

ГИПЕРТЕРМИЯ И АНТИПИРЕТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ИНФАРКТЕ МОЗГА

(ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Д. В. Садчиков, С. Н. Котов

HYPERTHERMIA AND ANTIPYRETIC THERAPY FOR CEREBRAL INFARCTION

(A REVIEW OF LITERATURE)

D. V. Sadchikov, S. N. Kotov

Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского

Обзор посвящён новым данным о влиянии гипертермии на течение и прогноз инфаркта мозга. С современных позиций рассмотрены этиология, патогенез, интенсивная терапия гипертермии при ишемическом инсульте. Предоставлены новые сведения о гипотермии и возможностях её использования при ишемическом инсульте.

Ключевые слова: гипертермия, антипиретическая терапия, гипотермия, инфаркт мозга, ишемический инсульт.

The review deals with new evidence for the impact of hyperthermia on the course and prognosis of cerebral infarction. The etiology, pathogenesis, and intensive therapy of hyperthermia in ischemic stroke are considered in the current context. There is new information on hyperthermia and feasibilities of its use in ischemic stroke.

Key words: hyperthermia, antipyretic therapy, hypothermia, cerebral infarction, ischemic stroke.

Инсульт остаётся одной из ведущих причин заболеваемости и смертности во всём мире. Летальность в острой стадии всех видов инсульта составляет примерно 35%, а инвалидизация вследствие инсульта имеет не только социальное, но и экономическое значение [33]. В России инсульт является не менее важной медико-социальной проблемой. Показатели смертности в Российской Федерации повышаются, в то время как в экономически развитых странах эти цифры прогрессивно снижаются. Инвалидизация вследствие инсульта занимает первое место среди всех причин первичной инвалидности. При этом треть пациентов, перенесших инсульт, составляют лица трудоспособного возраста. Отдельно следует отметить факт «омоложения» инсульта: доля пациентов молодого возраста (до 45 лет) составляет 10–15% от всех больных с сосудистой патологией нервной системы [1].

В связи со значимостью проблемы, перспективным направлением остаётся выявление факторов, влияющих на функциональный исход инсульта и смертность. К сожалению, единственный препарат в мире, который доказал клиническую эффективность в улучшении исходов после ишемического инсульта, это тканевый активатор плазминогена. Однако по различным причинам только 5% больных получают тромболитическую терапию [15].

Попытки же найти нейропротективные препараты, которые смогли бы уменьшить ишемические повреждения головного мозга, остались безрезультатными [33].

Отсутствие эффекта от ранее предложенных концепций лечения инсульта заставляет учёных искать новые подходы к проведению интенсивной терапии, в том числе пересматривать старые традиционные методы лечения с позиций доказательной медицины и обращаться к ранее забытым методам. Одна из таких концепций – антипиретическая терапия и гипотермия.

Попытка улучшить результаты лечения через управление термобалансом организма обусловлено многими причинами, в том числе высокой частотой встречаемости гипертермии у больных с инсультом и влиянием на прогноз заболевания. По разным источникам, лихорадка встречается в 40–70% случаев в отделениях интенсивной терапии у больных с мозговым повреждением различной этиологии [18, 43]. При ишемическом инсульте гипертермию регистрируют в 18–61% случаев [29, 33].

Терминология. При значительном количестве работ, посвящённых гипертермии при инсульте, нет единого термина и абсолютного значения температуры для обозначения гипертермии, а циф-

ровые обозначения для гипертермии варьируют в широких пределах. Отсутствует статистическая значимость различных факторов, вызывающих гипертермию, что необходимо для дальнейшей целенаправленной интенсивной терапии гипертермического синдрома.

Известен ряд терминов для обозначения повышения температуры тела: гипертермия, лихорадка, гипертермический синдром, пирексия. Однако наиболее употребительными являются такие понятия, как гипертермия и лихорадка. Термин гипертермия состоит из двух греческих корней (*hyper* – гипер + *therme* – теплота; синоним – перегревание организма) и расшифровывается как состояние организма, характеризующееся повышенной температурой тела [20]. Более благозвучный и не менее часто используемый термин «лихорадка» – русскоязычный, и, согласно толковому словарю живого великорусского языка В. И. Даля (1880–1882), состоит из двух корней: лихо (беда, несчастье) + радеть (стараться, заботиться) [21]. С медицинской точки зрения лихорадка (*febris*) обозначает защитно-приспособительную реакцию организма, возникающую в ответ на действие патогенных раздражителей и выражающуюся в перестройке терморегуляции на поддержание более высокого, чем в норме, уровня теплосодержания и температуры тела. Оба понятия, гипертермия и лихорадка, обозначают один и тот же процесс, с той лишь разницей, что лихорадка отражает повышение температуры тела в высокоспециализированном смысле слова.

Для изучения гипертермии большинство авторов применяют неинвазивный метод измерения температуры, при этом используя ректальный, аксиллярный, пищеводаый, аурикулярный способы измерения температуры. В последнее время появились работы, опирающиеся на инвазивный (интракраниальный) метод контроля температуры [37].

Независимо от причины мозгового поражения большинство авторов за гипертермию принимают значения температуры тела свыше $37,5^{\circ}\text{C}$. Популярными среди исследователей ишемического инсульта являются и другие значения температуры, принятые за гипертермию: $37,0$; $37,2$; $37,4$; $37,8^{\circ}\text{C}$ [29, 33]. При субарахноидальном кровоизлиянии лихорадкой считают показатели температуры свыше $38,3^{\circ}\text{C}$ [43]. Авторы, использующие ректальный способ измерения температуры, за гипертермию принимают значение температуры $38,5^{\circ}\text{C}$; использующие аурикулярный термометр – $38,3^{\circ}\text{C}$. И, наконец, при контроле внутричерепной температуры за критерий гипертермии учёные принимают значения свыше $38,7^{\circ}\text{C}$ [37]. Широкий диапазон частоты гипертермии при инсульте (18–61%) как раз и объясняется различием в значениях температуры, принятых за лихорадку, в известных в настоящее время работах [33].

