УДК 616.831-009.11

НЕЙРОПРОТЕКТИВНЫЕ СВОЙСТВА ГИПОТЕРМИИ

Шевелёв О.А.[1], Бутров А.В.[1], Билибин Д.П.[1], Ходорович Н.А.[1], Каленова И.Е.[2], Шаринова И.А.[2]

[1] ФГБОУ ВПО «Российский университет дружбы народов», 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6.
[2] Больница № 1 УДП, Москва, ул. Старовольнская, 10

26 больным в остром периоде ишемического инсульта проводили краниоцеребральную гипотермию (КЦГ). Поверхность головы охлаждали с помощью специальных шлемов аппарата терапевтической гипотермии АТГ-01. Температуру скальпа поддерживали на уровне +3±2 °С в течение 8–24 часов. Проводили оценку неврологического дефицита по Североамериканской шкале NIHSS. Оценивали параметры мозгового кровотока методом транскраниальной доплерографии, рассчитывали уровень внутричерепного давления, осуществляли постоянный мониторинг базальной температуры, в области отведения тепла и наружном слуховом проходе. У двух пациентов регистрировали температуру поверхности коры больших полушарий в 18 точках методом радиотермометрии. КЦГ способствовала увеличению пиковой систолической скорости кровотока на 69% и средней скорости кровотока на 59%. Снижение уровня ВЧД составило 31%. Наиболее выраженный эффект получен при давности развития ишемии до 48 часов. Неврологический дефицит исходно по шкале NIHSS составил 11,1±0,12, после КЦГ – 5,8±0,98 баллов (47,7%). На сроках более 48 часов и в группе пациентов, в которой КЦГ не применяли, динамика изменения неврологического дефицита была не достоверной. КЦГ приводила к снижению аурикулярной температуры и температуры коры мозга на 2,1 °С. Полученные результаты обсуждаются с позиций нейропротективных эффектов КЦГ.

Ключевые слова: краниоцеребральная гипотермия, нейропротекция, ишемический инсульт.

NEUROPROTECTIVE PROPERTIES OF HYPOTHERMIA

Shevelev O.A.[1], Butrov A.V.[1], Bilibin D.P.[1], Hodorovich N.A.[1], Kalenova I.E.[2], Sharinova I.A.[2]

[1]People's friendship university of Russia, Moscow, RF, 117198, Micluho-Maclaya st., 6
[2]Hospital No. 1 UDP, Moscow, Starovolinsraya st. 10

To 26 patients in the acute period of ischemic stroke craniocerebral hypothermia (CCH) was carried out. The surface of the head was cooled by the means of a special helmet from the therapeutic hypothermia ATG-01 machine. The temperature of the scalp was kept at +3±2 ºC for 8-24 hours. Neurological deficit was recorded according to the North American scale of NIHSS. Parameters of Cerebral blood flow was estimated by the method of Transcranial Doppler (TCD), intracranial pressure was calculated, continuous monitoring of basal temperature was measured, in the region of heat loss and external auditory canal. In two patients, the surface temperature of the cerebral cortex of both hemispheres was recorded at 18 points with a radio thermometry. Craniocerebral hypothermia (CCH) helped to increase the peak systolic velocity of the Cerebral blood flow by 69% and the average velocity of Cerebral blood flow by 59%. ICP was decreased by 31%. The most significant effect was registered in ischemic stroke of less than 48 hours. Neurological deficit initially on the scale of NIHSS was11,1±0,12, after CCH - 5,8±0,98 points (47,7%). In ischemic stroke of more than 48 hours and in group of patients not undergoing CCH, dynamics in the change of neurological deficits was not authentic. CCH led to a decrease in auricular temperature and cerebral cortex temperatures by 2,1 ºC. The recorded results are discussed from the point of view of the neuroprotective effects of CCH.

Kaywords: craniocerebral hypothermia, neuroprotetion, ischemic stroke.

В середине XX века благодаря работам Laborit H., Huguenard P. и их последователей сформировался метод оказания помощи крайне тяжелым пациентам, основу которого составляли нейровегетативные блокады и общее охлаждение организма. Получив название гибернотерапии (от гибернация – *Hibernation* (англ.) – бездействие, зимняя спячка, состояние физиологического торможения обмена веществ и регуляторных процессов), метод обеспечивал глубокое угнетение метаболизма и разрушение устойчивых патогенетических реакций при шоке и тяжелой травме [1].

