

Краниocereбральная гипотермия как перспективный метод нейропротекции на догоспитальном этапе оказания медицинской помощи

В.Н. Лисицкий¹, И.Е. Калёнова^{1,2}, В.В. Бояринцев^{1,2}, В.Г. Пасько^{1,2}, М.Б. Базарова¹, И.А. Шарина¹

¹ФГУ «Учебно-научный медицинский центр» УД Президента РФ, ²ФГБУ «Клиническая больница №1» УД Президента РФ

Авторами рассмотрены возможности и перспективы применения краниocereбральной гипотермии при оказании медицинской помощи на догоспитальном этапе при таких патологиях, как острейший период инсульта, черепно-мозговая травма, нейрогенная лихорадка, и других состояниях, сопровождающихся отеком мозга.

Ключевые слова: краниocereбральная гипотермия, ишемический инсульт, нейропротекция.

The authors examined possibilities and prospects of craniocerebral hypothermia in the pre-hospital medical care in pathologies such as acute period of stroke, traumatic brain injury, neurogenic fever, and other conditions involving brain edema.

Key words: craniocerebral hypothermia, ischemic stroke, neuroprotection.

Среди причин смерти острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) занимает второе место после острой коронарной патологии и составляет около 19% от общего показателя [1]. Третье место занимает травма (ЧМТ), в 40 % случаев — это черепно-мозговая травма. По разным данным, ежегодно в мире фиксируется около 6 млн случаев ОНМК. В России этот показатель приближается к 500 000, что составляет около 1,5% от населения старше 50 лет [2]. Частота ЧМТ составляет 4,5 на 1000 населения в год, при этом чаще всего это люди трудоспособного возраста. Учитывая отрицательный естественный прирост населения России за последние 18 лет, затраты, связанные с инсультом, будут увеличиваться по мере ожидаемого увеличения количества больных. Также увеличивается и частота ЧМТ, согласно данным ВОЗ — на 2% ежегодно, что связано с развитием техники, в том числе средств передвижения, и урбанизацией населения.

Стандарты оказания медицинской помощи при ОНМК на догоспитальном этапе сводятся к стабилизации состояния и минимализации времени транспортировки больного в стационар. На госпитальном этапе больным с ОНМК показана базисная и специфическая терапия. Наиболее эффективным методом лечения является медикаментозный тромболитический тканевым активатором плазминогена, прошедшим несколько рандомизированных плацебо-контролируемых исследований в период 1995–2000 гг. Однако лишь малая доля пациентов соответствует критериям для проведения тромболитической терапии (в странах ЕЭС — до 15%, в США — 3,3%, в России в специализированных сосудистых неврологических центрах — до 2–3%). В России это связано с низкой информированностью населения, поздней обращаемостью в медицинские учреждения, организацией экстренных исследований в медицинских учреждениях. Большая часть пациентов получает только базисную терапию. Специфическая терапия сводится к коррекции реологических

свойств крови и применению нейропротекторов, эффективность которых дискуссионна.

В 2005 г. в рамках Европейского симпозиума по инсульту была опубликована работа «Приоритеты исследований по инсульту на следующее десятилетие — представительское мнение европейского научного сообщества», в которой рекомендуется проводить исследования различных методов лечения, оказывающих нейропротективное действие, в том числе терапевтической гипотермии. В 2010 г. в рамках Согласительной конференции в Брюсселе был принят документ «Гипотермия при инсульте: призыв к действию 2010», в котором была составлена программа исследований по применению гипотермии у пациентов с острым ишемическим инсультом.

Историческая справка

Первыми упоминаниями о применении гипотермии как лечебного метода являются рекомендации Гиппократ (460–377 гг. до н.э.) обкладывать раненых солдат льдом и снегом. Военный хирург Доминик Ларрей (1766–1842 гг.) письменно свидетельствовал, что раненые офицеры, которых держали ближе к огню, реже выживали после тяжелых ранений, нежели пехотинцы, не получавшие согревания. Влияние холодной воды на организм человека впервые было изучено Дж. Карри в 1798 г. Для выяснения причин смерти моряков, потерпевших кораблекрушение в зимний период, он погружал добровольцев в воду температуры 9–10°C и изучал эффекты искусственной гипотермии. В 1950-е годы глубокую гипотермию с температурой тела 20–25°C применяли для создания бескровного хирургического поля при операциях на сердце, однако такое охлаждение вызвало массу побочных эффектов. В 1968 г. в Институте хирургии им. А.В. Вишневского группа ученых под руководством академика А.А. Вишневского доказала, что при быстром охлаждении после смерти теплокровных животных возможность возвращения к жизни измеряется часами, в то время как без охлаждения она измеряется минута-

