии и точках ее приложения в лечении критических состояний.

Ключевые слова: терапевтическая гипотермия, постреанимационная болезнь, нейропротекция, ишемически-реперфузионное повреждение.

У статті викладені сучасні уявлення про механізми дії терапевтичної гіпотермії та точки її застосування в лікуванні критичних станів.

Ключові слова: терапевтична гіпотермія, постреанімаційна хвороба, нейропротекція, ішемічно-реперфузійне пошкодження.

In the article presented the contemporary notions of mechanisms of therapeutic hypothermia and its application for treatment of the critical states.

Key-words: therapeutic hypothermia, postresuscitation disease, neuroprotection, ischemic-reperfusion injury.

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 ч при -270°C , а также в течение 5 мин при температуре 100°C с последующим сохранением жизнеспособности. Значительный интерес исследователей в последнее время прикован к антарктическим рыбам (в частности 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 [11]. Нототениевые замерзают только при достижении температуры $-2,2^{\circ}\text{C}$.

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. Vagon 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). Одна-

ко 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 [7]. В 1941 г. Smith и Fay сообщили о более быстром восстановлении сознания после перенесенной тяжелой черепно-мозговой травмы (ЧМТ) [8]. Begelow 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 [14]. 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 (T_{co}) 30°C вызывает нестабильность сердечного ритма и развитие фибрилляции желудочков [13]. De Guzman V.C. (1962) выявил развитие легочных осложнений при применении ТГ (пневмонии и пр.) [1].

Таким образом, в 1959 г. существовал целый ряд показаний для применения ТГ вне оперативных вмешательств. Однако в 1966–1996 годы число работ, посвященных клиническому применению ТГ,

Днепропетровская государственная медицинская академия

Dnepropetrovsk State Medical Academy, Ukraine

* Автор, которому необходимо направлять корреспонденцию: ул. Дзержинского, 9, г. Днепропетровск, Украина 49600; тел.: +38 (0562) 31-22-51, факс: +38 (056) 370-96-38, электронная почта: tsarev03@rambler.ru

* To whom correspondence should be addressed: 9, Dzerzhinskogo str., Dnepropetrovsk, Ukraine 49600; tel.: +380 562 312251, fax: +380 56 3709638, e-mail: tsarev03@rambler.ru

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 [5]. Повторное рождение терапевтической гипотермии связано с открытием в 1987 г. P. Safar 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.) [16]. 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) – $16\text{--}4^{\circ}\text{C}$ [1].

Фундаментальной проблемой реаниматологии является разработка методов восстановления функций головного мозга, который по образному выражению P. Safar является органом – мишенью реанимации [15]. 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 выше 37°C [6]. Скорость образования свободных радикалов и реакция глутаматного каскада прямо пропорционально зависят от уровня внутриишемической температуры [2]. Гипертермия активизирует NMDA рецепторы, что в свою очередь повышает уровень внутриклеточного кальция и свободнорадикального 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, 10].

В настоящее время выделяют следующие механизмы нейропротекторного действия ТГ: ингибирование деструктивных энзиматических реакций на $1,5\%$ при снижении T_{co} на 1°C ; супрессия свободнорадикальных 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 [1, 3, 10, 17].

Снижение T_{co} на 1°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 и 18°C $CMRO_2$ снижается до 50 и 10% соответственно за счет подавления базального метаболизма [5].

Побочными эффектами ТГ являются повышение вязкости крови, холодовой диурез, однако без нарушения функции почек, повышенный риск развития пневмонии. При этом развитие серьезных аритмий редко встречается при T_{co} 33°C , даже у больных с ишемией миокарда [1, 5].

Точками приложения терапевтической гипотермии в современной реаниматологии являются как травматические, так и нетравматические повреждения головного мозга: постреанимационная болезнь, ишемический инсульт, ЧМТ. Наиболее изучено клиническое применение ТГ при постреанимационной болезни. При этом выделяют три варианта ТГ: 1) protective (протективную), когда ТГ индуцируется до момента клинической смерти; 2) preservative (предохранительную) – проводится в момент клинической смерти на фоне реанимационных мероприятий; 3) resuscitative (реанимационную) – после восстановления самостоятельного кровообращения в постреанимационном периоде [12]. 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 [3]. 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 нор-

мотермии. В связи с этим, согласно последним (2005 г.) международным рекомендациям, в пост-реанимационном периоде необходимо обеспечить гипотермию тела до 32–34°C в течение 12–24 ч, что является единственным эффективным методом нейропротекции у данной категории больных, реально влияющим на уровень выживаемости и качество неврологического восстановления [3]. Проводятся активные исследования ТГ при инсультах, при этом было показано, что даже незначительное снижение T_{co} до 35,5°C на протяжении 6 ч обеспечивает 5%-е 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 [1, 9].

