

КСЕНОТЕМПЕРАТУРЫ В МЕДИЦИНСКОЙ ПРАКТИКЕ: ОТ ГИПОТЕРМИИ К ГИПЕРТЕРМИИ

Под редакцией д-ра мед. наук, проф. *И. П. Верещагина*,
д-ра мед. наук, проф. *Е. И. Верещагина*

НОВОСИБИРСК
2013

УДК 612.591/.592 : 61

ББК 22.36

К86

Рецензенты

доктор медицинских наук, профессор *В. Н. Кохно* (Новосибирск)

доктор медицинских наук, профессор *Е. В. Григорьев* (Кемерово)

К86 **Ксенотемпературы** в медицинской практике : от гипотермии к гипертермии / под ред. И. П. Верещагина, Е. И. Верещагина. — Новосибирск : Издательство НГТУ, 2013. — 184 с.

ISBN 978-5-85979-279-5

В монографии систематизирован и обобщен 40-летний опыт применения искусственной гипотермии и общей управляемой гипертермии сотрудниками кафедры анестезиологии и реаниматологии НГМУ.

Для врачей анестезиологов-реаниматологов, хирургов, травматологов, акушеров-гинекологов, инфекционистов и других специалистов, применяющих и совершенствующих интенсивные медицинские технологии.

УДК 612.591/.592 : 61

ББК 22.36

ISBN 978-5-85979-279-5

ОГЛАВЛЕНИЕ

<i>Предисловие</i>	6
<i>Список сокращений</i>	7
ВВЕДЕНИЕ	9
ГЛАВА 1. Физиология терморегуляции у гомойотермных организмов (<i>Е. И. Верещагин, И. П. Верещагин</i>)	13
1.1. Современные представления о терморегуляции и фармакологических способах ее исключения	14
1.2. Описание и общая характеристика двух вариантов гипотермической защиты	23
ГЛАВА 2. Особенности поддержания теплового гомеостаза в клинической практике выхаживания недоношенных детей (<i>А. Н. Шмаков, В. А. Касымов, Е. И. Верещагин</i>)	31
2.1. Особенности поддержания теплового гомеостаза в клинической практике выхаживания новорожденных	33
2.2. Особенности терморегуляции у недоношенных новорожденных	34
2.3. Локальные разности температур (температурные градиенты)	39
2.4. Температурные характеристики внутренних частей тела	40
2.5. Причины гипертермии у новорожденных и особенности лечебной тактики	41
2.6. Влияние непреднамеренной гипотермии, уровней гликемии и лактатемии на конечный результат лечения у оперированных новорожденных.	44
ГЛАВА 3. Искусственная общая гипотермия в комплексной интенсивной терапии отека головного мозга (<i>Е. И. Верещагин, С. С. Рабинович</i>)	51
3.1. Лечение больных с травматическими поражениями головного, спинного мозга и отеком мозга	52

3.2. Механизмы нейрозащиты при общей искусственной гипотермии	52
3.3. Роль ГЭБ и воспалительных механизмов в патогенезе отека мозга. Влияние ГТ на функцию гематоэнцефалического барьера	55
3.4. Перспективы оптимизации методики ГТ в лечении отека мозга	61

ГЛАВА 4. Интраоперационные нарушения термогенеза (Е. И. Верещагин, И. П. Верещагин)	69
4.1. Злокачественная гипертермия	69
4.2. Интраоперационная неуправляемая гипотермия как пусковой фактор жизнеопасных осложнений	78

ГЛАВА 5. Общая управляемая гипертермия высокого уровня (42,5–44,0 °С) как новая интенсивная медицинская технология (Е. И. Верещагин, Д. Н. Кинит, И. П. Верещагин)	89
5.1. Тепловой шок: современные возможности предотвращения и купирования его повреждающих эффектов	91
5.2. Патогенетическая обоснованность применения ОУГ высокого уровня	93
5.3. Особенности реализации методики ОУГ высокого уровня	99
5.4. Принципиально важные аспекты анестезиологического обеспечения безопасности ОУГ высокого уровня	105
5.5. Проблемы обеспечения стабильной гемодинамики при реализации ОУГ высокого уровня	112
5.6. Минимально необходимый уровень мониторинга безопасности ОУГ	115
5.7. Проблемы фармакокинетики, фармакодинамики и клинических эффектов применяемых препаратов на фоне искусственной гипертермии	124
5.8. Особенности восстановления нормотермии, пробуждения и течения непосредственного постпроцедурного периода.	124