ми. В этот же период появились исследования более мягких форм терапевтической гипотермии с умеренным снижением температуры тела до интервала 32–34°C, которые продемонстрировали улучшение выживаемости пациентов с ишемией головного мозга и травматическим поражением головного мозга. Проведенные в 1980-е годы дополнительные исследования на животных показали способность умеренной гипотермии играть роль общей нейрозащиты после блокады кровотока к головному мозгу.

Современные исследования

В 2000-х годах было проведено несколько исследований по применению гипотермии при ЧМТ. В 2001 г. опубликованы результаты многоцентрового исследования, включавшего 392 пациентов в 11 клиниках [3]. Однако положительное влияние гипотермии было отмечено только у группы пострадавших, находившихся в состоянии гипотермии уже при поступлении. В остальных группах не выявлено корреляции между проведением гипотермии и неврологическим исходом, хотя отмечено положительное влияние в виде снижения внутричерепного давления (ВЧД). В 2002 г. в Голландии было проведено подобное исследование, включавшее 136 пациентов (Polderman K. et al., 2002), но гипотермия была более длительной (от 2 до 14 сут), а согревание длилось около 24 ч. Был отмечен положительный эффект гипотермии на неврологический исход (29 против 8% в контрольной группе) и летальность (52 против 76% соответственно). Наибольший эффект был достигнут у пациентов с тяжестью состояния по шкале комы Глазго 5–6 баллов. В 2003 г. в Китае было проведено исследование (Zhi D. et al., 2003), включавшее 396 пациентов, которое также показало положительное влияние гипотермии на неврологический исход (38 против 20%) и летальность (24 против 36%).

В то же время проводились многочисленные исследования по применению гипотермии у животных с искусственной локальной ишемией головного мозга. Метаанализ исследований, проведенных на 3353 животных, показал, что гипотермия уменьшает размер зоны ишемических повреждений в среднем на 44%. К сожалению, сравнительные клинические данные применения гипотермии у пациентов с острым ишемическим инсультом показывают меньшие результаты. Связано это как с различными методиками и условиями возникновения патологии и применения гипотермии, так и с тем, что исследования проводятся на молодых животных (в большинстве случаев — на крысах в возрасте 17 мес) без учета возраста, пола, фоновых заболеваний и сопутствующей терапии. Тем не менее при адекватных методиках гипотермия уменьшает зону ишемического повреждения примерно на 40%, а метаанализ исследований на животных и клинических данных показывает расхождение данных по эффективности гипотермии примерно 8% [4].

В ходе исследований на животных было выявлено несколько важных особенностей применения терапевтической гипотермии:

1. Главный фактор в терапии ишемии головного мозга — это временной интервал между началом ишемии и началом лечения. Наибольший эффект был достигнут при охлаждении до или во время формирования искусственной ишемии. Высокая эффективность получена также в интервал до 6 ч от начала заболевания. Однако лишь небольшое количество животных получало отсроченную гипотермию, поэтому нет достоверной корреляции между эффективностью применения гипотермии и временным интервалом [5].

2. Оптимальный уровень нейропротекции при низкой частоте возникновения побочных эффектов был получен при охлаждении до 33–34°C [6].

3. Гипотермия более эффективна при гипертонии, чем при нормотонии.

4. Не получено достоверной корреляции между длительностью и эффективностью гипотермии, однако в целях оптимальной нейропротекции и предупреждения развития побочных эффектов гипотермия должна быть длительной (24–48 ч), а согревание — медленным (во избежание резкого подъема ВЧД) [7].

