

in clinical practice. Stroke 2010;41:1338—42.
 16. Wei J.W., Wang Ji-G., Huang Y. et al. Secondary prevention of ischemic stroke in urban China. Stroke 2010;41:967—74.
 17. Glader E.-L., Sjolander M., Eriksson M. et al. Persistent use of secondary prevention drugs declines rapidly during the first 2 years after stroke. Stroke 2010;41:397—401.
 18. PATS Collaborating Group. Post-Stroke Antihypertensive Treatment Study: a preliminary result. Chin Med J 1995;108:710—7.
 19. PROGRESS Collaborative Group. Randomized trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. Lancet 2001;358:1033—41.
 20. Schrader J.S., Luders S., Kulschewski A.

et al. Morbidity and mortality after stroke, eprosartan compared with nitrendipine for secondary prevention principal results of a prospective randomized controlled study (MOSES). Stroke 2005;36:1218—26.
 21. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации ВНОК и ВНОА. Рац фармаког в кардиол 2011(Прил.);4:3—80.
 22. Guyatt G.H., Akl E.A., Crowther M. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012;141(2 Suppl.):7S—47S.
 23. The European Stroke Organization (ESO) Executive Committee and the ESO Writing Committee: Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attacks

2008. Cerebrovasc Dis 2008;25:457—507.
 24. Afilalo J., Duque G., Steele R. et al. Statins for secondary prevention in elderly patients: a hierarchical bayesian meta-analysis. J Am Coll Cardiol 2008;51:37—45.
 25. Amarenko P., Bogouslavsky J., Callahan A. 3rd et al. For the SPARCL investigators. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. N Engl J Med 2006;355:549—559.
 26. Руководство по нарушениям ритма сердца. Под ред. Е.И. Чазова, С.П. Голицына. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008; 416 с.
 27. Кардиоваскулярная профилактика. Национальные рекомендации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2011;6 (Прил. 2);3—64.

И.Е. Каленова¹, И.А. Шарина¹, О.А. Шевелев², А.В. Бутров²

¹Больница №1 УДП, ²Российский университет дружбы народов, Москва

Опыт применения терапевтической гипотермии в лечении ишемического инсульта

Терапевтическая гипотермия (ТГ) — важный компонент комплексной терапии неотложных состояний. Описаны эффекты ТГ, направленной на защиту ЦНС у пациентов, находящихся в крайне тяжелом состоянии.

Пациенты и методы. Краниocereбральная гипотермия (КЦГ) проведена 25 пациентам (18 мужчин и 7 женщин в возрасте 53—82 лет) в остром периоде (первые 72 ч) ишемического инсульта, подтвержденного данными компьютерной или магнитно-резонансной томографии головного мозга. Для КЦГ использовали отечественный аппарат АТГ-01, позволяющий длительно поддерживать температуру области скальпа на уровне $+3\pm 2^\circ\text{C}$. У 18 пациентов проведен 1 сеанс КЦГ и у 7 — 3 сеанса, длительность процедуры — от 4 до 24 ч.

Результаты исследования. Отмечены регресс неврологического дефицита, по-видимому, вследствие уменьшения отека мозга, снижения внутричерепного давления, улучшение кровотока в магистральных сосудах пораженного полушария, что косвенно свидетельствует об улучшении кровоснабжения области «полутени» и уменьшении объема повреждения. В целом снижение температуры мозга способно ограничить развитие всех основных патогенетических механизмов повреждения нейронов при ишемии головного мозга.

Указано, что для доказательства эффективности КЦГ при ишемическом инсульте требуются дальнейшие исследования.

Ключевые слова: терапевтическая гипотермия, краниocereбральная гипотермия, ишемический инсульт.

Контакты: Олег Алексеевич Шевелев shevelev_o@mail.ru

Experience with therapeutic hypothermia in the treatment of ischemic stroke

I.E. Kalenova¹, I.A. Sharinova¹, O.A. Shevelev², A.V. Butrov²

¹Hospital One, Department for Presidential Affairs of the Russian Federation, ²Peoples' Friendship University of Russia, Moscow

Therapeutic hypothermia (TH) is an important component of therapy for acute conditions. The effects of TH aimed at protecting the central nervous system in critically ill patients.