ГЛАВА 6. Клинические эффекты общей управляемой гипертермии (42,5–44 °С): собственный клинический опыт (<i>Е. И. Верещагин, В. В. Шевкун, Д. Н. Киншт, Е. В. Быкова, В. П. Шевченко, А. А. Царенко, А. В. Сувернев, М. Н. Лебедева, И. П. Верещагин</i>)	142
6.1. Перспективы применения общей управляемой гипертермии в терапии тяжелых форм бронхиальной астмы	142
6.2. Общая управляемая гипертермия (42,5–44 °С) как перспективный метод интенсивной терапии ВИЧ-инфицированных больных	146
6.3. Перспективы применения общей управляемой гипертермии при лечении больных с гнойно-септическими состояниями	152
6.4. Общая управляемая гипертермия в протоколах лечения онкозаболеваний	154
 ГЛАВА 7. Феноменология ксенотемпературных состояний организма (<i>И. П. Верещагин, В. П. Шевченко, Е. И. Верещагин, Е. В. Быкова, Д. Н. Киншт, М. Н. Лебедева</i>)	162
7.1. Феноменология управляемой умеренной гипотермии при операциях на «сухом» сердце. Феномен электрической нестабильности миокарда	163
7.2. Феномен нестационарного кровотока при операциях на «сухом» сердце в условиях умеренной гипотермии (28–30 °С)	164
7.3. Ранее не известные функционально-биологические феномены при реализации ОУГ высокого уровня (42,5–44,0 °С)	169
7.4. Влияние ксенотемператур на системное артериальное давление. Закон ксенотемператур	174
 ЗАКЛЮЧЕНИЕ	177

ПРЕДИСЛОВИЕ

Целью настоящей монографии является систематизация научно-практических положений о пользе и вреде температурного фактора в медицинской практике.

Основой монографии послужили научные публикации на рубеже XX – XXI вв. Авторы монографии имели достаточно большой опыт разработки и применения неглубокой гипотермической защиты в кардиохирургии и нейрохирургии, а также в разработке общей управляемой гипертермии высокого уровня (42,5–44,0 °C). Кроме результатов собственных клинических наблюдений были проанализированы публикации отечественных и иностранных авторов о пользе и вреде температурного фактора, преимущественно в различных областях хирургии.

Акцентируя внимание преимущественно на терапевтических эффектах ксенотемператур, авторы тем не менее значительное внимание уделили негативным эффектам расстройств температурного гомеостаза, в том числе ятрогенных. Авторы выражают надежду, что данная монография послужит дальнейшему изучению и использованию управляемых ксенотемпературных режимов в медицинской практике.

Данная монография, адресованная врачам анестезиологам-реаниматологам, хирургам, травматологам, акушерам-гинекологам, наркологам, инфекционистам и другим специалистам, применяющим и совершенствующим интенсивные медицинские технологии, посвящена ксенотемпературным состояниям организма, при которых температура «ядра» тела теплкровных либо ниже 34, либо выше 42,5 °C.

Авторы будут благодарны не только за позитивные отзывы, но и за критические замечания, которые просят отправлять по адресу: 630075, г. Новосибирск, ул. Залесского, 4, издательство «Сибмедиздат НГМУ».

