

## СТАТЬИ

УДК 616.831-089.583.29-092

**ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ  
ПРИМЕНЕНИЯ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ГИПОТЕРМИИ  
ПРИ ЦЕРЕБРАЛЬНЫХ ПАТОЛОГИЯХ****Менжулов В.М., Макеева А.В., Губин А.И.***ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко»,  
Воронеж, e-mail: vmenzhulov@mail.ru*

В данной статье проведена оценка подходов такого перспективного метода как терапевтическая гипотермия (ТГ) в нейрореанимационной практике, которая показала себя как эффективное средство нейропротекции при некоторых церебральных патологиях. Описанные методики можно разделить на локальную гипотермию и общую. Выявлены преимущества и недостатки каждой из методик. Применение методики общей гипотермии обеспечивает поддержание целевой температуры всего тела, данные методики более контролируемы, но требуют высокотехнологичного оснащения и соответствующей подготовки как среднего медицинского персонала, так и врачей анестезиологов-реаниматологов. Методы локальной краниоцеребральной гипотермии (КЦГ) позволяют воздействовать целенаправленно на орган-мишень, тем самым, в некоторой степени, избегая побочных эффектов и осложнений общей гипотермии. На практике доказано, что использование методов гипотермии и термостабилизации улучшают результаты лечения пациентов, как способ коррекции внутричерепной гипертензии различного генеза, в том числе и в случае, когда эффективность медикаментозного лечения не приводит к желаемому результату. Наряду с этим, рассмотрены множество патофизиологических механизмов и каскадов, воздействуя на которые ТГ может увеличить шансы на благоприятный исход патологического явления при многих видах церебральных патологий.

**Ключевые слова:** терапевтическая гипотермия, общая гипотермия, субарахноидальное кровоизлияние, нейропротекция, факторы вторичного повреждения головного мозга

**ETIOLOGY AND PATHOGENESIS OF THERAPEUTIC  
HYPOThERMIA IN CEREBRAL PATHOLOGIES****Menzhulov V.M., Makeeva A.V., Gubin A.I.***Voronezh State Medical University named after N. N. Burdenko, Voronezh,  
e-mail: vmenzhulov@mail.ru*

This article evaluates the approaches of such a promising method as therapeutic hypothermia (TG) in neuro-intensive practice, which has proven to be an effective means of neuroprotection in some cerebral pathologies. The described methods can be divided into local hypothermia and general. The advantages and disadvantages of each of the methods are revealed. The use of the general hypothermia technique ensures the maintenance of the target temperature of the whole body, these techniques are more controlled, but require high-tech equipment and appropriate training of both secondary medical personnel and anesthesiologists-resuscitators. Methods of local craniocerebral hypothermia (CCG) allow to act purposefully on the target organ, thereby, to some extent, avoiding side effects and complications of general hypothermia. In practice, it has been proven that the use of hypothermia and thermal stabilization methods improve the results of treatment of patients as a way to correct intracranial hypertension of various origins, including in the case when the effectiveness of drug treatment does not lead to the desired result. Along with this, many pathophysiological mechanisms and cascades are considered, affecting which TG can increase the chances of a favorable outcome of a pathological phenomenon in many types of cerebral pathologies.

**Keywords:** therapeutic hypothermia, general hypothermia, subarachnoid hemorrhage, neuroprotection, factors of secondary brain damage

По данным Росстата за 2021 год частота встречаемости травм головы составляет 984,1 на 100000 взрослого населения [1]. У детей черепно-мозговая травма (ЧМТ) встречается чаще, а показатель госпитализации с тяжелой формой ЧМТ составляет 6% и является ведущей причиной смерти в детском возрасте [2]. Что касается субарахноидальных кровоизлияний (САК), то 1/3 выживших

далее нуждаются в постоянном медицинском уходе. Заболеваемость для взрослого населения – от 10,8 до 14,1 на 100 тыс. населения и для лиц старше трудоспособного возраста – от 15,1 до 28,4 на 100 тыс. населения. Следовательно, число САК было максимальным у лиц пожилого и старческого возраста, хотя по сравнению со взрослым населением различия по этому показателю

были не столь существенными, как по другим формам острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК) [3]. Известно, что ишемический инсульт является ведущей причиной инвалидизации населения: 3,2 на 1000 населения [4].