Помимо абсолютных цифр гипертермии, не менее значимыми являются относительные колебания значений температуры при инсульте. При ишемическом инсульте температура тела повышается приблизительно на $0,2^{\circ}\text{C}$ в течение первых 24–36 ч. С прогрессированием инсульта от умеренного до тяжёлого повышение температуры тела составляет $0,35^{\circ}\text{C}$. При этом повышение температуры отмечают преимущественно у больных с тяжёлым инсультом [44]. Кроме лихорадки, при тяжёлом инсульте происходит изменение нормального циркадного ритма температуры, что, возможно, связано с нарушением сознания или отсутствием физической активности [40].

Широкий научный интерес к гипертермии привёл к появлению таких терминов, как устойчивая гипертермия и гипертермическая нагрузка. Устойчивая гипертермия – это повышение температуры свыше $38,3^{\circ}\text{C}$ продолжительностью более 2 ч несмотря на использование жаропонижающих препаратов. Гипертермическая нагрузка – это разница между максимальной суточной температурой и $37,8^{\circ}\text{C}$, умноженной на число дней лихорадки [29].

Таким образом, известная нам литература перестит разнообразием методов и способов измерения температуры, а также многообразием числовых значений, принятых за гипертермию. Такая ситуация приводит к разночтению сравниваемого материала и снижает практическую значимость экспериментальных и клинических работ.

Одним из выходов в сложившейся ситуации зарубежные авторы видят в использовании таких терминов, как устойчивая гипертермия и гипертермическая нагрузка. На наш взгляд, возможное решение данного вопроса лежит в интеграции совокупности понятий, связанных с гипертермией, в гипертермический синдром и рассмотрении данного синдрома в составе синдрома множественной органной дисфункции [2]. Такая позиция облегчит понимание проблемы, оптимизирует тактику ведения больного и интенсивную терапию.

Гипертермия и прогноз. В экспериментальных моделях ишемии головного мозга даже умеренная гипертермия приводит к увеличению мозгового повреждения и объёма инфаркта мозга. Проведено множество клинических исследований, посвящённых различным аспектам взаимосвязи гипертермии и исходов при ишемическом, геморрагическом и травматическом повреждениях головного мозга. Несмотря на различный дизайн исследований, постановку разнообразных задач, проверку множества гипотез, оценку разных критериев исходов, большинство авторов признают отрицательную роль выраженной гипертермии при любом мозговом повреждении [16, 18, 33, 37].

Из всей массы работ, посвящённых гипертермии при инсульте, известно два метаанализа, ре-

зультаты которых свидетельствуют об ухудшении всех изучаемых клинических, функциональных и экономических исходов при лихорадке/повышении температуры тела [16, 18].

Многочисленные исследования подтверждают влияние гипертермии не только на неблагоприятный прогноз, но и тяжесть инсульта. В абсолютных цифрах температура тела свыше 37,5°C считается предиктором ухудшения неврологического статуса как при ишемическом, так и геморрагическом инсульте, причём чем выше гипертермия, тем прогрессивно увеличиваются риск летального исхода и тяжесть функциональных осложнений. Смертность, связанная с гипертермией у больных с ишемическим инсультом, может достигать 15,8–56,7% случаев в зависимости от выраженности гипертермии и продолжительности регистрации данного осложнения [18, 33].

Повышение температуры тела на 1°C прогрессивно увеличивает риск неблагоприятного исхода. Особенно неблагоприятно высокая температура сказывается на пациентах, получивших тромболизис, хотя механизм этого явления остаётся неясным [13]. И, наоборот, снижение температуры тела на 1°C почти в 2 раза повышает вероятность положительного исхода. Гипотермия ($\leq 36,5^\circ\text{C}$) также коррелирует со снижением летальности при ишемическом инсульте [16, 18].

Отдельно следует отметить, что изменение нормального циркадного ритма температуры при инсульте также влияет на неблагоприятный прогноз [40].

Прогностическое значение имеют не только значения гипертермии, но и сроки её появления. Но здесь мнения авторов расходятся: одни критерием прогностически неблагоприятного исхода считают появление гипертермии в течение 8–24 ч от возникновения обширного инсульта; другие – что температура тела только первых 24 ч влияет на прогноз; третьи, напротив, полагают, что чем позже в течение первой недели возникает гипертермия ($> 37,2^\circ\text{C}$), тем хуже прогноз [33]. Здесь и содержится фундамент для дальнейших клинико-экспериментальных исследований. Что является причиной «поздней» гипертермии и каковы механизмы ее возникновения? Это может быть не только присоединение инфекции и воспалительного синдрома, но и замедление процессов репарации в очаге некроза из-за задержки гипертермии.

Помимо абсолютных значений гипертермии и сроков её возникновения, важен объём поражения мозга, так как ряд авторов установили отрицательную роль гипертермии преимущественно при обширном инсульте [33].

Гипертермия имеет и экономическое значение: установлена взаимосвязь гипертермии и увеличения сроков пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии и стационаре [18, 33].

Изучение отдалённых последствий ишемического инсульта, в том числе связанных с гипертермией, доказало отрицательную роль лихорадки в долгосрочном прогнозе. В одном из последних исследований, посвящённых эпидемиологии гипертермии при ишемическом инсульте, установлено шестикратное увеличение летальности и госпитализации в хоспис в группе длительно лихорадящих больных [29].

Этиология гипертермии. Гипертермия при остром инсульте детерминирована тремя причинами: инфекцией, некрозом клеток и нарушением процессов терморегуляции вследствие поражения переднего отдела гипоталамуса. Причём инфекция составляет львиную долю причин гипертермии. По данным N. Stocchetti et al., инфекция является причиной лихорадки у 40–70% больных с ишемическим инсультом [35].