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД диаст. — артериальное давление диастолическое
АД пульс. — артериальное давление пульсовое
АД сист. — артериальное давление систолическое
АД ср. — артериальное давление среднее
БА — бронхиальная астма
ВЧД — внутричерепное давление
ВИЧ — вирус иммунодефицита человека
ВЧ ИВЛ — высокочастотная искусственная вентиляция легких
ГГС — гипоталамо-гипофизарная система
ГЗ — гипотермическая защита
ГТ — гипотермия
ГЭБ — гематоэнцефалический барьер
ДВС — диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови
ЗГ — злокачественная гипертермия
КОС — кислотно-основное состояние
КПН — коэффициент поверхностного натяжения
ММП-9 — металлопротеиназа-9
МОС — минутный объем сердца
МПО — медиальная преоптическая область
НЛГ — нейрорептанальгезия
НСТ — несократительный термогенез
ОГ — общая гипотермия
ОГЗ — общая гипертермическая защита
ОДН — острая дыхательная недостаточность
ОПСС — общее периферическое сопротивление сосудов
ОУГ — общая управляемая гипертермия
ОЦК — объем циркулирующей крови
ПЗГ — предрасположенность к злокачественной гипертермии
ПЦР — полимеразная цепная реакция
РДС — респираторный дистресс-синдром
САС — симпато-адреналовая система
СВЧ — средневысокая частота
СМФ — система мононуклеарных фагоцитов

СТД — сукцинатный тип дыхания
ТВА — тотальная внутривенная анестезия
УВЧ — ультравысокая частота
УО — ударный объем
УФО — ультрафиолетовое облучение
ФАТ — фактор активации тромбоцитов
ФК — физическая терморегуляция
ЦВД — центральное венозное давление
ЦНС — центральная нервная система
ЦТК — цикл трикарбоновых кислот
ЧМТ — черепно-мозговая травма
ЧСС — частота сердечных сокращений
ЭА — эпидуральная анестезия
ЯК — янтарная кислота
NO — оксид азота
iNOS — индуцибельная NO-синтаза

ВВЕДЕНИЕ

История медицинской практики с доисторических времен убедительно свидетельствует о том, что изменение температуры тела больного — один из основных признаков тяжести состояния. Сдвиги в системе терморегуляции являются естественным ответом организма на внешние воздействия. Внешне данный ответ может проявиться в виде лихорадки, озноба, локальной гипотермии конечностей, дрожательного эквивалента и других изменений температурного гомеостаза.

Однако температурный фактор с доисторических времен используется в качестве лечебного воздействия, в том числе и в составе современных медицинских технологий. Достаточно упомянуть о таких рутинных «температурных» технологиях, как солнечные ванны, инфракрасное облучение, парафино- и озокеритные аппликации, УВЧ, СВЧ и инфракрасное облучение, которые являются ключевыми в системе лечения и реабилитации травмированных и больных костно-суставной патологией. Данные технологии оказывают незначительное влияние на термогенез и теплообмен, поэтому их можно отнести к «нормотермическим» («изотермическим») технологиям.

В данной монографии пойдет речь о воздействиях, сопровождающихся выраженным изменением температуры «ядра» тела — от 28 до 34 и от 42,5 до 44,2 °С. Данные воздействия впредь будут именоваться как «ксенотемпературные». Известно, что подобные расстройства термогенеза и теплообмена, закономерно регистрируемые при различных патологических процессах, могут осложнять оперативное вмешательство, но могут возникать и как осложнение в ответ на лекарственные препараты. Но вместе с тем, как это ни парадоксально, ксенотемпературные технологии уже традиционно применяются во многих областях медицинской практики. Холодовые аппликации являются неотъемлемой частью экстренной медицинской помощи при спортивных травмах и термических поражениях кожных покровов. Искусственная гипотермия (начальная, умеренная, «углубленная» и глубокая) применялась и применяется в кардиохирургической практике

и трансплантологии. Несмотря на некоторое охлаждение в отношении защитных возможностей искусственной гипотермии, до настоящего времени в кардиохирургии используют гипотермическую перфузию и фармако-гипотермическую кардиоплегию. При лечении пациентов с черепно-мозговой травмой одним из факторов саногенеза и уменьшения явлений посттравматического и постреанимационного нейродефицита вновь признается использование краниocereбрального охлаждения.

Что же касается санирующих возможностей искусственной гипертермии, то эта проблема в экономически развитых странах является предметом особого внимания. Регулярно проводятся международные конгрессы, на которых обсуждались и обсуждаются результаты клинического применения искусственной гипертермии (локальной и общей) в лечении больных с тяжелыми заболеваниями. Доказано, что искусственная гипертермия, будучи по своим проявлениям и последствиям патофизиологическим состоянием, может с успехом применяться в клинической практике: в частности, искусственно индуцируемая гипертермия высокого уровня (42,5–44,2 °C) может быть безопасным и высокоэффективным методом интенсивной терапии у больных с различными видами хронических заболеваний.