Patients and methods. Craniocerebral hypothermia (CCH) was carried out in 25 patients (18 men and 7 women aged 53—82 years) in the acute period (first 72 hours) of ischemic stroke verified by brain computed tomography or magnetic resonance imaging. An ATG-01 Russian apparatus was used for CCH, which can long maintain scalp temperature at $+3\pm 2^\circ\text{C}$.

Results. There was regression of neurological deficit apparently due to reduced brain edema, lowered intracranial pressure, as well as blood flow improvement in the great vessels of the affected hemisphere, which was indirectly suggestive of better blood supply to the penumbral area and decreased lesion volume. By and large, lower brain temperature is able to restrict the development of all basic pathogenetic mechanisms of neuronal damage in cerebral ischemia. It is stated that further investigations are required to prove the efficiency of CCH.

Key words: therapeutic hypothermia, craniocerebral hypothermia, ischemic stroke.

Contact: Oleg Alekseyevich Shevelev shevelev_o@mail.ru

В середине XX в. сформировались методы гибернотерапии*, или терапевтической гипотермии (ТГ), направленные на защиту ЦНС у пациентов, находящихся в крайне тяжелом состоянии. Основой для разработки этих методов послужили классические работы Н. Laborit, Р. Huguenard, В.А. Неговского, Е.Н. Мешалкина, В.И. Угрюмова и их последователей [1–3].

В качестве ведущего механизма положительного эффекта ТГ при ишемии головного мозга рассматривали развивающийся по мере снижения температуры угнетение метаболизма, уменьшение потребления нейронами кислорода (на 5–7% при снижении температуры на 1 °С) и отека мозга [4].

Период увлечения гибернотерапией в западной медицине завершился в 70-х годах прошлого столетия в связи с большим числом тяжелых осложнений. Снижение температуры тела ниже +32 °С приводило к нарастающему уменьшению сердечного выброса, падению АД, нарушениям ритма вплоть до асистолии. Также прогрессирующе нарастали электролитные нарушения и расстройства кислотно-основного состояния, угнеталась функция почек и печени, повышался риск гнойно-септических осложнений [2, 5, 6].

В СССР ТГ широко применяли в кардиохирургии и при черепно-мозговой травме до конца 80-х годов XX в. [7]. Позднее фактически единственным центром, в котором использовали ТГ, оставался НИИ патологии кровообращения им. Е.Н. Мешалкина. Там была продемонстрирована возможность относительно безопасного тотального прекращения кровообращения до 60 мин [8].

Первое десятилетие XXI в. справедливо можно назвать периодом ренессанса ТГ, и это связано с признанием того, что пока не созданы эффективные средства фармакологической нейропротекции.

В настоящее время ТГ выделена в качестве важного компонента комплексной терапии неотложных состояний в Рекомендательном протоколе по ведению больных с гипертензивными внутримозговыми гематомами (V съезд нейрохирургов, 2009) и при сердечно-легочной реанимации (American Heart Association, 2010). В методических рекомендациях Европейского совета по реанимации (Reanimation, 2010) указано, что гипотермия оказывает нейропротекторное действие и улучшает исходы после периода глобальной церебральной ишемии-гипоксии.

Официальные рекомендации подразумевают индукцию мягкой общей ТГ не ниже +32 °С путем отведения тепла от покровов тела большой площади, охлаждения крови при помощи внутривенных теплообменных катетеров и «ледяных» инфузий [11].

Более 30 лет назад в СССР были разработаны и успешно применялись аппараты «Холод-2Ф» и «Флюидкраниотерм», позволяющие индуцировать локальную краниocereбральную гипотермию (КЦГ) путем охлаждения поверхности волосистой части головы. Отечественный опыт применения КЦГ продемонстрировал ее эффективность при черепно-мозговой травме [1, 3], а также при асфиксии и родовой травме новорожденных [10]. Тем не менее большинство специалистов отдают предпочтение общей ТГ, полагая, что снизить температуру в объеме головного мозга можно, только снизив температуру крови.