В этой связи изучение и разработка новых методов лечения пациентов с тяжелыми церебральными патологиями является актуальным и востребованным направлением современной медицины.

#### *Историческая справка*

Способы искусственного понижения температуры тела для коррекции различных патологических состояний можно было встретить ещё во времена Гипократа (460-377 гг. до н.э.), который рекомендовал обкладывать раненых солдат льдом и снегом. В 1950-е годы гипотермия нашла первое медицинское применение для создания бескровного хирургического поля при операции по поводу внутримозговой аневризмы [5]. В настоящее время проводится большое количество рандомизированных исследований, посвященных этой проблеме.

Прежде всего, необходимо определить основные параметры, с которыми работают врачи в отделении нейрореанимации. Понятно, что проведение лечебных мероприятий относительно первичных повреждений головного мозга (ГМ), не представляется возможным, поэтому основные усилия должны быть направлены на коррекцию вторичных повреждений мозга: артериальная гипотензия, гиповолемия, гипокания, гипертермия, гипергликемия, гипонатриемия и т.д., а также различных состояний, возникающих при их комбинации.

Терапевтическая (индуцированная) гипотермия – искусственно создаваемое и контролируемое терапевтическими методами снижение температуры ядра в пределах 32-35°C [6]. В отделении нейрореанимации нормотермией считается колебание температуры тела пациента от 35,6 до 38,2°C. ТГ находится в интервале 32-35°C. Особое значение для правильной интерпретации температуры тела пациента имеет измерение температуры ядра, золотым стандартом для которого является температура в легочной артерии. На практике чаще используют измерение температуры в мочевом пузыре, так как коэффициент корреляции между температурой головного мозга и в мочевом пузыре наиболее близок и измерение в данном органе представляет потенциально меньшую опасность для больного [7].

Процесс введения пациента в состояние индуцированной гипотермии достаточно

сложен. Существует несколько способов охлаждения: наружный (в частности, крайнocereбральная гипотермия, но она доказала свою эффективность только в неонатологической практике [8]) и общий, заключающийся во внутривенном или катетерном введении охлажденного физиологического раствора [9].

Каждый из этих методов имеет свои преимущества и недостатки. Для осуществления наружного способа охлаждения могут быть использованы специальные матрасы. В данном случае, с большой вероятностью, врач-реаниматолог на самых ранних этапах столкнется с одним из самых неблагоприятных побочных эффектов ТГ: развитием мышечной дрожи. Действительно, развитие сократительного термогенеза, в первую очередь, увеличивает энергетическую потребность организма, и положительный эффект от ТГ нивелируется. В этом свете необходимо как можно раньше определить признаки этого состояния. Для этих целей можно пальпаторно изучить состояние жевательной мышцы и, если наблюдается увеличение её тонуса, следует принять соответствующие меры. Если мышечная дрожь выражена слабо, то сначала имеет смысл применить методы наружного согревания, путем обдува лица, рук, передней поверхности тела теплым воздухом. В случае сильного развития дрожи целесообразно применение некоторых препаратов. Начиная от анксиолитических средств (буспирон), опиоид-антагонистов (меперидин), альфа-2-симпатико-миметических препаратов (клонидин, дексметомидин), препаратов магнезии и т.д., заканчивая миорелаксантами. Однако, при осуществлении такой методики увеличивается риск развития воспалительных заболеваний. В большей степени это характерно для легких, в которых из-за сужения сосудов грудной клетки, увеличивается вероятность подобных явлений.

Долгое время не утихали споры о гораздо меньшей эффективности краниocereбральной гипотермии в сравнении с общим охлаждением. Действительно, время достижения целевой температуры значительно дольше (порядка 4-5 часов), что, прежде всего, связано с низкой теплопроводностью костей черепа и трудностями в определении температуры головного мозга. Однако с появлением СВЧ-термометров вопрос термометрии решился, а дополнительное охлаждение сосудов шеи способствует понижению температуры более глубоких структур мозга [10].