Это связано с тем, что искусственная гипертермия высокого уровня вызывает активацию вне- и внутриклеточных ферментных каскадов, запуск иммунногенных механизмов, а также элиминацию внутриклеточной инфекции. Приоритет использования искусственной гипертермии признается за von Ardenne (1946), который достаточно успешно применял процедуру общей искусственной гипертермии у пациентов. В последующем, с использованием главных положений теории von Ardenne, были созданы технологии общей искусственной гипотермии и установлены ранее не известные клинко-физиологические феномены.

В настоящее время процедура общей искусственной гипертермии (до уровня 41,5–41,7 °C) входит в стандарты лечения онкозаболеваний в странах Европы, США и Японии. Доказано, что одним из достоверных эффектов гипертермии высокого уровня (> 42 °C) является восстановление иммунитета, а также снятие резистентности к химиотерапевтическим препаратам (P. Pontiggia, 2006)*. Этой уникальной способности управляемой искусственной гипертермии высокого уровня пока не существует альтернативы.

Однако общий разогрев теплокровного организма до 43 °C считается до сих пор непреодолимым барьером. Авторы этой публикации преодолели указанный температурный барьер и достаточно безопасно осуществляли разработанную интенсивную технологию даже у больных с иноперабельными онко-

* В библиографических списках описываются только работы, авторы и год издания которых заключены в квадратные скобки. — *Е. В.*

заболеваниями. Отработанная система мониторинга и жизнеобеспечения позволяет осуществлять безопасный разогрев до температуры «ядра» тела — 43,5–44,0 °С, поэтому дальнейшее изучение и совершенствование существующих вариантов управляемой гипертермии высокого уровня признается перспективным научно-практическим направлением.

Что же касается проблемы гипотермической защиты в современной медицинской практике, то эта технология, после этапов эйфории и негативного отношения, вновь развивается в наиболее успешных клиниках с прогрессивными хирургическими традициями. Применяемые современные технологии пересадки печени базируются на использовании гипотермической защиты (28–32 °С) как одного из важных условий успешной трансплантации. При спасении пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой охлаждение также увеличивает шанс выживаемости и снижения посттравматического нейродефицита. В лечении постреанимационной болезни современные протоколы предусматривают использование общей поверхностной гипотермии, подчеркивая простоту технологии и впечатляющие результаты ее реализации. Вместе с тем устаревшие представления о защитных возможностях искусственной гипотермии, базирующиеся на правиле Вант — Гоффа, нуждаются в позитивном пересмотре на новом уровне современных знаний и возможностей. В настоящей публикации приводятся также сведения о негативной роли неконтролируемого переохлаждения на операционном столе. Этому аспекту проблемы, на наш взгляд, не уделяется должного внимания.

Искусственная гипотермия является типовым патофизиологическим процессом, мощным активатором системы мононуклеарных фагоцитов и цитокиновых каскадов. Тем не менее искусственная гипотермия давно и успешно используется в качестве компонента анестезиологической защиты при операциях на «сухом» сердце. Короткий период охлаждения к данной методике закончился, методика используется все чаще. Характерно, что этот метод применяется чаще в наиболее успешных клиниках, с развитой хирургической и анестезиологической школой. Совершенствование технологии пересадки печени также привело к внедрению метода общей гипотермической защиты (28–32 °С). Отметим, что авторы все чаще называют этот метод в трансплантологии «революционным».

Вместе с тем эйфория от использования гипотермической защиты имела и негативные последствия. Неконтролируемое переохлаждение больных на операционном столе по-прежнему не расценивается как осложнение. Однако негативные последствия интраоперационного переохлаждения (неуправляемой гипотермии) могут превзойти опасности хирургического вмешательства, чему и будет посвящена специальная глава. Кроме того, исследования искусственно вызванного гипометаболического состояния (гипобиоза), аналогичного зимней спячке, показало, что развитие гипометаболизма возможно и при нормотермии, а в боль-

шинстве случаев гипотермия может быть вторичным состоянием (Н. Н. Тимофеев, 2005). В свою очередь, использование бензодиазепинов или фармакологических аналогов ГАМК способно значительно снизить потребление кислорода тканями и многократно повысить резистентность мозга к гипоксии (А. Лабори, 1974), что многократно превышает возможности даже глубокой ($< 28^{\circ}\text{C}$) гипотермии. Следовательно, старые представления о защитных механизмах гипотермической защиты, построенных в основном на правиле Вант — Гоффа, нуждаются в переосмыслении. О новых интимных механизмах санирующих эффектов управляемой гипотермии, протоколах использования в интенсивной терапии и анестезиологии пойдет речь в данной монографии.