Механизм нейропротективного действия гипотермии

Нервная ткань обладает наименьшим энергетическим запасом. Оптимальный мозговой кровоток составляет 0,6 мл/г/мин. При снижении кровотока ниже 0,5 мл/г/мин прекращается синтез белков, ниже 0,35 мл/г/мин — запускается анаэробный цикл окисления глюкозы, ниже 0,15 мл/г/мин — через 6 мин развиваются необратимые изменения. Гибель клеток может идти путем некроза и путем апоптоза. При прекращении кровотока развивается каскад патобиохимических изменений (глутаматная эксайтотоксичность, внутриклеточное накопление кальция, активация внутриклеточных ферментов, развитие оксидантного стресса, экспрессия генов раннего реагирования), приводящий к гибели клеток по механизмам некроза и апоптоза с формированием ядра инфаркта и ишемической полутени (пенумбры). Нарушается трансмембранный транспорт, в клетку поступает избыточное количество Na^+ и воды, что приводит к отеку, выраженность которого зависит от размера зоны ишемии. К этому присоединяется внеклеточный отек, вызванный гибелью клеток с высвобождением большого количества недоокисленных продуктов. В зоне пенумбры отсутствуют морфологические изменения, но из-за снижения кровотока нарастают функциональные нарушения, которые в дальнейшем приводят к гибели клеток путем апоптоза.

Длительное время считалось, что положительный эффект применения гипотермии связан только

с влиянием на клеточный метаболизм. Поскольку при снижении температуры тела на 1°C клеточный обмен замедляется на 5–7% [8], снижение потребности ткани в кислороде является нейрозащитным действием гипотермии. Однако было показано, что даже небольшое снижение температуры тела клинически эффективно, а снижение температуры ниже 30°C нецелесообразно.

Клеткам нужен кислород для синтеза молекул АТФ, которые участвуют в активном транспорте ионов через мембрану и поддержании гомеостаза. При отсутствии АТФ нарушается баланс электролитов в цитоплазме и межклеточной среде, что приводит к гибели клетки. Однако даже небольшая гипотермия среды снижает проницаемость клеточной мембраны, что замедляет развитие электролитных нарушений и позволяет клетке выжить в условиях низкой энергопродукции [9]. Купируется отек мозга, снижается ВЧД, что препятствует летальному исходу от вклинения ствола мозга. Также при снижении температуры подавляется нейротрансмиссия глутамата, снижается эксайтотоксичность и замедляется ишемический каскад.

Другим эффектом является отрицательное влияние на иммуновоспалительные процессы. В результате ишемического каскада гибнут клеточные элементы, составляющие гематоэнцефалический барьер, что сопровождается трансэндотелиальной миграцией лейкоцитов в ткань мозга, которые вызывают асептическое воспаление. С помощью магнитно-резонансной спектроскопии показано, что в зоне ишемической полутени самая высокая температура [10]. Снижение температуры головного мозга замедляет воспалительные реакции в этой области, оказывая нейрозащитный эффект.

Еще один положительный эффект гипотермии реализуется в случае развития реперфузии. Резкий приток кислорода ускоряет окислительные реакции в живых клетках, что приводит к усилению ацидоза и еще большему накоплению свободных радикалов. Мембраностабилизирующий эффект, замедление иммунных реакций, снижение ВЧД — все это может служить механизмом борьбы с развитием реперфузионного синдрома.

Побочные эффекты гипотермии

Температура тела человека контролируется высшими центрами в гипоталамусе с помощью вегетативных реакций, влияющих на объем периферического кровотока, потоотделение и дрожь. При снижении температуры тела ниже определенного порога (как правило, 36°C [11]), у пациента возникает дрожь. Периферическая вазоконстрикция вызывает увеличение преднагрузки на сердце, что компенсируется тахикардией и гипертензией. Все это может вызывать дискомфорт у неседатированных пациентов. С целью купирования этих симпто-

мов наиболее часто используются петидин и диметрол в комбинации с раствором сульфата магния. Введение раствора сульфата магния связано также с другим побочным действием гипотермии — электролитными расстройствами. Отмечается гипомагниемия, которая приводит к повышению судорожной готовности. Длительная гипотермия приводит к гипонатриемии и гиперкалиемии, вероятно, вследствие снижения функции Na^+/K^+ -АТФазной помпы клеточной мембраны.