В то же время известно, что температура в головном мозге гетерогенна [11]. В области травмы и асфиксии мозга температура нейронов повышается на 1,5 °С и более [12]. Кровоток должен обеспечить отведение избытка теплоты от «перегретых» участков мозга. Однако развитие отека и угнетение кровообращения в области поражения может уменьшить эффективность теплоотведения. В этих условиях и при допустимом уровне снижения температуры тела не ниже +32 °С гипотермия мозга может оказаться недостаточной. Отметим, что при транскраниальном отведении тепла было показано снижение температуры коры головного мозга методом радиотермометрии и при измерении температуры в наружном слуховом проходе [13].

В 2011 г. был разработан отечественный аппарат терапевтической гипотермии АТГ-01, позволяющий индуцировать КЦГ путем охлаждения краниальной части головы с помощью специальных шлемов (ПУ Росздравнадзора № ФСР 2011/11788 от 29.08.2011). К особенностям аппарата следует отнести возможность регулирования интенсивности теплоотведения в широких пределах, что не предусмотрено в импортных аналогах.

Пациенты и методы. КЦГ провели 25 пациентам (18 мужчин и 7 женщин в возрасте от 53 до 82 лет, средний возраст — 70,6 года) в остром периоде (первые 72 ч) ишемического инсульта, подтвержденного данными компьютерной (КТ) или магнитно-резонансной (МРТ) томографии головного мозга. Ишемический инсульт развился у 11 пациентов в бассейне правой средней мозговой артерии (СМА), у 9 — в бассейне левой СМА, у 4 — в вертебробазилярной системе.

Критерием исключения являлась брадикардия (частота сердечных сокращений <50 уд/мин). Проводили оценку неврологического дефицита по шкале тяжести инсульта Национального института здоровья США (NIHSS). В исследование были включены пациенты со средней тяжестью неврологических нарушений (6–18 баллов по NIHSS), исходный уровень неврологического дефицита составил $11,3 \pm 0,26$ балла. Все пациенты получали стандартную терапию, седативные средства не использовались. Оценивали параметры кровотока в СМА методом транскраниальной доплерографии (ТКД). Рассчитывали уровень внутричерепного давления (ВЧД) по формуле J. Klingelhofer.

Для КЦГ использовали отечественный аппарат АТГ-01 (рис. 1), позволяющий длительно поддерживать температуру области скальпа на уровне $+3 \pm 2$ °С. На голову пациента одевали шлем-криоаппликатор, а поверх него — термоизолирующий шлем, позволяющий плотно фиксировать криоаппликатор к поверхности головы и избегать внешних теплопритоков. В функциональном отверстии криоаппликатора размещали термодатчик. С помощью второго термодатчика регистрировали температуру в наружном слуховом проходе. Управление режимами теплоотведения осуществлялось автоматически по данным термомониторинга. Мониторировали температуру в области теплоотведения, наружном слуховом проходе, регистрировали базальную температуру.

Проведено от 1 (18 пациентам) до 3 (7 пациентам) сеансов КЦГ длительностью от 4 до 24 ч. У 20 больных КЦГ выполнена в первые 48 ч после развития инсульта, у 5 — через 48–72 ч.

* Гибернация (англ. Hibernation) — бездействие, зимняя спячка, состояние физиологического торможения обмена веществ и регуляторных процессов, достигаемое применением нейровегетативных блокад и общего охлаждения организма.



Рис. 1. Аппарат ТГ в отделении острых нарушений мозгового кровообращения

Результаты исследования. На фоне лечения (один или несколько сеансов КЦГ) неврологический дефицит снизился в среднем на $6,8 \pm 0,1$ балла ($p < 0,01$). В дальнейшем ни у одного пациента не отмечалось нарастания неврологических нарушений. У 20 пациентов, у которых КЦГ проводили в первые 48 ч после возникновения инсульта, неврологический дефицит уменьшился с $11,1 \pm 0,12$ до $5,8 \pm 0,98$ балла ($p < 0,01$). У 5 пациентов, у которых КЦГ выполнена через 48–72 ч после развития инсульта, неврологический дефицит снизился с $11,7 \pm 1,4$ до $10,3 \pm 2,75$ балла ($p > 0,1$; рис. 2).