В тех случаях, когда установить инфекционную причину лихорадки невозможно, предполагают возникновение «центральной» или «нейрогенной» гипертермии. Основными причинами развития неинфекционной гипертермии при ишемическом инсульте считают тяжесть инсульта, большой объём поражения и воспалительный процесс. Взаимосвязь этих процессов подтверждается корреляцией воспаления с объёмом поражения головного мозга и тяжестью инсульта [33]. В этой взаимосвязи и заключается вся сложность проблемы. Проблематично выделить ведущую роль той или иной причины формирования церебральной недостаточности или дисфункции, так как данные составляющие совместно влияют на патогенез мозгового повреждения. И интенсивная терапия одной патологической составляющей не может быть отделена от интенсивной терапии сопряжённой причины.

Тот факт, что противовоспалительные средства оказывают положительный эффект при ишемии, подтверждает сопряжённость процессов воспаления и ишемии при мозговом повреждении. В эксперименте доказана эффективность различных противовоспалительных средств, таких как антитела против молекул адгезии нейтрофилов, ингибиторы провоспалительных, а также противовоспалительных цитокинов. И, наоборот, церебральная ишемия вызывает воспалительную реакцию, характеризующуюся высвобождением цитокинов, хемокинов, эндотелиальных молекул адгезии лейкоцитов и протеолитических ферментов, которые могут усугубить повреждение мозга. При этом повышение уровня провоспалительных цитокинов связано с большим объёмом поражения и худшим исходом при инфаркте мозга [36].

Немаловажное значение имеет инфекция при ишемическом инсульте. Инфекционный процесс является как причиной инфаркта мозга, так и его следствием. Через круг различных механизмов ин-

фекция в трети случаев является пусковым фактором развития инсульта. А осложняющая инсульт инфекция вследствие снижения иммунитета, дисфагии, массивности поражения мозга ухудшает результаты лечения инсульта. В данном случае воспалительная реакция, сопровождающая инфекционный процесс при инсульте, является дополнительным механизмом мозгового повреждения [12].

Механизмы повреждающего действия гипертермии. Механизмы повреждающего действия гипертермии и роль гипертермии в прогрессировании ишемического повреждения изучены в экспериментах на крысах [5].

В настоящее время повреждающее действие гипертермии на головной мозг объясняется несколькими механизмами: 1) ростом уровня возбуждающих аминокислот (таких как глутамат, глицин), свободных радикалов, молочной кислоты и пирувата; 2) повышением выраженности ишемической деполаризации; 3) нарушением целостности гематоэнцефалического барьера; 4) нарушением работы ферментов; 5) снижением стабильности клеточных мембран [16, 38]. Не менее важный повреждающий механизм – повышение внутричерепного давления (ВЧД) вследствие переполнения мозговых сосудов кровью (гиперемия мозга). Эти процессы приводят к развитию отека мозга, снижению церебрального перфузионного давления и расширению зоны ишемического повреждения [3, 37].

Интересны исследования [37], в результате которых установили, что до тех пор, пока доставка кислорода и субстратов остаётся адекватной, гипертермия сама по себе не вызывает нейробиохимических изменений в мозге при черепно-мозговой травме. При этом в большинстве случаев сохраняется перфузионно-метаболическое соответствие. Однако эти же авторы осторожно высказывают мнение о несостоятельности данного компенсационного механизма при ишемии головного мозга. Соответственно, при ишемии мозга повышение температуры является более критичным фактором вторичного мозгового повреждения.

Антипиретическая терапия. Прежде чем разбирать вопрос антипиретической терапии, данную обширную тему логически следует разделить на две взаимосвязанных составляющих: купирование гипертермии и проведение гипотермии. Купирование гипертермии является одним из значимых нейропротекторов при мозговом повреждении. Проведение гипотермии не менее важная задача, однако трудности её проведения и риск развития осложнений заставляют рассматривать данный метод лечения отдельно. Кроме того, следует ответить на вопрос: что важнее – профилактика гипертермии или её своевременное лечение?

Касательно первой части проблемы антипиретической терапии в метаанализе, проведённом

C. Hajat et al., указано, что источник любого повышения температуры тела должен быть купирован, так как гипертермия у больных с острым инфарктом мозга связана с неблагоприятным исходом [18]. Температуру тела следует поддерживать в строго безопасном нормотермическом диапазоне (с 36,7 до 37,0°C) в первые несколько дней после острого инсульта или травмы головы, а агрессивные меры не только лечения, но и профилактики гипертермии могут улучшить клинические результаты [33, 44, 45]. Кажется, ответ дан сполна, но каким же образом достичь поставленной цели? На наш взгляд, данная проблема далека от решения.

С жаропонижающей целью исследовали различные способы введения антипиретиков: пероральный, ректальный и внутривенный [39]. Из-за неоднозначности клинического ответа на использование антипиретиков мнения авторов о целесообразности и эффективности жаропонижающей терапии разделились.

Одни авторы указывают на недостаточную эффективность жаропонижающих препаратов: градиент снижения температуры 0,2–0,4°C. Другие утверждают, что антипиретики не влияют на лихорадку при инсульте или эффективны только в сочетании с физическими методами охлаждения. Третьи получили улучшение функционального исхода только при высоких дозах парацетамола (6 г/сут в течение первых 3 дней) при снижении температуры тела всего на 0,3°C [8, 39]. В последнее же время преобладает мнение, согласно которому, несмотря на кажущееся отсутствие эффекта от антипиретиков, эффект от данных препаратов более выражен при высокой температуре [33].

Многие авторы изучали эффективность антипиретической терапии в сочетании с физическими методами охлаждения. И здесь мнения исследователей разделились. G. Sulter считает такую терапию недостаточно результативной [37]. H. B. Van der Worp признаёт эффективность данной терапии [39].

Гипотермия. Вопрос необходимости купирования лихорадки у больных с инсультом большинство исследователей считают решённым, однако этого нельзя сказать о гипотермии. Гипотермия не включена в стандарты лечения больных с инсультом. Кроме того, отсутствуют указания на использование гипотермии в качестве метода лечения лихорадки, так как это прописано для методов медикаментозного купирования гипертермии.