Гибернотерапия позволила улучшить эффективность ургентной терапии и достичь значительного удлинения времени сохранения обратимых изменений нервной системы при тотальной ишемии и нейротравме. Позднее благодаря работам Неговского В.А., Бакулева А.Н., Мешалкина Е.Н., Букова В.А. и мн. других крупных ученых методики управляемого понижения температуры тела стали успешно применяться в реаниматологии, кардио- и нейрохирургии, при черепно-мозговой травме [2]. Было установлено, что потребление кислорода мозгом при температуре тела +28 °С понижается на 50% и на 80% – при +25 °С [5]. Однако понижение температуры тела ниже +32 °С обуславливает кардиоваскулярную депрессию, развитие блокад, фибрилляцию и асистолию. Проградиентно нарастают электролитные нарушения и расстройства кислотно-основного состояния, подавление функции почек и печени. Увеличивается число гнойно-септических осложнений. Период увлечения гибернотерапией в западной медицине завершился в 70-х годах прошлого столетия в связи с большим числом тяжелых осложнений и побочных эффектов общей гипотермии.

В СССР управляемую гипотермию вполне успешно применяли в кардиохирургии и при черепно-мозговой травме до конца 80-х годов XX века [2]. Позднее единственным центром гипотермии оставался НИИ патологии кровообращения им. Е.Н. Мешалкина.

Первое десятилетие XXI века справедливо можно назвать периодом ренессанса терапевтической гипотермии (ТГ), а причиной возвращения ТГ в клиническую практику является признание факта того, что до настоящего времени не созданы достаточно эффективные средства и методы нейропротекции.

Показано, что гипотермия мозга способствует торможению выброса глутамата, процессирования и взаимодействия сигнальных молекул, апоптоза, снижению оксидантного стресса, лежащих в основе эффектов эксайтотоксичности. Снижается внутричерепное давление (ВЧД), уменьшается объем повреждения аксонов, улучшается пиальная микроциркуляция [6–8]. Иначе говоря, понижение температуры мозга способно ограничить развитие всех основных патогенетических механизмов повреждения нейронов при ишемии, реперфузии и нейротравме.

В «Методических рекомендациях по проведению реанимационных мероприятий Европейского совета по реанимации» (пересмотр 2010 г.) подчеркнуто, что «…гипотермия обладает нейропротекторным действием и улучшает исходы после периода глобальной гипоксии-ишемии…». Метод общей ТГ определен в Рекомендательном протоколе по ведению больных с гипертензивными внутримозговыми гематомами (V Съезд нейрохирургов, 2009) как необходимый компонент лечения. Общая ТГ выделена в качестве важной составляющей сердечно-легочной реанимации в Рекомендациях Американской ассоциации кардиологов (American Heart Association – 2010).

Отечественные, Европейские и Американские Рекомендации подразумевают индукцию мягкой общей ТГ, то есть понижение базальной температуры тела пациентов в наименее опасных пределах и не ниже +32 °С.

Более 30 лет назад в СССР были разработаны и успешно применялись аппараты «Холод-2Ф» и «Флюидкраниотерм», позволяющие индуцировать локальную краниоцеребральную гипотермию (КЦГ) путем охлаждения поверхности волосистой части головы. Отечественный опыт применения КЦГ продемонстрировал высокую эффективность данной методики. Тем не менее большинство специалистов отдают предпочтения общей ТГ, и это связано с распространенным мнением о том, что понизить температуру в объеме головного мозга можно только при общей ТГ.

Известно, что при средней температуре около +37 °С головной мозг в норме термогетерогенен, а градиент температур между участками коры может достигать 1 °С [4]. В области травмы и асфиксии коры мозга температура нейронов повышается на 1,5 °С и выше, что усугубляет повреждение нейронов. Развитие отека и угнетение кровообращения в области поражения понижает эффективность теплоотведения с током крови. В этих условиях индукция гипотермии мозга охлажденной кровью может оказаться недостаточной. Прямые измерения температуры мозга и неинвазивная радиотермометрия при КЦГ показали снижение температуры коры при транскраниальном охлаждении. При индукции КЦГ ориентируются на температуру в наружном слуховом проходе, рассматривая её как достаточно точный коррелят температуры височных отделов коры.

Учитывая отсутствие осложнений, свойственных общей ТГ, нами было предпринято исследование КЦГ при церебральных катастрофах.

Материал и методы исследования. Исследования проведены на базе отделения острых нарушений мозгового кровообращения больницы № 1 УДП (Волынская б-ца). Для КЦГ использовали отечественный аппарат «АТГ-01» (рис. 1) при длительном поддержании температуры области скальпа на уровне +3±2 °С. Охлаждение головы осуществляли с помощью специальных шлемов. Мониторировали температуру в области теплоотведения, наружном слуховом проходе, регистрировали базальную температуру. Длительность процедуры КЦГ составила от 4 до 24 часов. КЦГ индуцировали 25 пациентам в острейшем периоде ишемического инсульта. Критерием включения являлся ишемический инсульт, подтвержденный методом нейровизуализации, сроком не более 72 часов.