ГЛАВА 1

ФИЗИОЛОГИЯ ТЕРМОРЕГУЛЯЦИИ У ГОМОЙОТЕРМНЫХ ОРГАНИЗМОВ

Согласно современным представлениям теплообмен с окружающей внешней средой у теплокровных реализуется в соответствии с фундаментальными законами биологии и термодинамики. Одним из основных биологических законов является закон теплового баланса, согласно которому постоянство тела гомойотермных организмов может быть достигнуто только при условии равенства между количеством образующегося в организме тепла (Q_i) и количеством отдаваемого организмом тепла ($Q_{от}$). В свою очередь, теплоотдача телом гомойотермных организмов складывается из физических явлений конвекции (Q_k), проведения (Q_n), излучения ($Q_{рад}$) и испарения ($Q_{исп}$). В конечном итоге у теплокровных организмов суммарная величина теплообмена ($Q_{тпр}$) может быть представлена формулой

$$Q_{тпр} = Q_k + Q_n + Q_{рад} + Q_{исп}.$$

Подобные составляющие термогенеза, теплообмена и температурного баланса укладываются в рамки фундаментальных законов Ньютона. Отметим, что утверждение Ньютона о том, что «энтропия стремится к бесконечности» признано основополагающим для разработки способов управляемого поддержания теплоравновесия в медицинской практике. В частности, исследователями и практикующими врачами всегда учитывалась значимость таких физических явлений, как конвекция, теплопроводение, излучение и испарение, хотя количественно оценить вклад конкретного фактора в дестабилизацию температурного баланса организма представляется трудно разрешимой задачей.

Температура «ядра» тела у гомойотермных организмов является жесткой константой, наряду с таковыми параметрами показателей кислотно-основного состояния, содержанием протонов в крови и внесосудистом (интерстициальном)

пространстве, а также активностью свободно-радикального окисления. Известна аксиома, согласно которой «теплокровные за состояние гомойотермии борются до конца» (В. В. Хаскин, 1975). Однако мощность механизмов терморегуляции у теплокровных весьма ограничена, и не подготовленный человек, попавший в ледяную воду, как правило, погибает в течение 30–45 мин (А. Бартон, О. Эдхольм, 1957).

Ниже приводятся основные положения о механизмах терморегуляции у гомойотермных организмов и современных возможностях выключения ее механизмов в интересах медицинской практики.

1.1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ТЕРМОРЕГУЛЯЦИИ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ СПОСОБАХ ЕЕ ВЫКЛЮЧЕНИЯ

Одной из принципиальных установок анестезиологии является требование непереносимого выключения механизмов терморегуляции при воспроизведении искусственной гипотермии. Эта установка является неоспоримой, поскольку в противном случае состояние неуправляемой, или «патологической», гипотермии достигается ценой истощения энергетических ресурсов, функциональной и структурной дезорганизации метаболических систем организма (И. Р. Петров, Е. В. Гублер, 1961; Е. В. Майстрах, 1975; П. М. Старков, 1968; Е. В. Майстрах, Е. М. Страбровский, 1972; Т. Я. Арьев, 1973; Б. А. Сааков, 1973; Н. В. Коростовцева, 1976; А. Лабори, 1951; Н. Swan, 1958).