Так же как и реперфузионная стратегия, гипотермия – наиболее перспективная терапия для лечения больных с острым инсультом. Однако клинические работы по применению гипотермии до сих пор не дают достаточной информации о потенциальной эффективности и пользе её применения в практике [33].

В отличие от больных с инсультом, гипотермию широко используют у больных с остановкой

сердца. Такие организации, как Американская ассоциация кардиологов (2002) и Международный координационный комитет по реанимации (2002), уже одобрили использование терапевтической гипотермии при остановке сердца [27]. По всему миру растёт доля больниц, включивших гипотермию в стандарты лечения и интенсивной терапии у больных с остановкой сердца [32].

Гипотермию начали использовать в 50-х годах XX в. и продолжают успешно применять у пострадавших с тяжёлой черепно-мозговой травмой, при операциях на открытом сердце и после остановки сердца.

Механизм нейропротекции связан со снижением клеточного и тканевого метаболизма. На каждый градус снижения температуры тела клеточный метаболизм замедляется на 5–7%. Экспериментальные данные показали, что, в отличие от множества других нейропротективных концепций, гипотермия влияет на широкий спектр механизмов клеточной смерти, в том числе на дефицит энергии, нарушение гематоэнцефалического барьера, образование свободных радикалов, выброс глутамата, эксайтотоксичность и воспаление. Гипотермия также снижает риск постишемического кровотечения [46].

Вновь возникший интерес к гипотермии неудивителен, поскольку ряд концепций по лечению мозгового повреждения не оправдали себя. Некоторые исследователи даже утверждают, что гипотермия – лучший из известных «нейропротективных препаратов» [1, 32].

Для обоснования использования гипотермии новые исследования организованы в рамках доказательной медицины. Результаты двух таких работ включены Международным координационным комитетом по реанимации в расширенный протокол жизнеобеспечения (2003) [27]. Эти проспективные рандомизированные исследования доказали эффективность умеренной гипотермии (32–34°C в течение 12–24 ч) у больных, переживших внебольничную остановку сердечной деятельности вследствие фибрилляции желудочков.

Но прежде чем говорить о клиническом использовании гипотермии при инсульте, необходимо оценить роль тех или иных методов лечения в эксперименте. Зачастую опыт показывает, что научная жизнь экспериментаторов и клиницистов протекает без должной взаимосвязи между собой. Так обстоят дела и с гипотермией.

В результате экспериментальных исследований продемонстрировали нейропротективный эффект гипотермии при ишемии мозга. Метаанализ, проведённый Н. С. Emsley и S. J. Hopkins, свидетельствует о фантастическом эффекте гипотермии – уменьшении размера инфаркта мозга на 44% у крыс при температуре 34°C и ниже [41]. Хотя даже умеренное охлаждение имеет значи-

тельный потенциал в качестве нейропротекторной терапии.

Оптимистично настроенные учёные считают, что гипотермия изучена на достаточно широком спектре экспериментальных условий для использования данной концепции в клинических условиях. Однако сложность экстраполяции экспериментальных исследований на людей связана с тем, что гипотермия в подавляющем большинстве случаев изучена лишь на крысах-самцах молодого возраста без сопутствующей патологии [41].

Клиническое значение гипотермии. Несмотря на обнадеживающие результаты экспериментов, ряд авторов считают, что нет рандомизированных исследований для обоснования рутинного использования физической или фармакологической гипотермии (< 35°C) при остром инсульте и исследования в данной области следует продолжить. А в современных обзорах по лечению инсульта не имеется чётких рекомендаций по проведению фармакологической гипотермии [7, 18, 44].

Мнения исследователей о значении гипотермии в клинике разделились. Одни авторы считают, что гипотермия не приводит к улучшению клинических результатов при остром инсульте, так как не получено снижения летальности и улучшения исхода у оперированных больных с гемикранэктомией и гипотермией (25°C) в сравнении с больными с гемикранэктомией без гипотермии [11].

Другие авторы демонстрируют улучшение суррогатных результатов, таких как более низкие концентрации глицерина и лактата в микродиализате, меньшие значения повышения ВЧД и менее выраженный отёк головного мозга при гипотермии.

И, наконец, в противовес работам о неэффективности или отрицательной роли гипотермии, некоторые авторы считают, что методы охлаждения эффективны. Неудовлетворительные результаты же объясняются рядом необходимых условий: временем начала охлаждения, продолжительностью и глубиной гипотермии. В метаанализе, проведённом К. Н. Polderman и I. Herold, снижение смертности и наиболее благоприятные неврологические исходы наблюдали при продолжительности гипотермии не менее 48 ч [28].

Разделились мнения исследователей и по вопросу безопасности гипотермии. Одна группа исследователей считает, что достоверно не установлена безопасность гипотермии при остром инсульте. Другие авторы придерживаются мнения, что при отсутствии чётких положительных клинических результатов доказаны возможность использования и относительная безвредность гипотермии [7, 18].

Дискутабельным остаётся вопрос оптимального уровня гипотермии. Большинство протоколов по проведению гипотермии рекомендуют придерживаться температуры охлаждения 32–33°C.

Некоторые учёные считают, что оптимальным уровнем гипотермии является 34°C . В противовес общепринятому мнению, отдельные авторы не стремятся снижать температуру ядра тела ниже $36,0\text{--}37,0^{\circ}\text{C}$ [23].

Методы гипотермии. Описаны различные методы гипотермии, такие как методы внешнего, эндоваскулярного, экстракорпорального и селективного охлаждения. Однако ни один из них не сочетает простоты использования с высокой эффективностью [27].

Внешние (поверхностные, наружные) методы охлаждения включают использование вентиляторов, охлаждающих одеял, водяных матрасов, обтирание алкоголем, использование мокрых полотенец, а также пакетов со льдом в шейной, паховой, подмышечной областях. Внешние методы охлаждения просты в использовании, но медленно снижают базовую температуру тела [30].