Рис. 1. Аппарат терапевтической гипотермии в отделении острых нарушений мозгового кровообращения больницы № 1 УДП.

Средний возраст пациентов составил 70,6 лет. 11 пациентов с ишемическим инсультом в бассейне правой средней мозговой артерии, 9 пациентов – в бассейне левой средней мозговой артерии и 4 пациента с ишемическим инсультом в бассейне вертебро-базилярной артериальной системы.

Критерием исключения являлась брадикардия (ЧСС ниже 50 уд/мин). Проводили оценку неврологического дефицита по шкале NIHSS[1]. Все пациенты получали стандартную терапию. Оценивали параметры мозгового кровотока методом транскраниальной доплерографии (ТКД) на аппарате «Ангиодин-ПК». Рассчитывали уровень внутричерепного давления (ВЧД) по формуле (Klingelhofer J.).

Результаты. Все пациенты находились в сознании и удовлетворительно переносили процедуры КЦГ. Исходный уровень дефицита по NIHSS составил 11,3±0,26 балла.

КЦГ приводила к выраженному регрессу неврологического дефицита и снижению по NIHSS до 6,8±0,1 ($p<0,01$, 39,82%). Кроме того, анализировали результаты в зависимости от давности развития инсульта: до 48 часов (20 пациентов) и 48–72 часа (5 пациентов). В первой группе исходно NIHSS составил 11,1±0,12, уменьшившись после КЦГ до 5,8±0,98 балла

[1] Шкала инсульта Национального института здоровья, National Institutes of Health Stroke Scale, Brott T., Adams H.P., 1989.

(p<0,01, 47,7%), тогда как во второй группе динамика была недостоверной – от 11,7±1,4 в исходе до 10,3±2,75 после КЦГ (p>0,1, 12%, рис. 2).

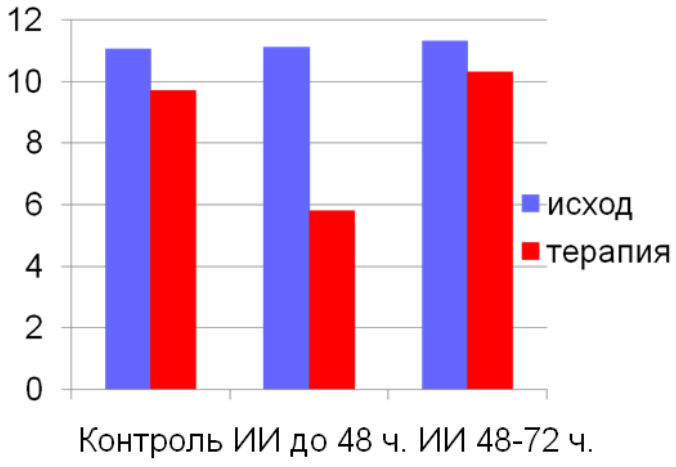

Рис. 2. Динамика изменений неврологического дефицита под влиянием КЦГ.

Методом ТКД были выявлены значительные изменения мозгового кровотока – увеличение пиковой систолической скорости на 69% (23,88±9,1 см/сек) и средней скорости кровотока на 59% (14,06±4,1 см/сек) в заинтересованном полушарии. Среднее снижение ВЧД составило 31%. Показатели системного артериального давления при КЦГ практически не изменялись.

В контрольную группу были включены 10 пациентов, не получавшие КЦГ, с областями локализации ишемического очага и объемом неврологического дефицита (11,4±0,41 балла по NIHSS) такими же, как и в основных группах. Изменения неврологического статуса и мозгового кровотока фиксировали при поступлении и через 24 часа. Статистически значимого изменения неврологического статуса и мозгового кровотока в контрольной группе отмечено не было. У пациентов с исходно нормальной базальной температурой температура в слуховом проходе спустя 4 часа от начала охлаждения понижалась до +35–33 °С, при 12-часовых процедурах – до +30 °С, удерживаясь на этом уровне. Процедуры более 12 часов обеспечивали развитие мягкой ОТГ (~ +36 °С) без мышечной дрожи. Средний градиент базальной температуры и температуры в слуховом проходе составлял 2,6 °С. У 12 пациентов развилась лихорадка с температурой тела +38–40 °С (аурикулярная выше на 0,5–1 °С). КЦГ позволяла купировать пиретические состояния и достичь обратного градиента температуры (аурикулярная температура ниже базальной на 2–3 °С).

Клинический пример. Пациент – мужчина, 55 лет. Диагноз: ишемический инсульт в бассейне правой средней мозговой артерии по кардиоэмболическому типу. Отёк головного мозга. Вторичный дислокационный синдром. Гипертоническая болезнь III ст., риск высокий.