Снижается восприимчивость тканей к инсулину, что приводит к гипергликемии. Поэтому при проведении гипотермии необходимо контролировать и корректировать уровень глюкозы крови введением дополнительных доз инсулина. Следует отметить, что гипергликемия резистентна к инсулину при температуре ниже 30°C. Длительная гипотермия приводит к гипогликемии из-за нарушения глюко-неогенеза и снижения запасов гликогена в печени.

Отмечено, что во время охлаждения снижаются буферные основания крови, pCO_2 , количество белка и его фракции.

При снижении температуры до 35°C возникает обратимая дисфункция тромбоцитов. При температуре ниже 33°C регистрируется снижение коагуляции, увеличение показателей активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) и протромбинового времени [12], что может спровоцировать кровотечение. По этой причине пациентам с высоким риском кровотечения и с геморрагическим инсультом проведение общей гипотермии противопоказано. Однако имеются данные, что проведение мягкой гипотермии с температурой тела около 35°C, начатой через 12 ч от развития симптомов, не вызывает вторичных геморрагических осложнений [13].

Гипотермия является относительным противопоказанием для тромболитической терапии с помощью тканевого активатора плазминогена. Исследования, проведенные *in vitro*, показали, что литическая активность тканевого активатора плазминогена снижается на 5% при снижении температуры на 1°C. Однако исследования *in vivo* не подтвердили влияние гипотермии ни на эффективность тромболитической терапии, ни на летальность [4].

При температуре тела ниже 30°C возникает опасность возникновения электрической нестабильности сердца, снижения сердечного выброса, артериального давления. В связи с этим по современным стандартам температура тела пациента не должна быть ниже 32°C.

Методы гипотермии

Терапевтическая гипотермия может проводиться инвазивными и неинвазивными методами и подразделяется на общую и локальную.

Инвазивные методы предполагают инфузию охлажденного физиологического раствора в цен-

тральную вену. Плюсом данной методики является управляемость гипотермии, которая позволяет достигнуть температурного значения в пределах около 1°C от целевого, регулировать скорость охлаждения и скорость согревания. Главной отрицательной стороной этого метода является системность гипотермии, что предусматривает высокую вероятность развития вышеперечисленных побочных эффектов. Также имеется вероятность развития кровотечения, тромбозов, инфекционных осложнений [15], которые в условиях гипотермии особенно опасны.

Неинвазивные методики предусматривают охлаждение тела пациента через внешние покровы. Один из вариантов — это теплообменное одеяло, которое имеет несколько скоростей охлаждения и согревания, что позволяет добиться управляемой общей гипотермии всего организма. Отдельную группу представляют методы локального поверхностного охлаждения, один из которых — краниоцеребральная гипотермия.

Краниоцеребральная гипотермия

Во второй половине XX века появились серии аппаратов «Холод» и «Гипотерм», обеспечивающих понижение температуры с помощью криоаппликаторов (шлемы, абдоминальные криоаппликаторы, матрасы и т.п.), в которых циркулировала вода при температуре около 5°C. В аппарате «Флюидокраниогипотерм» использовали поток переохлажденного воздуха, с помощью которого осуществляли отведение тепла от поверхности головы и участков тела. Наряду с этими технологическими методами понижения температуры популярными оставались простейшие методы отведения тепла с помощью ледяных ванн и пузырей со льдом. В большинстве современных аппаратов (например, АЛГ-01) в качестве хладоносителя используют тосол при температуре 4°C, более низкие температуры опасны обморожением кожных покровов. В случае продолжительности краниоцеребральной гипотермии (КЦГ) более суток допускается снижение температуры в подмышечной впадине до 34°C, менее суток — до 35°C. Аппаратов для КЦГ для бригад скорой медицинской помощи в настоящее время не производят (исключение — CoolCap для новорожденных).