К эндоваскулярным методам относят внутривенную гипотермию с использованием центрального венозного катетера и введение ледяного физиологического раствора [17]. Наиболее популярным методом эндоваскулярного охлаждения является быстрое введение ледяного физиологического раствора (4°C) в дозе $20\text{--}30$ мл/кг массы тела в течение 30 мин без побочных эффектов у больных с острым инсультом [24].

Экстракорпоральные методы гипотермии имеют место при использовании искусственного кровообращения. Методика очень эффективна и управляема, но малодоступна для рутинного применения ввиду необходимости использования высокоспециализированного оборудования, сложности и дороговизны [27, 28].

К селективным методам относится использование охлаждающих шлемов и шапок, шейных полостей для охлаждения бифуркации сонной артерии.

Те и другие методы охлаждения имеют свои преимущества и недостатки. Поверхностные методы гипотермии неинвазивны и дешевы, в связи с чем их более широко используют в практике, они не требуют катетеризации крупных вен, могут сочетаться с тромболизисом. Но данные методы сопровождаются повышением тонуса симпатической нервной системы и вазоконстрикцией сосудов кожи, более выраженным дискомфортом больного и ознобом, трудоёмки и трудноконтролируемы, имеют низкие скорости охлаждения. Исключение составляют автоматизированные системы поверхностного охлаждения, которые имеют относительно высокие скорости охлаждения, а температуру можно контролировать на всех этапах [30].

Эндоваскулярные методы гипотермии более комфортны для пациента, имеют высокие скорости охлаждения и точный контроль температуры. К недостаткам относят: инвазивный характер процедуры, что приводит к потере времени; высокий

риск проведения тромболизиса; необходимость опыта проведения эндоваскулярных технологий и экономические затраты на приобретение и обслуживание оборудования. Всё это исключает широкое использование данных методов [27, 30].

Селективные методы позволяют избежать системных осложнений, не требуют седации пациентов. Данные методы были опробованы у больных с черепно-мозговой травмой [31] и после остановки сердца [42]. Недостатки селективных методов: трудность использования у бодрствующих пациентов, необходимость дополнительного охлаждения артерий шеи для охлаждения глубоких отделов мозга, сложность оценки и контроля всех этапов охлаждения в связи с инвазивным мониторингом в виде постановки интракраниальных датчиков [22].

С помощью физических методов охлаждения может быть достигнута глубокая гипотермия, но большинство протоколов по проведению гипотермии рекомендует придерживаться температуры охлаждения $32\text{--}33^{\circ}\text{C}$. Однако на таком уровне охлаждения система терморегуляции противодействует индукции и поддержанию гипотермии. Кроме того, у лихорадящих пациентов гипоталамус может поддерживать более высокий уровень терморегуляции, что также приводит к противодействию при использовании физических методов охлаждения [30].

Механизмы защиты организма от переохлаждения включают: дрожь, сужение периферических сосудов, активацию симпатической нервной системы в виде тахикардии и артериальной гипертензии. Дрожь, в свою очередь, приводит не только к повышению температуры тела, но и увеличивает общее потребление кислорода. Итог противодействия организма охлаждению – дискомфорт пациента и стрессорная вегетативная реакция, что крайне опасно у больных в критическом состоянии [27].

В связи с вышеизложенным необходимыми условиями поддержания охлаждения на уровне $32\text{--}33^{\circ}\text{C}$ являются: госпитализация больных в палату интенсивной терапии и реанимации, интубация трахеи, использование седативных препаратов и миорелаксантов [30]. А у бодрствующих пациентов, без интубации трахеи и ИВЛ, гипотермия ограничена температурным окном $35,5\text{--}36,4^{\circ}\text{C}$.

Преодоление проблемы температурного окна привело к появлению сочетанного метода охлаждения, включающего эндоваскулярную и «фармакологическую» гипотермию. Процедура хорошо переносится, с минимальным дискомфортом для больного, без озноба и синдрома рикошета после гипотермии. Такая методика позволяет проводить гипотермию у бодрствующих пациентов с острым инсультом без использования ИВЛ и миорелаксантов. Фармакологическая гипотермия включает

использование бупирона (анксиолитик небензодиазепиновой структуры) и меперидина (наркотический анальгетик) [17, 24]. Низкие дозы бупирона и меперидина действуют синергически, что не вызывает глубокой седации или депрессии дыхательной системы. Помимо меперидина и бупирона, для нивелирования отрицательных эффектов физических методов охлаждения используют магний, клонидин и декситомидин [26]. Отдельно следует отметить, что нефармакологические методы подавления дрожи признаны неэффективными [10]. С другой стороны, метод проведения гипотермии без ИВЛ противоречит концепции «профилактики вторичных мозговых повреждений», которая включает обязательное проведение респираторной поддержки и синхронизацию больного с аппаратом ИВЛ [3].

Осложнения гипотермии. Несмотря на положительный нейропротекторный эффект гипотермии, её широкое использование ограничено возникающими осложнениями как в процессе охлаждения, так и в процессе согревания больного.

Выгоды от гипотермии потенциально могут нивелироваться увеличением риска развития осложнений. Наиболее частыми осложнениями гипотермии являются тромбоцитопения (до 70%), брадикардия (до 62%), пневмония (до 48%), гипотензия, требующая введения инотропных препаратов, резкое повышение общего периферического сопротивления, повышение ВЧД. Реже встречаются рвота, повышение венозного давления. При снижении температуры ядра тела ниже 32°C возрастает частота таких осложнений, как аритмии, инфекции и коагулопатия [27, 28].

Самым грозным осложнением считается смерть вследствие тяжёлой коагулопатии, сердечной недостаточности, неконтролируемой внутричерепной гипертензии. Ещё больше пациентов (30%) умирают во время или после согревания из-за повышения ВЧД и транстенториальной дислокации. Возможно «мозаичное» согревание – неравномерное согревание различных участков тела, что приводит к неконтролируемым показателям кислотно-основного состояния крови. С целью профилактики рядовых и фатальных осложнений после проведения гипотермии рекомендуется медленное согревание больных [30].