ИБС. Постоянная форма мерцательной аритмии, тахисистолический вариант. ТЭЛА. Тромбоз задних большеберцовых вен левой голени. Двусторонняя нижнедолевая пневмония. ИВЛ. Состояние при поступлении (первые сутки от дебюта) тяжелое, уровень сознания: оглушение. Неврологический дефицит: установка взора вправо, сглаженная левая носогубная складка, грубая дизартрия, язык девиирует влево, левосторонняя гемиплегия, патологические стопные знаки слева, NIHSS 22. Исходная базальная температура +39,2 °С, исходная температура в слуховом проходе +39,7 °С.

На фоне проводимого лечения, а также процедуры КЦГ отмечалось нарастание уровня бодрствования, мышечной силы в правых конечностях, уменьшение степени выраженности дизартрии, по NIHSS – 11 баллов. По данным доплерографии: улучшение кровотока в заинтересованном полушарии. На момент поступления кровоток в правой СМА не визуализируется, к 3-му часу процедуры отмечается появление минимального кровотока, через 8 часов пиковая систолическая скорость кровотока – 40 см/сек. Базальная температура после проведения КЦГ +37,2 °С, аурикулярная +34,1 °С.

У двух пациентов проводили неинвазивную радиотермометрию коры головного мозга с помощью специального радиотермометра РТМ-01. В области ишемического поражения мозга температура достигала +39,6 °С, при этом базальная температура оставалась на уровне субфебрильных значений. Средняя температура коры больших полушарий (18 точек измерения) составила +38,3±0,03 °С. КЦГ через 4 часа обеспечила снижение температуры коры мозга до +36,2±0,01 °С (Δt – 2,1 °С).

Обсуждение. Полученный материал даёт основания заключить, что КЦГ позволяет достичь позитивных клинических результатов у больных с ишемическим инсультом. Развивающийся регресс неврологического дефицита, по-видимому, является следствием уменьшения отека мозга, снижения ВЧД, что влечет за собой улучшение кровотока в магистральных сосудах заинтересованного полушария, косвенно свидетельствуя об улучшении кровоснабжения области «полутени». Данные изменения температуры в слуховом проходе и коры больших полушарий позволяют продемонстрировать успешную индукцию гипотермии мозга. Безусловно, представленные данные требуют дальнейшего уточнения. В первую очередь это касается выяснения возможностей понижения температуры различных отделов головного мозга при использовании КЦГ разной интенсивности и длительности. Кроме того, необходимо оценить особенности влияния КЦГ на церебральный кровоток и метаболизм, без чего невозможно доказательно обсуждать механизмы снижения ВЧД, степень и характер влияния методики на основные механизмы повреждения нейронов при ишемии.

Методика КЦГ выгодно отличается от известных методик воспроизведения общей гипотермии, не требует седации и дополнительной коррекции терморегуляции, очень проста в

исполнении и не вызывает развития общей гипотермии ниже +35 °С. По указанным параметрам КЦГ вполне отвечает отечественным и зарубежным рекомендациям по использованию ТГ. КЦГ оказывается эффективной в коррекции пиретических состояний, которые существенно отягчают течение ишемического инсульта.

В наших исследованиях не отмечено каких-либо осложнений или побочных эффектов от применения КЦГ на протяжении всего периода госпитализации пациентов.

Список литературы

1. Лабори А., Гюгенар П. Гибернотерапия в медицинской практике. – М., 1956. – С. 281.
2. Неговский В.А. Оживление организма и искусственная гипотермия. – М. : Медгиз, 1960. – С. 302.
3. Тяжелая закрытая травма черепа и головного мозга / под ред. В.М. Угрюмова. – М. : Мед., 1974. – С. 318.
4. Шевелев И.А., Кузнецова Г.Д., Цыкалов Е.Н. Термоэнцефалоскопия. – М. : Наука, 1989. – 224 с.
5. Bigelow W.G. Lindsay W.K. Hypothermia. Its possible role in cardiac surgery // Ann. Surg. – 1950. – 132. – 5. – P. 849-866.
6. Kees H. Polderman e.a. Induction of hypothermia in patients with various types of neurologic injury with use of large volumes of ice-cold intravenous fluide // Crit. Care Med. – 2005. – V. 33. – N. 12. – P. 2744-2751.
7. Laxorthes, G., and Campan, L. Hypothermia in the Treatment of Craniocerebral Traumatist. – J. Neurosurg. – 1958. – 15:162.
8. Povlishock J.T., Enoch P.W. Clinical Monitoring // International Anestthesiology Clinics. – 1996. – V. 34. – N. 3. – P. 23-30.

Рецензенты

Радыш И.В., д.м.н., профессор кафедры нормальной физиологии РУДН, г. Москва.

Демуров Е.А., д.м.н., профессор кафедры общей патологии и патологической физиологии РУДН, г. Москва.