Очевидно, что гарантированно добиться равномерного снижения температуры тканей головного мозга возможно только при общей гипотермии. Отведение тепла от поверхности головы приводит к охлаждению поверхностных тканей, костей черепа, а только после этого — к снижению температуры поверхностных областей головного мозга. При этом центральные притоки тепла остаются достаточно мощными, что формирует выраженную температурную гетерогенность мозга, роль которой при патологии не изучена. Однако из-за перечисленных побочных эффектов температурные и вре-

менные рамки общей гипотермии строго ограничены, что снижает нейропротективное действие этой методики.

Несмотря на то, что первый аппарат для проведения краниоцеребральной гипотермии был создан в 1964 г. («Холод-2Ф», Смирнов О.А., 1964) и был проведен достаточно большой объем наблюдений, до настоящего времени не удалось выделить особенности методических подходов при выборе гипотермического воздействия в конкретных клинических случаях [16].

Однако клинические данные показывают, что с помощью КЦГ возможно охлаждение верхних слоев головного мозга до 23–25°C при сохранении температуры в прямой кишке и пищеводе выше 32°C, что существенно увеличивает нейропротективные возможности. К сожалению, нет достоверных сравнительных данных о частоте возникновения побочных эффектов при КЦГ и общей гипотермии, поэтому тактика проведения КЦГ основана на результатах исследований по общей гипотермии.

В 2012 г. на базе Клинической больницы №1 УД Президента РФ было проведено исследование, включавшее 25 пациентов с острым ишемическим инсультом, которым проводилась КЦГ различной длительности. Противопоказаниями являлись: брадикардия с частотой сердечных сокращений ниже 60 уд/мин, гипотония с АД ниже 90/60 мм рт.ст., наличие признаков кровотечения, тромбоцитопения. У больных с давностью инсульта до 48 ч был отмечен регресс неврологического дефицита — 40,9±17,4%, от 48 до 72 ч — 26,8±6,2%, в контрольной группе статистически значимого регресса неврологического дефицита не отмечено (оценка проводилась по шкале NIHSS). Транскраниальная доплерография показала увеличение средней скорости кровотока на 59% в пораженном полушарии. Среднее снижение уровня ВЧД составило 31% и было наиболее значимо у пациентов с исходно высоким ВЧД. Показатели артериального давления при проведении КЦГ существенно не изменялись. При длительной гипотермии более 12 ч со снижением аурикулярной температуры до 32°C, соответствующей температуре коры мозга на глубине 25 мм от внутреннего свода черепа, общая температура тела оставалась на уровне 36°C, что не вызывало дискомфорта у пациентов. У пациентов с исходной гипертермией достигалось снижение температуры тела до целевых значений [17]. В 2012–2013 гг. там же было проведено недокументированное клиническое наблюдение 13 пациентов, получавших КЦГ с температурой аппликатора 2°C в течение 12–24 ч, при сохранении температуры тела около 36°C. Не было отмечено достоверной корреляции между температурой в наружном слуховом проходе и показателями ТВ, АЧТВ и глюкозы крови. Необходимо проводить дальнейшие исследования для

разработки методических рекомендаций по клиническому применению гипотермии.

Проблемы применения краниocereбральной гипотермии на догоспитальном этапе оказания медицинской помощи

Учитывая патогенез развития ишемических повреждений головного мозга, результаты исследований, нейрозащитную терапию необходимо начинать в максимально ранние сроки от начала острой ишемической патологии. Поскольку не доказано влияния медикаментозных методов нейропротекции, применяемых на догоспитальном этапе, на исход заболевания, необходимо рассмотреть вопрос о применении новых методик, одной из которых может стать КЦГ. Однако при оценке возможности применения КЦГ на догоспитальном этапе оказания медицинской помощи возникает ряд проблем.

Современные методы диагностики на догоспитальном этапе не позволяют достоверно исключить геморрагический характер нарушения мозгового кровообращения, точная диагностика характера инсульта клинически возможна лишь в 70% случаев (по данным Евзельмана М. А., 2003). Основным вопросом остается влияние КЦГ на прогноз пациентов с геморрагическим инсультом. Несмотря на то, что в теоретических моделях локальная поверхностная гипотермия не предусматривает развитие нарушений свертываемости крови, немногочисленных нерандомизированных данных недостаточно для разработки методических рекомендаций и оценки соотношения риск/польза применения КЦГ у пациентов с геморрагическим компонентом инсульта.