Временное окно гипотермии и её продолжительность. В настоящее время мало клинических исследований, в которых рассматривают вопрос о временном окне начала охлаждения, продолжительности терапевтической гипотермии, скорости охлаждения и согревания. Проведены работы по началу гипотермии через 90 мин, 4 ч и 60 ч после инсульта [4]. Международный координационный комитет по реанимации (2003) рекомендует начинать охлаждение как можно раньше после внегоспитальной остановки сердца – от 4 до 6 ч. Такие

сроки позволяют гипотермии быть успешной [27].

В поддержку ранних сроков начала гипотермии является тот факт, что частота реперфузии в первые сутки после ишемического инсульта крайне низка. Даже после внутривенного тромболизиса полная реканализация среднемозговой артерии через 2 ч после начала лечения возникает у трети больных. В моделях на животных также доказана перспективность максимально раннего охлаждения даже без достижения реперфузии [41].

В настоящее время известны работы по проведению короткой гипотермии продолжительностью 6 ч и длительной – до 3 недель. Однако большинство исследователей поддерживают гипотермию в течение 1–3 дней. В результате метаанализа, проведённого K. H. Polderman и I. Herold, подтверждено, что при продолжительности гипотермии не менее 48 ч получены наиболее благоприятные неврологические исходы и снижение летальности [28].

Гипертермия и инфекция. Преобладание инфекции в структуре причин гипертермии, неэффективность симптоматического лечения гипертермии, трудности выявления этиологического начала лихорадки создали предпосылки для профилактического применения антибиотиков. Высокая вероятность развития инфекции у больных с инсультом обусловлена длительной иммобилизацией пациентов, дисфагией, использованием инвазивных и неинвазивных катетеров. U. Dirnagl et al. даже выдвинули гипотезу «мозг-индуцированной иммунодепрессии», которая способствует развитию инфекционного начала после инсульта [9].

Впервые профилактическое использование антибиотиков с целью снижения инфекционных осложнений применено J. P. Nolan [25], а выдвинутая C. J. Smith et al. концепция профилактической антибиотикотерапии продемонстрировала не только положительное влияние на снижение уровня заболеваемости инфекцией, но и уменьшение частоты, пика подъёма и длительности лихорадки, а также улучшение функционального исхода в первые 3 месяца после ишемического инсульта [34], причём эффективность профилактической антибиотикотерапии оказалась выше профилактической жаропонижающей терапии [39]. В противовес данной концепции в исследовании профилактическое назначение левофлоксацина не привело к снижению инфекционных осложнений, что, скорее всего, связано с назначением препарата у больных с инсультом лёгкой и средней тяжести и отрицательным воздействием левофлоксацина на центральную нервную систему [6]. А в исследовании H. Harms такая терапия оказала влияние только на снижение количества инфекционных осложнений без достоверного снижения летальности и улучшения неврологического исхода [19].

Заключение

При значительном количестве работ, посвящённых лихорадке при инсульте, не существует единого термина и абсолютного значения температуры для обозначения гипертермии. Также не принято универсального метода и способа измерения температуры тела. Данная несогласованность затрудняет сопоставление результатов и выводов, полученных в многочисленных работах по гипертермии при инсульте.

В эксперименте и клинических исследованиях получены неоспоримые доказательства влияния гипертермии на увеличение продолжительности пребывания в стационаре и отделении реанимации, на повышение летальности и частоту неблагоприятных неврологических исходов. Установлено, что поддержание нормотермии в первые несколько суток после ишемического инсульта может улучшить функциональный исход. Однако остаются нерешёнными вопросы о сроках и продолжительности контроля процессов терморегуляции.

Целесообразно также выяснить, улучшаются ли клинические исходы при профилактике или при лечении лихорадки. Ряд работ, посвящённых изучению антипиретиков у больных с инсультом, свидетельствует, что жаропонижающие средства активно не снижают температуру после инсульта, но предупреждают лихорадку. До проведения масштабных исследований в данной области следует признать, что имеет значение как интенсивная терапия гипертермии, так и её профилактика.

Необходимо проведение клинических исследований для уточнения пользы терапевтической гипотермии в лечении острого инсульта. Несмотря на имеющийся опыт использования индуцированной гипотермии, недостаточно крупных рандомизированных исследований для решения таких вопросов, как выделение групп больных, наиболее подходящих для данной терапии, временное окно купирования лихорадки, порог снижения температуры, продолжительность гипотермии и быстрота согревания больного. Также важны масштабные рандомизированные исследования для изучения

совместного влияния физических и фармакологических методов охлаждения на функциональный исход при инсульте.

В большинстве исследований отсутствует анализ роли этиологических факторов в развитии гипертермии с целью целенаправленной интенсивной терапии гипертермического синдрома. Имеется необходимость уточнения приоритетных целей для интенсивной терапии инсульта: гипертермия и/или воспаление.

В последнее время появились отдельные работы, направленные на поиск причин гипертермии и профилактическое этиологическое лечение известных причин, таких как инфекция и воспаление. Некоторые из таких концепций: профилактическая антибиотикотерапия и профилактическая жаропонижающая терапия.

Учитывая значимое прогностическое влияние лихорадки на выживаемость и исход ишемического инсульта, следует ожидать повышения интереса к гипертермии. Как показывает обзор литературы, научно-практический интерес касается не только изучения известных методов лечения и профилактики лихорадки, но и распространяется на появление новых концепций и методов лечения.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского
410012, г. Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112.

Садчиков Дмитрий Владимирович
заслуженный деятель науки РФ, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой скорой неотложной и анестезиолого-реанимационной помощи.
Тел.: 8 (8452) 51-53-39.

Котов Сергей Николаевич
доцент кафедры скорой неотложной и анестезиолого-реанимационной помощи.
E-mail: DoctorSerge@yandex.ru.