У пациентов, которым КЦГ проведена в первые 48 ч после начала заболевания, по данным ТКД после КЦГ установлено увеличение пиковой систолической скорости кровотока в СМА на 69% ($23,88 \pm 9,1$ см/с) и средней скорости кровотока в СМА на 59% ($14,06 \pm 4,1$ см/с) в заинтересованном полушарии. ВЧД снизилось в среднем на 31%, статистически значимыми различия были только у 5 пациентов с исходно высоким ВЧД (> 50 мм рт. ст.). Показатели системного АД при КЦГ практически не изменялись.

У пациентов с исходно нормальной базальной температурой температура в слуховом проходе через 4 ч после начала охлаждения снижалась до $+35$ – 33 °С. Более длительные процедуры приводили к снижению аурикулярной температуры до $+30$ °С, которая удерживалась на этом уровне при 12–24-часовых процедурах непрерывного охлаждения головы. Средний градиент базальной температуры и температуры в слуховом проходе составлял $2,6$ °С.

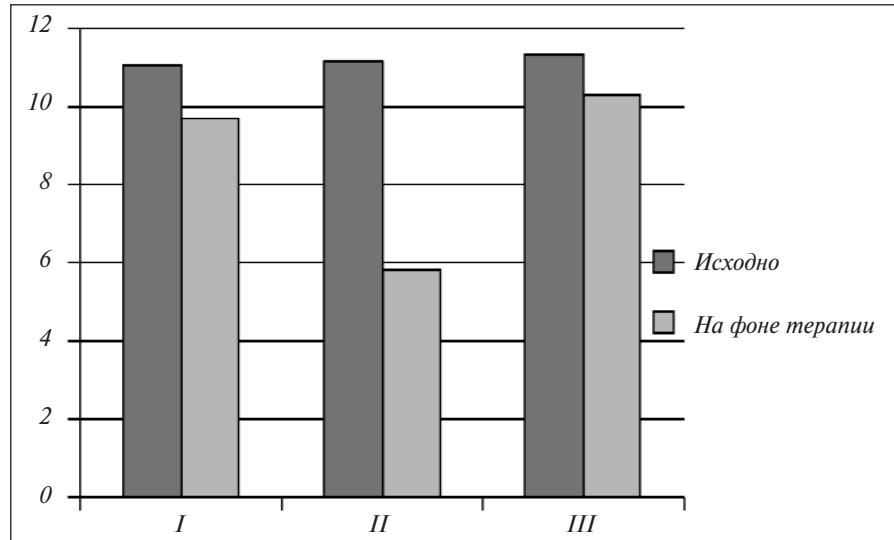


Рис. 2. Динамика неврологического дефицита под влиянием локальной КЦГ. I — контроль; II — до 48 ч и III — от 48 до 72 ч с момента развития инсульта