Другой не менее важной проблемой является вопрос влияния КЦГ на широту терапевтического окна и эффективность тромболитической терапии. Проведение тромболитической терапии при остром ишемическом инсульте ограничено сроками выживания нервных клеток, подвергшихся тотальной ишемии. При превышении этих сроков риски возникновения побочных эффектов превышают положительное влияние на исход заболевания. Учитывая механизмы нейропротективного действия гипотермии, необходимо исследовать влияние КЦГ в ранние сроки ишемического повреждения на широту терапевтического окна тромболитической терапии. Исследований, проведенных при общей гипотермии *in vivo*, недостаточно, чтобы судить о характере влияния КЦГ на литическую активность тканевого активатора плазминогена. Положительное влияние КЦГ на купирование реперфузионного синдрома также говорит об актуальности включения этого метода в лечение ишемических повреждений головного мозга.

Третьей существенной проблемой является разработка портативных аппаратов и методических рекомендаций для КЦГ на догоспитальном этапе. Учитывая временные рамки оказания медицинской

помощи, необходимо разработать тактику индукции КЦГ в условиях скорой помощи с продолжением ее в условиях стационара.

Заключение

Принимая во внимание все имеющиеся данные по нейропротективному действию гипотермии, можно судить о целесообразности применения краниocereбральной гипотермии на догоспитальном этапе оказания медицинской помощи при следующих состояниях:

1. Острый ишемический инсульт.
2. Транзиторная ишемическая атака.
3. Травмы центральной системы, в том числе закрытая черепно-мозговая травма и травма спинного мозга.
4. Постгипоксическая энцефалопатия.
5. Гипертермия центрального генеза.
6. Кома неясного генеза.

Литература

1. *Российский статистический ежегодник. 2009: Стат.сб./Росстат.* - P.76. М., 2009, с. 267-268.
2. *Российский статистический ежегодник. 2010: Стат.сб./Росстат.* - P.76. М., 2010, с. 277-286.
3. Clifton G, Miller ER, Choi SC, et al. // *N Engl J Med.* 2001;344: 556-563.
4. Sena ES, van der Worp HB, Bath PM, Howells DW, Macleod MR. // *Plos biology.* 2010; vol.8 issue 3 e1000344.
5. Van der Worp HB, Sena ES, Donnan GA, Howells DW, Macleod MR // *Brain.* 2007; 130: 3063-3074.
6. Kollmar R, Blank T, Han JL, Georgiadis D, Schwab S. // *Stroke.* 2007; 38:1585-9.
7. Clark DL, Penner M, Orellana-Jordan IM, Colbourne F // *Exp Neurol.* 2008; 212:386-92.
8. Kammersgaard LP, Jorgensen HS, Rungby JA, Reith J, Nakayama H, Weber UJ, Houth J, Olsen TS: the Copenhagen Stroke Study // *Stroke.* 2002; 33:1759-62.
9. Polderman, Kees H. // *Intensive Care Med.* 2004; 30:556-575.
10. Karaszewski B, Wardlaw JM, Marshall I, Cvorovic V, Wartolowska K, Haga K, Armitage PA, Bastin ME, Dennis MS // *Ann Neurol.* 2006; 60:438-46.
11. Sessler DI // *Crit Care Med.* 2009; 37:S203-10.
12. Polderman, Kees. // *Lancet.* 2008; 371: 1955-69.
13. Kollmar R, Staykov D, Dorfler A, Schellinger PD, Schwab S, Bardutzky J // *Stroke.* 2010; 41:1684-1689.
14. Kollmar R, Henninger N, Bardutzky J, Schellinger PD, Schabitz WR, Schwab S // *Exp Neurol.* 2004; 190:204-12.
15. Schwab, S. et al. // *American Heart Association.* July 31, 1998; pg. 2461-2466.
16. Lazorthes P, Povlishock J.T., Enoch P.W. // *Internat. Anesthesiol. Clin.* 1996; Vol. 34, No 3. P. 23-30.
17. О.А. Шевелев, М.В. Тардов, И.Е. Каленова, И.А. Шарипова, В.И. Шмырев // *Кремлевская медицина.* июль-сентябрь, 2012, с. 34-36.