Литература

1. Инсульт: диагностика, лечение, профилактика / Под ред. З. А. Суслиной, М. А. Пирадова. – М.: МЕДпресс-информ, 2008. – 288 с.: ил.
2. Садчиков Д. В., Мильцын А. С. Перитонит. Синдром острой полисистемной дисфункции. Ч. IV. Понятийный аппарат: понятие, определение, классификация. – Саратов: Изд-во СГМУ, 2003. – 58 с.
3. Царенко С. В. Нейрореаниматология. Интенсивная терапия черепно-мозговой травмы. – М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2005. – 352 с.: ил.
4. Bart H., van der Worp, Macleod M. R. et al. Therapeutic hypothermia for acute ischemic stroke: ready to start large randomized trials? // J. Cereb. Blood Flow Metab. – 2010. – Vol. 30, № 6. – P. 1079-1093.
5. Chacon M. R., Jensen M. B., Sattin J. A. et al. Neuroprotection in cerebral ischemia: emphasis on the SAINT trial // Curr. Cardiol. Rep. – 2008. – Vol. 10. – P. 37-42.
6. Chamorro A., Horcajada J. P., Obach V. et al. The early systemic prophylaxis of infection after stroke study: a randomized clinical trial // Stroke. – 2005. – Vol. 36. – P. 1495-1500.

7. den Hertog H., van der Worp B., van Gemert M. et al. Therapeutic hypothermia in acute ischemic stroke // *Expert. Rev. Neurother.* – 2007. – Vol. 7, № 2. – P. 155-164.
8. den Hertog H. M., van der Worp H. B., Tseng M. C. et al. Cooling therapy for acute stroke // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2009. (1Article number CD001247).
9. Dirnagl U., Klehmet J., Braun J. S. et al. Stroke-induced immunodepression: experimental evidence and clinical relevance // *Stroke.* – 2007. – Vol. 38. – P. 770-773.
10. Doufas A. G., Wadhwa A., Lin C. M. et al. Neither arm nor face warming reduces the shivering threshold in unanesthetized humans // *Stroke.* – 2003. – Vol. 34. – P. 1736-1740.
11. Els T., Oehm E., Voigt S. et al. Safety and therapeutical benefit of hemicraniectomy combined with mild hypothermia in comparison with hemicraniectomy alone in patients with malignant ischemic stroke // *Cerebrovascular Diseases.* – 2006. – Vol. 21, № 1-2. – P. 79-85.
12. Emsley H. C., Hopkins S. J. Acute ischaemic stroke and infection: recent and emerging concepts // *Lancet Neurol.* – 2008. – Vol. 7. – P. 341-353.
13. Emon L., Schrooten M., Thijs V. Body temperature and outcome after stroke thrombolysis // *Acta. Neurol. Scand.* – 2006. – Vol. 14. – P. 23-28.
14. Florian B., Vintilescu R., Balseanu A.T. et al. Long-term hypothermia reduces infarct volume in aged rats after focal ischemia // *Neurosci Lett.* – 2008. – Vol. 438. – P. 180-185.
15. Green A. R., Shuaib A. Therapeutic strategies for the treatment of stroke // *Drug. Discov. Today.* – 2006. – Vol. 11. – P. 681-693.
16. Greer D. M., Funk N. L., Reaven N. L. et al. Impact of fever on outcome in patients with stroke and neurologic injury. A comprehensive meta-analysis // *Stroke.* – 2008. – Vol. 39. – № 11. – P. 3029-3035.
17. Guluma K. Z., Hemmen T. M., Olsen S. E. et al. A trial of therapeutic hypothermia via endovascular approach in awake patients with acute ischemic stroke: methodology // *Acad. Emerg. Med.* – 2006. – Vol. 13. – P. 820-827.
18. Hajat C., Hajat S., Sharma P. Effect of poststroke pyrexia on stroke outcome: a meta-analysis of studies in patients // *Stroke.* – 2000. – Vol. 31. – P. 410-414.
19. Harms H., Prass K., Halle E. et al. Meisel A Preventive antibacterial therapy in stroke – results of the PANTHERIS trial // *Cerebrovasc. Dis.* – 2007. – Vol. 23, Suppl. 2. – P. 10. <http://medicinskie-terminyslovaronline.com>
<http://www.dict.t-mm.ru/dal/l/lih.html>.
20. Keller E., Mudra R., Gugl C. et al. Theoretical evaluations of therapeutic systemic and local cerebral hypothermia // *J. Neurosci Methods.* – 2009. – Vol. 178. – P. 345-349.
21. Kollmar R., Blank T., Han J. L. et al. Different degrees of hypothermia after experimental stroke: short- and long-term outcome // *Stroke.* – 2007. – Vol. 38. – P. 1585-1589.
22. Kollmar R., Schellinger P. D., Steigleder T. et al. Ice-cold saline for the induction of mild hypothermia in patients with acute ischemic stroke: a pilot study // *Stroke.* – 2009. – Vol. 40, № 5. – P. 1907-1909.
23. Majkowski J., Kunicka J., Szabelska K. et al. Profilaktyczne stosowanie penicyliny i ampicyliny w udarach mózgowych. I. Obserwacje kliniczne // *Neurol. Neurochir. Pol.* – 1982. – Vol. 16. – P. 261-267.
24. Meloni B.P., Campbell K., Zhu H. et al. In search of clinical neuroprotection after brain ischemia: the case for mild hypothermia (35 degrees C) and magnesium // *Stroke.* – 2009. – Vol. 40. – P. 2236-2240.
25. Nolan J. P., Morley P. T., Vanden Hoek T. L. et al. Therapeutic hypothermia after cardiac arrest: An advisory statement by the advanced life support task force of the international liaison committee on resuscitation // *Circulation.* – 2003. – Vol. 108. – P. 118-121.
26. Peterson K., Carson S., Carney N. Hypothermia treatment for traumatic brain injury: a systematic review and meta-analysis // *J. Neurotrauma.* – 2008. – Vol. 25. – P. 62-71.
27. Phipps M. S., Desai R. A., Wira C. et al. Epidemiology and Outcomes of Fever Burden Among Patients With Acute Ischemic Stroke // *Stroke.* – 2011. – Vol. 42. – P. 3357-3362.
28. Polderman K. H., Herold I. Therapeutic hypothermia and controlled normothermia in the intensive care unit: practical considerations, side effects, and cooling methods // *Crit. Care Med.* – 2009. – Vol. 37. – P. 1101-1120.
29. Qiu W., Shen H., Zhang Y. et al. Noninvasive selective brain cooling by head and neck cooling is protective in severe traumatic brain injury // *J. Clin. Neurosci.* – 2006. – Vol. 13. – P. 995-1000.
30. Ron Winslow «How Ice Can Save Your Life». Wall Street Journal. Retrieved 2009-10-06.
31. Saini M., Saqqur M., Kamruzzaman A. et al. VISTA Investigators. Effect of hyperthermia on prognosis after acute ischemic stroke // *Stroke.* – 2009. – Vol. 40, № 9. – P. 3051-3059.
32. Schwarz S., Al-Shajlawi F., Sick C. et al. Effects of prophylactic antibiotic therapy with mezlocillin plus sulbactam on the incidence and height of fever after severe acute ischemic stroke: the Mannheim infection in stroke study (MISS) // *Stroke.* – 2008. – Vol. 39, № 4. – P. 1220-1227.
33. Seo W. K., Yu S. W., Kim J. H. et al. The impact of hyperthermia and infection on acute ischemic stroke patients in the intensive care unit // *Neurocrit. Care.* – 2008. – Vol. 9. – P. 183-188.
34. Smith C. J., Emsley H. C., Gavin C. M. et al. Peak plasma interleukin-6 and other peripheral markers of inflammation in the first week of ischemic stroke correlate with brain infarct volume, stroke severity and long-term outcome // *BMC Neurol.* – 2004. – Vol. 4. – P. 2.
35. Stocchetti N., Protti A., Lattuada M. et al. Impact of pyrexia on neurochemistry and cerebral oxygenation after acute brain injury // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* – 2005. – Vol. 76. – P. 1135-1139.
36. Stocchetti N., Rossi S., Zanier E. R. et al. Pyrexia in head-injured patients admitted to intensive care // *Intens. Care Med.* – 2002. – Vol. 28. – P. 1555-1562.
37. Sulter G., Elting J. W., Maurits N. et al. Acetylsalicylic acid and acetaminophen to combat elevated body temperature in acute ischemic stroke // *Cerebrovasc. Dis.* – 2004. – Vol. 17. – P. 118-122.