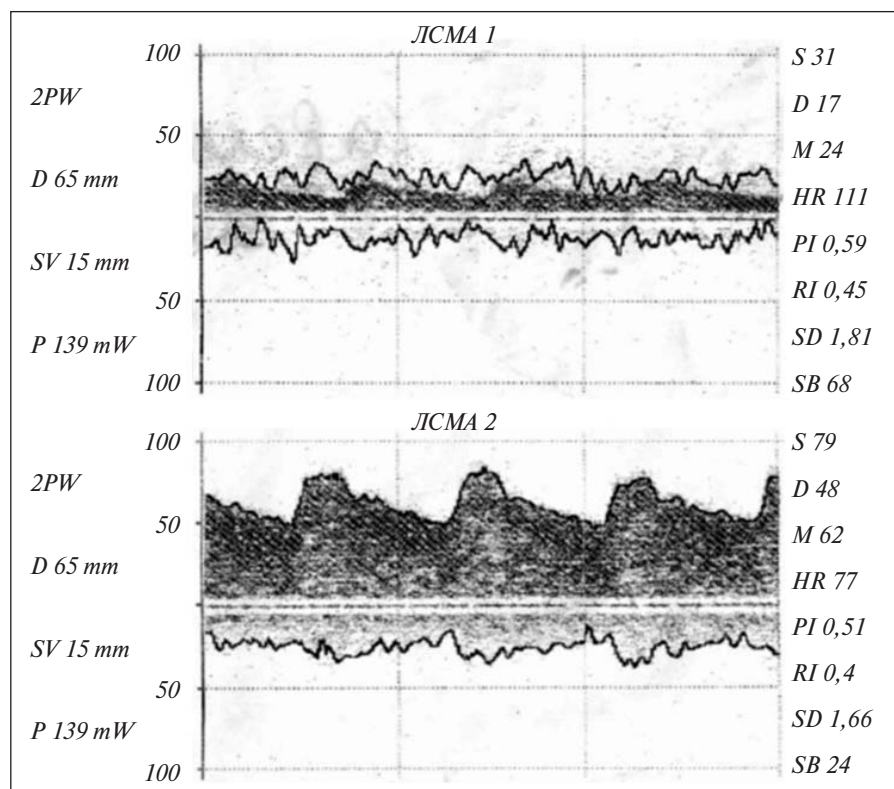


Рис. 3. ТКД кровотока в левой СМА до (верхняя кривая) и после (нижняя кривая) локальной КЦГ

У 12 пациентов течение острейшего периода ишемического инсульта сопровождалось повышением базальной температуры до $+38$ – 40 °С, при этом аурикулярная температура всегда была на $0,5$ – 1 °С выше. Выполнение КЦГ в течение 4–6 ч позволило достичь обратного градиента температуры (аурикулярная температура ниже базальной на 2 – 3 °С).

В качестве примера эффективного использования КЦГ приводим следующее клиническое наблюдение.

Больной, 55 лет, диагноз: ишемический инсульт в бассейне правой СМА по кардиоэмболическому типу. Гипертоническая болезнь III стадии. ИБС. Постоянная форма мерцательной аритмии. Тромбоз задних большеберцовых вен левой голени. Двусторонняя нижнедолевая пневмония. Состояние при поступлении тяжелое, сознание нарушено (оглушение). Неврологический дефицит: установка взора вправо, центральный парез мышц лица слева, грубая дизартрия, центральный парез языка влево, левосторонняя центральная гемиплегия. Тяжесть инсульта — 22 балла по NIHSS. Исходная базальная температура +39,2 °С, исходная температура в слуховом проходе +39,7 °С.

На фоне лечения, включая КЦГ, в течение суток отмечались нарастание уровня бодрствования и мышечной силы в правых конечностях, уменьшение степени выраженности дизартрии, уменьшение выраженности неврологического дефицита до 11 баллов. По данным ТКД перед КЦГ кровоток в правой СМА не визуализировался, через 3 ч (на фоне КЦГ) отмечалось появление минимального кровотока, через 8 ч пиковая систолическая скорость кровотока в СМА достигла 40 см/с (рис. 3). Базальная температура после проведения КЦГ +37,2 °С, аурикулярная — +34,1 °С.

Обсуждение. Полученные результаты демонстрируют положительный опыт применения КЦГ в остром периоде ишемического инсульта. Регресс неврологического дефицита, по-видимому, является следствием уменьшения отека мозга, снижения ВЧД, что влечет за собой улучшение кровотока в магистральных сосудах на стороне поражения, косвенно свидетельствуя об улучшении кровоснабжения области «полутени» и уменьшении объема повреждения. Результаты можно аргументировать известными данными, полученными в экспериментальных исследованиях при воспроизведении общей гипотермии на моделях ишемии и травмы головного мозга. Гипотермия мозга по мере нарастания способствует торможению выброса глутамата, угнетению образования и взаимодействия сигнальных молекул, апоптоза и оксидативного стресса, лежащих в основе эффектов эксайтотоксичности. Снижение температуры может уменьшать

ВЧД и объем повреждения аксонов, улучшать аксональный транспорт и микроциркуляцию, повышать устойчивость к вторичным повреждениям при черепно-мозговой травме, уменьшать объем потери мозговой ткани и гибели нейронов при повреждении мозга, ускорять восстановление АТФ при реперфузии [6, 14–19]. Снижение температуры головного мозга способно ограничить развитие основных патогенетических механизмов повреждения нейронов при ишемии.

Существенно, что использованная нами методика КЦГ выгодно отличается от известных методик воспроизведения общей гипотермии. Методика КЦГ не требует седативных средств и дополнительной коррекции терморегуляции, проста в исполнении и не вызывает развития общей гипотермии ниже +35 °С. Указанные параметры КЦГ отвечают отечественным и зарубежным рекомендациям по использованию ТГ. В методических рекомендациях по проведению реанимационных мероприятий Европейского совета по реанимации (2010) отмечено, что клинически значимого влияния общей ТГ на результат терапии не было продемонстрировано [20], хотя указания на перспективность применения именно КЦГ при ишемии мозга имеются [21].