Другие направления использования ТГ: перинатальная асфиксия; фульминантная печеночная недостаточность, характеризующаяся выраженной печеночной энцефалопатией – в эксперименте мягкая гипотермия снижает уровень аммиака в ликворе и внутриклеточном пространстве, а также внутричерепное давление, предотвращает аммиак-индуцированный отек головного мозга; бактериальные менингиты – показано снижение уровня TNF α и уменьшение нейронального повреждения; острый респираторный дистресс-синдром – показано снижение на 34% летальности в сравнении с группой нормотермических больных [1, 4].

Проводимые исследования в недалеком будущем позволят реализовать футуристическую концепцию “отложенного оживления и отсроченной реанимации”, предложенную P. Safar 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 ч путем гипотермии (для транспортировки пострадавшего в операционную и проведения корректирующего оперативного вмешательства с последующей отсроченной реанимацией) позволит дать шанс на спасение [8].

В настоящее время мы изучаем влияние мягкой ТГ на восстановление неврологического статуса у коматозных больных с ЧМТ и постреанимационной болезнью, индуцируемой поверхностным методом охлаждения с помощью гипотерма CSZ “Blanketrol II”, а также определение оптимальной продолжительности ТГ, уровня температуры, скорости охлаждения и согревания тела.

Литература

1. *Alzaga A.G., Cerdan M., Varon J.* Therapeutic hypothermia // Resuscitation.– 2006.– Vol. 70, N3.– P. 369–380.
2. *Baena R.C., Busto R., Dietrich W.D. et al.* Hypothermia delayed by 24 hours aggravates neuronal damage in rat hippocampus following global ischemia // Neurology. – 1997.– Vol. 48, N3. – P. 768–773.
3. *Behringer W., Bernard S., Holzer M. et al.* Prevention of postresuscitation neurologic dysfunction and injury by the use of therapeutic mild hypothermia // Cardiac Arrest: The science and practice of resuscitation medicine / Eds.: N.A. Paradis, A.R. Halperin, K.B. Kern *et al.*– Cambridge: University Press, 2007.– P. 848–884.
4. *Bernard S., MacC Jones B., Buist M.* Experience with prolonged induced hypothermia in severe head injury // Crit. Care.–1999.– Vol. 3, N6.– P. 167–172.
5. *Bernard S., Buist M.* Induced hypothermia in critical care medicine: A review // Critical Care Medicine.– 2003.– Vol. 31, N7.– P. 2041–2051.
6. *Diringer M.N., Reaven N.L., Funk S.E., Uman G.C.* Elevated body temperature independently contributes to increased length of stay in neurologic intensive care unit patients // Critical Care Medicine. – 2004. – Vol. 32, N7. – P. 1489–1495.
7. *Fay T.* Observations on prolonged human refrigeration // N.Y. State J. Med.– 1940.– Vol. 40.– P. 1351–1354.
8. *Fay T.* Observations on generalized refrigeration in cases of severe cerebral trauma // Res. Publ. Assoc. Res. Nerv. Dis. – 1945.– Vol. 4.– P. 611–619.
9. *Matta B.* Hypothermia – an update // Abstracts of 13 th World Congress of Anesthesiologists. WFSA.– Paris, 2004.– C027b.
10. *Mayer S.A., Sessler V.A.* Therapeutic hypothermia.– New York: Marcel Dekker, 2005.– 629 p.
11. *Harding M.M., Anderbery P.I., Haymet A.D.* Antifreeze glycoproteins from polar fish // Eur. J. Biochem.– 2003.– Vol. 270, N 7.– P. 1381–1392.
12. *Polderman K.H., Herold I.* Therapeutic hypothermia and controlled normothermia in the intensive care unit: Practical considerations, side effects and cooling methods // Critical Care Medicine.– 2009.– Vol. 37, N3.– P. 1181–1120.
13. *Pool J.L., Kessler L.A.* Mechanism and control of centrally induce cardiac irregularities during hypothermia. I. Clinical observations // J. Neurosurg.– 1958.– Vol. 15, N1.– P. 52–64.
14. *Rosomoff H.L., Gilbert R.* Brain volume and cerebral fluid resuscitation during hypothermia // Am. J. Physiol.– 1955.– Vol. 183, N1.– P. 19–22.
15. *Safar P.* Resuscitation from clinical death: patho - physiologic limits and therapeutic potentials // Critical Care Medicine.– 1988.– Vol. 16, N10.– P. 923–941.
16. *Safar P., Grenvik A., Abramson N., Bircher N.* International resuscitation symposium on the reversibility of clinical death // Critical Care Medicine. – 1988. – Vol. 16. – P. 919–1086.
17. *Safar P.* Cerebral resuscitation from temporary complete global brain ischemia // Cerebral Blood Flow: mechanisms of ischemia, diagnosis, and therapy / Ed. by M.R. Pinsky.– Springer, 2002.– P. 106–136.

Поступила 09.06.2008