Общая гипотермия осуществляется путем введения, сбалансированного кристалло-

идного раствора температурой 4 °С в дозе 30-40 мл/кг в течение времени не более 30 минут [11]. Для осуществления такой манипуляции используются различные аппараты, например, система CoolGard, принцип работы которой сводится к следующему: понижение температуры тела достигается, когда венозная кровь охлаждается посредством теплообмена через тонкую мембрану баллонов, протекая вдоль катера с охлажденным до требуемого уровня солевым раствором, введенным в подключичную или бедренную вену. Данная методика находит свое применение в отделении нейрореанимации [9].

При согревании пациента возможно развитие так называемого rewarming-синдрома, который заключается в лихорадке, вазоплегии, внутричерепной гипертензии, отеке головного мозга, гиперкалиемии и ацидозе [11].

*Как ТГ влияет на патологически измененный мозг?*

Итак, прежде чем говорить о конкретных механизмах, вызванных ТГ, необходимо ввести одно очень важное понятие. Нейропротекция – это комплекс лечебных мероприятий, проводимый на фоне развивающегося повреждения мозга и направленный на предотвращение гибели нейронов.

*Механизм влияния низких температур на мозг*

В первую очередь, необходимо учитывать, что головной мозг является одним из самых энергоемких органов организма человека, если не самый энергопотребительный. В этой связи, гипоксия и ее следствие – ишемия, значительно влияют на нормальное функционирование нервной ткани. При недостатке кислорода, который может наступить по разным причинам, в нейронах происходит следующее: развивается оксидативный стресс, который обусловлен несоответствием метаболических потребностей нервной ткани и возможностями церебрального кровотока в их обеспечении. По этой причине в клетках наблюдается дефицит АТФ = гипозергоз, избыточное накопление лактата, перикисное окисление липидов (ПОЛ) из-за образования активных форм кислорода. Как известно, понижение температуры мозга на 1 °С приводит к уменьшению обмена веществ на 5%. В этой связи роль ТГ, как метода нейропротекции, становится совершенно понятна. Логичным следствием тяжелого нарушения кровоснабжения в участках ГМ является некроз, морфологические проявления которого сводятся к повреж-

дению ядер (последовательно: кариопикноз-кариорексиз-кариолизис), нарушению целостности мембраны и последующему попаданию органелл, протеолитических ферментов клетки в интерстициальное пространство. То есть, формируется отек мозга. ТГ за счет уменьшения метаболических потребностей головного мозга снижает потенциальную вероятность некроза и фактически уменьшает отек мозга [12].

Снижение синтеза АТФ и деполяризации клеточной мембраны приводят к патологическому выделению глутамата – главного возбуждающего нейромедиатора и последующей активации NMDA и AMPA глутаматных рецепторов. Данное явление получило название глутаматной эксайтотоксичности, которая вызывает усиленный внутриклеточный ток ионов  $Ca^{2+}$ , то есть нарушается кальциевый гомеостаз, и затем активируются системы каспаз и нейроспецифические NO-синтазы, что усугубляет окислительный стресс [13]. ТГ обладает свойством блокировать кальциевые каналы, что обрывает цепочку вышеизложенных процессов.

Вместе с тем, при большом количестве острых церебральных патологий, так или иначе изменяется проницаемость гематоэнцефалического барьера (ГЭБ). Изменения выражаются в его повышенной проницаемости, что приводит к увеличению отека и ухудшению течения процесса в перспективе. ТГ за счет множества точек приложения: а) уменьшение экспрессии аквапоринов-4 в перицитах и, следовательно, снижение транспорта воды в интерстициальное пространство; б) ингибирование активности матриксных металлопротеаз, которые нарушают плотный контакт перицитов, что приводит к прогрессированию отека и внутримозговым кровоизлияниям, и геморрагической трансформации очагов ишемии [14]. Тем самым достигается стабилизация ГЭБ.

При первичном повреждении нервной ткани под воздействием ишемии, развивается нейровоспаление, которое обусловлено как непосредственной активацией микроглии, так и усиленной миграцией иммунокомпетентных клеток в очаг повреждения (здесь также играет роль повышенная проницаемость ГЭБ). Они способны вырабатывать большое число различных цитокинов, что в конечном итоге приводит к формированию порочного круга и усилению вторичного повреждения мозга. Доказано, что ТГ подавляет активность нейтрофилов, а также значительно снижает уровень выработки как про-, так и противовоспалительных цитокинов [15].