При возникновении неуправляемой гипотермии с точки зрения общебиологических закономерностей прослеживается две фазы. В первой неадекватные реакции термогенеза и неспецифической адаптации запускаются нервными и гуморальными регуляторными механизмами. Поскольку мощность их оказывается недостаточной для длительного противостояния интенсивному холодовому воздействию, наступает срыв компенсации и снижение метаболической активности. Важно отметить, что гипометаболизм во второй фазе является не только следствием закона Вант — Гоффа — Аррениуса, но и результатом срыва регуляции и депрессии некоторых физиологических и метаболических функций [Петров, Гублер, 1961] (Е. В. Майстрах, 1975; М. А. Кондратович, 1968; П. А. Подрабинек, 1971; Н. В. Коростовцева, 1976; Лабори А., 1970). Достигнутый антигипоксический эффект гипотермического состояния будет во многом предопределяться степенью и надежностью выключения механизмов терморегуляции. Это обстоятельство требует рассмотрения современных представлений о системе терморегуляции и некоторых способах ее выключения.

Установлено, что система терморегуляции у теплокровных устроена очень сложно. Особенность регуляции гомеотермии состоит в том, что вся система терморегуляции построена в жестком температурном оптимуме, равном 37–37,5 °С, а отдельные звенья ее многократно дублированы [Бартон, Эдхольм, 1957; Хаскин, 1975] (Г. Хензель, 1960; Ф. Гродинз, 1966; Дж. Милсум, 1968; R. Rosen, 1967; P. Bartsch, H. Choinowski, 1973; А. А. Исаакян, 1972; К. П. Иванов, 1972; О. П. Минут-Сорохтина, 1972). Анестезиологи частично исключают терморегуляцию с помощью фармакологических средств, поэтому имеет смысл кратко остановиться на представлениях о функционировании отдельных звеньев терморегуляции и современных возможностях их исключения.

Краткое суммирование информации по этому вопросу позволяет условно выделить афферентные, центральные и эфферентные регулирующие звенья системы.

Афферентное звено системы терморегуляции представлено холодовыми, тепловыми, баро- и механорецепторами (О. П. Минут-Сорохтина, 1972), улавливающими положительные и отрицательные отклонения температуры в коже, мышцах, сосудах и некоторых областях мозга. Информация о величине и скорости изменения температуры поступает в центральный термосенсорный анализатор, находящийся в медиальной преоптической области гипоталамуса. Центр термоафферентации способен воспринимать, оценивать и интегрировать положительные, отрицательные и связанные во времени импульсы с некоторой установочной точкой центра терморегуляции (P. Bartsch, H. Chinowski, 1973; C. Gale, 1973). Количественная и качественные характеристики ответных импульсов во многом предопределяются оценкой отклонений температуры по знаку, скорости и величине от установочной точки. Важно отметить, что регулирование центрального термосенсорного центра МПО контролируется и корректируется корой головного мозга и реактивными влияниями со стороны серотонинэргических и норадренэргических структур ствола мозга (J. Eisenman, 1972). К тому же часть температурной сигнализации переключена в обход центра термоафферентации непосредственно на эффекторные звенья терморегуляционного рефлекса (J. Eisenman, 1972).

Таким образом, афферентное звено системы терморегуляции в этом участке также продублировано. Терморегуляционный ответ из термосенсорного центра МПО, а также непосредственная температурная сигнализация с терморецепторов адресуется в супраспинальные нервные структуры вегетативной нервной системы и центры эндокринной системы, находящиеся в задних отделах гипоталамуса и ствола мозга. Распределение терморегуляционной нагрузки между термосенсорным центром МПО, супраспинальными и стволовыми структурами вегетативной нервной системы и эндокринных центров контролируется холинэргическими и адренэргическими влияниями коры (C. Gale, 1973). Это обстоятель-

ство свидетельствует о том, что в этом участке терморегуляционная система также дублирована.

Еще более сложным представляется эфферентное функциональное звено системы терморегуляции (J. Eisenman, 1972; P. Bartsch, H. Chinowski, 1973; C. Gale, 1973). Условно в структуре его можно выделить два основных участка: 1) центры симпато-адреналовой и гипоталамо-гипофизарной системы; 2) систему центральной гуморальной термоэфферентации [Хаскин, 1975] (C. Gale, 1973). Включение эффекторных механизмов терморегуляционного ответа связывают с непосредственным влиянием импульсов из центров МПО, супраспинального и эндокринных центров на САС и ГГС. Возникновение терморегуляционного мышечного тонуса, холодовой дрожи, включение несократительного термогенеза, вазомоторных, пиломоторных и других реакций связывают с импульсами, поступающими из центров МПО, супраспинальной вегетативной моторной системы, а также из мозжечка и шейного отдела мозга.