В нашем исследовании не отмечено осложнений или побочных эффектов при применении КЦГ на протяжении всего периода госпитализации пациентов. Определенным ограничением исследования служит то, что установленное снижение температуры в слуховом проходе не позволяет доказать развитие гипотермии головного мозга, оценить ее равномерность и глубину. 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.

Безусловно, представленные данные требуют дальнейшего изучения и проведения контролируемого рандомизированного исследования для доказательства эффективности КЦГ при ишемическом инсульте.

ЛИТЕРАТУРА

1. Буков В.А. Холод и организм. Вопросы общего глубокого охлаждения животных и человека. Л., 1964;216.
2. Неговский В.А. Оживление организма и искусственная гипотермия. М.: Медгиз, 1960;302.
3. Тяжелая закрытая травма черепа и головного мозга. Под ред. В.М. Угрюмова. М.: Медицина, 1974;318.
4. Bigelow W.G., Lindsay W.K. Hypothermia. Its possible role in cardiac surgery. Ann Surg 1950;132(5):849–66.
5. Лабори А., Погенар П. Гипернотермия в медицинской практике. М., 1956; 281.
6. Lyden P.D., Krieger D., Yenari M. et al. Therapeutic hypothermia for acute stroke. Int J Stroke 2006;1(1):9–19.
7. Литасова Е.Е., Власов Ю.А., Окунева Г.Н. и др. Клиническая физиология искусственной гипотермии. Под ред. Е.Н. Мешалкина. Новосибирск: Наука, 1997;564
8. Литасов Е.Е., Ломиворотов В.М., Постнов В.Г. Бесперфузионная углубленная гипотермическая защита. Под ред. Е.Н. Мешалкина. Новосибирск: Наука, 1988;206 с.
9. Ломиворотов В.М., Чернявский А.М., Князькова Т.А. и др. Ретроградная перфузия головного мозга как компонент противоишемической защиты мозга при реконструктивных операциях на дуге аорты. Патол кровооб кардиохир 2010;1:44–9.
10. Копшев С.Н. Краниocereбральная гипотермия в акушерстве. М.: Медицина, 1985;184.
11. Шевелев И.А., Кузнецова Г.Д., Цыкалов Е.Н. Термоэнцефалоскопия. М.: Наука, 1989;224.
12. Шульман Х.М., Ягудин Р.И. Электротермический способ локализации очагов размножения головного мозга. Докл. 4-го Всесоюзного съезда нейрохир. М., 1988;103–5.
13. Колесов С.Н., Лихтерман Л.Б. Функциональное нейротеплодиовидение (диагностика, прогноз, контроль лечения) при неврологической и нейрохирургической патологии. Тепловидение в медицине. Сб. тр. всес. конф. Ч. 1. Л.: ГОИ, 1990;91–5.
14. Kees H., Polderman K. Induction of hypothermia in patients with various types of neurologic injury with use of large volumes of ice-cold intravenous fluid. Crit Care Med 2005;33(12):2744–51.
15. Mirto N., Prandini E. Mild hypothermia reduces polymorphonuclear leukocytes infiltration in induced brain inflammation. Arquivos Neuropsiquiatr 2005;63(3b):18–24.
16. Laxorthes G., Campan L. Hypothermia in the Treatment of Craniocerebral Traumatism. J Neurosurg 1958;15:162.
17. Thomas M. Hemmen Cooling therapy in stroke. J Neurotrauma 2009;26(3):387–91.
18. Povlishock J.T., Enoch P.W. Clinical Monitoring. Int Anesthesiol Clin 1996;34(3):23–30.
19. The Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. NEJM 2002;364(8):549–556.
20. Correa M., Silva M., Veloso M. Cooling therapy for acute stroke (Cochrane Review). In: The Cochrane Library. Issue 4, 2002. Oxford: Update Software.
21. Виленский Б.С. Неотложные состояния в неврологии. М., 2006; 231.