*Варианты применения ТГ при конкретных церебральных патологиях*

Субарахноидальное кровоизлияние

Ведущими патологическими процессами при развитии САК являются: во-первых, непосредственное нарушение целостности сосудистой стенки, из-за чего кровь распространяется по ликвороносным путям. Следствием данного процесса является увеличение ВЧД, что приводит к внутричерепной гипертензии. Кроме того, излившаяся кровь начинает свертываться, образуя сгустки, и тем самым еще больше повышая уровень ВЧД. Наконец, лизис свертков приводит к развитию асептического воспаления и менингеального синдрома [16].

Кроме того, при САК имеет место целый ряд факторов вторичного повреждения ГМ: оксидативный стресс, дестабилизация ГЭБ. При САК практически неизбежным состоянием является развитие лихорадки, эффекты которой следующие: повышение ВЧД, нарушение ауторегуляции, нестабильность гемодинамики, нарушение функционирования митохондрий, кальциевых каналов цитоплазматической мембраны, продукции цитокинов, белков теплового шока, выброс возбуждающих аминокислот [17]. Из всего арсенала средств коррекции ВЧД, будь то инфузия гипертонических растворов, гипервентиляции легких, применение барбитуратов, маннитола, ТГ занимает “золотую середину”, уступая лишь гипертоническим солевым растворам и хирургическим методам: декомпрессионной трепанации и наружному вентрикулярному дренированию [18]. Не менее интересным является понижение пиковой систолической скорости кровотока у пациентов с САК при использовании ТГ, особенно в связи с возможным развитием отсроченного ишемического инсульта [19].

Необходимо отметить, что в настоящее время ТГ находит свое применение именно в свете борьбы с САК. Согласно действующим протоколам, проведение ТГ рекомендовано во время хирургического лечения при САК [20]. Использование данной методики в палате интенсивной терапии рассматривается в опциональной форме и должно быть установлено местными протоколами.

**Выводы**

Исходя из анализа опубликованных статей, содержащих экспериментальный и статистический материал за период с 2012 по 2022 годы, можно сделать следующие выводы:

- терапевтическая гипотермия, в основе которой лежит понижение температуры

головного мозга, позволяет ограничить развитие основных патогенетических механизмов повреждения нейронов головного мозга и достичь значительно меньшего их повреждения, способствует довольно быстрому восстановлению структур центральной нервной системы;

- внедрению методов ТГ в лечебных учреждениях препятствуют высокая смертность пациентов от момента получения ЧМТ до госпитализации и крайне тяжелое состояние госпитализированных, которым в первую очередь проводят реанимационные манипуляции и аппаратную диагностику;
- широкое использование ТГ осложняют отсутствие утвержденных протоколов и методик проведения соответствующих манипуляций;
- методики, которые используются при проведении ТГ в конкретном лечебном учреждении, зависят от наличия аппаратуры, инструментария, внедренной методологии (местного протокола) и квалификации врачей анестезиологов-реаниматологов и среднего персонала отделения реанимации и интенсивной терапии;
- для решения проблемы необходимо объединить усилия специалистов, имеющих опыт и оборудование для проведения ТГ, с подробным освещением результатов исследований в специальной литературе, что необходимо для распространения и внедрения опыта в других лечебных учреждениях.

**Список литературы**

1. Здравоохранение в России.2021: Стат. сб. / Росстат. М., 2021. 171 с.
2. Валиуллина С.А., Промыслова Е.А., Тютюкина А.И. и др. Оценка качества жизни детей, получивших лёгкую черепно-мозговую травму // Детская и подростковая реабилитация. 2014. №1 (22). С. 12-18.
3. Мачинский П.А., Плотникова Н.А., Ульянов В.Е., Рыбаков А.Г., Макеев Д.А. Сравнительная характеристика показателей заболеваемости ишемическим и геморрагическим инсультом в России // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. 2019. № 2 (50). С. 112–132.
4. Медико-демографические показатели Российской Федерации в 2013 году: стат. справочник. М., 2014. 186 с.
5. Polderman Kees H. Application of therapeutic hypothermia in the ICU. Intensive Care Med. 2004. Vol. 30. P. 556-575.
6. Бунятян А.А. Гипотермия искусственная // Большая российская энциклопедия. 2016.
7. Попугаев К.А., Ошоров А.В., Троицкий А.П., Савостьянов М.Ю., Лубнин А.Ю. Рекомендации по управлению температурой тела в нейрореанимации. Нарушения терморегуляции // Вестник интенсивной терапии. 2015. № 2. С. 21.
8. Попугаев К.А., Савин И.А., Горячев А.С., Ошоров А.В., Курдюмова Н.В., Сычев А.А., Полупан А.А., Соколова Е.Ю., Цейтлин А.М., Лубнин А.Ю. Первый опыт использования системы CoolGard у реанимационных больных после нейрохирургических вмешательств: серия из 10 наблюдений // Анестезиология и реаниматология. 2011. № 2. С. 42-49.