38. Takekawa H., Miyamoto M., Miyamoto T. et al. Circadian rhythm abnormalities in the acute phase of cerebral infarction correlate with poor prognosis in the chronic phase // *Auton Neurosci.* – 2007. – Vol. 131. – P. 131-136.
39. van der Worp H. B., Sena E. S., Donnan G. A. et al. Hypothermia in animal models of acute ischaemic stroke: a systematic review and meta-analysis // *Brain.* – 2007. – Vol. 130. – P. 3063-3074.
40. Wandaller C., Holzer M., Sterz F. et al. Head and neck cooling after cardiac arrest results in lower jugular bulb than esophageal temperature // *Am. J. Emerg. Med.* – 2009. – Vol. 27. – P. 460-465.
41. Wartenberg K. E., Schmidt J. M., Claassen J. et al. Impact of medial complication on outcome after subarachnoid hemorrhage // *Crit. Care Med.* – 2006. – Vol. 34. – P. 617-613.
42. Wong A. A., Davis J. P., Schluter P. J. et al. The time course and determinants of temperature within the first 48h after ischemic stroke // *Cerebrovasc. Dis.* – 2007. – Vol. 24. – P. 104-110.
43. Wong A. A., Read S. J. Early changes in physiological variables after stroke // *Annals of Indian Academy of Neurology.* – 2008. – Vol. 11, № 4. – P. 207-220.
44. Zhao H., Steinberg G. K., Sapolsky R. M. General versus specific actions of mild-moderate hypothermia in attenuating cerebral ischemic damage // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* – 2007. Vol. 27. – P. 1879-1894.

БИОМАРКЕРЫ ПОВРЕЖДЕНИЯ МОЗГОВОЙ ТКАНИ ПРИ КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЯХ

(ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Д. И. Левигов^{1,2}, В. Л. Шайбакова¹, К. Ю. Борисов², Н. И. Шрадер³,
Е. А. Шмелёва², В. В. Лихванцев²

BIOMARKERS OF BRAIN TISSUE INJURY DURING CARDIAC SURGERY

(A REVIEW OF LITERATURE)

D. I. Levikov^{1,2}, V. L. Shaibakova¹, K. Yu. Borisov², N. I. Shrader³,
E. A. Shmeleva², V. V. Likhvantsev²

¹Городская клиническая больница им. С. П. Боткина,

²НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского РАМН,

³Кафедра неврологии Российской медицинской академии последипломного образования, г. Москва

Проблема раннего выявления церебральных осложнений кардиохирургических вмешательств имеет важное клиническое значение. В условиях общей анестезии своевременная диагностика неврологических осложнений затруднена. В статье рассмотрены биомаркеры, потенциально способные указать на повреждение мозга в периоперационном периоде кардиохирургических операций, оценены их информативность и специфичность для диагностики указанных состояний.

Ключевые слова: кардиохирургия, послеоперационные когнитивные нарушения, биомаркеры церебральных осложнений, белок S100B, нейронспецифическая енолаза.

The early detection of cerebral complications of cardiac surgical interventions is clinically significant under general anesthesia. The timely diagnosis of neurological complications is difficult. The paper considers the biomarkers that are able to show brain injury in the perioperative period of cardiac surgery and estimates their informative and specificity value for the diagnosis of the above conditions.

Key words: cardiac surgery; postoperative cognitive impairments; biomarkers of cerebral complications; S100B protein; neuron-specific enolase.