9. Бутров А.В., Торосян Б.Д., Чебоксаров Д.В., Махмутова Г.Р. Терапевтическая гипотермия при поражениях головного мозга различного генеза // Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова. 2019. № 2. С. 75–81.
10. Попугаев К.А., Солодов А.А., Сурияхин В.С., Тюрин И.Н., Петриков С.С. Управление температурой в интенсивной терапии: актуальные вопросы // Анестезиология и реаниматология. 2019. № 3. С. 43-55. DOI: 10.17116/anaesthesiology201903143.
11. Кромптон Э.М., Любомирова И., Котларчук И. и др. Метаанализ терапевтической гипотермии при черепно-мозговой травме у взрослых и педиатрических пациентов // Crit Care Med. 2017. № 45(4). С. 575-583.
12. Ошоров А.В., Попугаев К.А., Савин И.А., Лубнин А.Ю., Гаврилов А.Г., Лихтерман Л.Б., Кравчук А.Д., Потапов А.А. Использование внутрисосудистой гипотермии для коррекции внутричерепной гипертензии у пострадавших с тяжелой черепно-мозговой травмой // «Вопросы нейрохирургии» имени Н.Н. Бурденко. 2014. № 78(5). С. 41-48.
13. Kaptsov V.A., Deynego Vitaly. The law of the synergy and hygiene lighting (literature review). Hygiene and sanitation. 2020. № 99. P. 780-784. DOI: 10.47470/0016-9900-2020-99-8-780-784.
14. Кравчук А.Д., Добровольский Г.Ф. Субарахноидальные кровоизлияния Клиническое руководство по черепно-мозговой травме / Под редакцией А.Н. Коновалова, Л.Б. Лихтермана, А.А. Потапова. М.: ИД «Энциклопедия интернешнл», 2001. Т. 2. С. 369-375. 676 с.
15. Meybohm P., Gruenewald M., Zacharowski K.D. et al. Mild hypothermia alone or in combination with anesthetic post-conditioning reduces expression of inflammatory cytokines in the cerebral cortex of pigs after cardiopulmonary resuscitation. Crit Care Med. 2010. № 14. P. R21.
16. Association between rewarming duration and neurological outcome in out-of-hospital cardiac arrest patients receiving therapeutic hypothermia. Resuscitation. 2020. Vol. 146. P. 170-177.
17. Попугаев К.А., Хуторенко А.А. Механизмы воздействия индуцированной гипотермии на патофизиологические каскады церебрального повреждения и репарации при гипоксии и ишемии // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2015. Т. 9. № 1. С. 51-59.
18. Meybohm P., Gruenewald M., Zacharowski K.D. et al. Mild hypothermia alone or in combination with anesthetic post-conditioning reduces expression of inflammatory cytokines in the cerebral cortex of pigs after cardiopulmonary resuscitation. Crit Care. 2010. № 14. P. 21.
19. Schrekinger M., Marion D.W. Neurocrit care. 2009. № 11. P. 427-436.
20. Ошоров А.В., Полупан А.А., Сычев А.А., Баранич А.И., Курдюмова Н.В., Абрамов Т.А., Савин И.А., Потапов А.А. Влияние церебральной гипертермии на внутричерепное давление и ауторегуляцию мозгового кровотока у пациентов с острой церебральной патологией // «Вопросы нейрохирургии» имени Н.Н. Бурденко. 2021. № 85(1). P. 68–77. DOI: 10.17116/neiro20218501168.