Центральная эффекторная система терморегуляции также контролируется и регулируется с помощью прямых и обратных гуморальных связей. В свою очередь, эффекторные интернейроны системы терморегуляции воздействуют на образование релизинг-факторов кортикотропного и тиреотропного гормонов, управляющих секрецией гипофизарных гормонов и оказывающих стимулирующее и угнетающее влияние на деятельность эффекторных нейронов САС. Приведенными фактами не исчерпываются все имеющиеся сведения о регуляторных связях в центральном эффекторном звене терморегуляции. Достаточно указать на то, что Е. В. Майстрахом (1975), С. Н. Тиглиевой (1970) и И. Г. Коновой (1972) обнаружено участие ретикулярной формации мозга в формировании неспецифического ответа организма на холодовое воздействие путем генерализованного возбуждения многих мозговых структур. С практической точки зрения важно одно: вся центральная система термоэфферентации многократно дублирована, и блокирование (выключение) всех связей в этом участке системы терморегуляции с помощью какого-либо одного медикаментозного средства является маловероятным. К тому же существуют механизмы регуляции, обеспечивающие клеточный, субклеточный, а возможно и молекулярные уровни терморегуляции (К. П. Иванов, 1972; Е. В. Майстрах, 1975).

Как известно, биологическая жизнь простейших и пойкилотермных животных имеет идентичную биоэнергетику (гликолиз и цикл трикарбоновых кислот). Только теплокровные организмы, кроме перечисленных типов биоэнергетики, обладают дополнительной, качественно отличной и очень мощной биоэнергетикой сукцинатного типа тканевого дыхания. Впервые на доминирование окисления янтарной кислоты как энергетического субстрата в дыхательной цепи

по сравнению со всеми другими субстратами и путями их окисления указал В. Chance (В. Chance, G. R. Williams, 1956; В. Chance, G. Hollunger, 1961). Было установлено, что при экстремальных состояниях янтарная кислота монополизирует дыхательную цепь по отношению к другим НАД-зависимым субстратам окисления, при этом происходит разгон дыхательной цепи, который более чем на порядок может превосходить окисление субстратов в ЦТК при значительно меньших потребностях в кислороде. Также идет потребление субстратов окисления в цикле Кребса, избыточное накопление которых ведет к остановке цикла трикарбоновых кислот. Поэтому в анестезиологии и реаниматологии воздействие на цикл янтарной кислоты играет существенную роль. Активация СТД янтарной кислотой может реактивировать цикл Кребса после длительных остановок кровообращения в условиях гипотермической защиты при операциях на «сухом» сердце, трансплантациях печени, а также в лечении постреанимационной болезни.

В реализации биоэнергетики СТД участвуют многие энергетические субстраты и ферменты, составляющие основу ЦТК (цикл Кребса), но протекает этот процесс все же по другим законам. Энергетическая составляющая биоэнергетики СТД обеспечивает поддержание более высокого температурного уровня жизни. Для удержания столь высокого температурного уровня жизнедеятельности в условиях значительного перепада температур в эволюции возникли терморегуляторные аппараты сократительного термогенеза, т. е. термопродукции за счет скелетной мускулатуры (дрожь, судорог и т. д.) (А. Д. Слоним, 1966, 1986). В многочисленных исследованиях Н. Н. Тимофеева (1983, 1997) было показано, что для поддержания теплообменного гомеостаза даже при основном обмене теплокровный организм затрачивает не менее 50 % всех энерготрат. При состояниях же холодового стресса происходит мощный всплеск тканевой биоэнергетики, повышающий ее уровень в десятки раз, что реализуется не только за счет цикла Кребса. Было установлено, что и при холодовом стрессе, и при других видах стресса также участвует цикл янтарной кислоты, т. е. СТД. Считается, что полное выключение тканевой биоэнергетики СТД и переход теплокровного организма на режим жизнедеятельности пойкилотермных животных характерен для животных, впадающих в естественную спячку (Н. Н. Тимофеев, 2005). Таким образом, в основе срабатывания механизмов НСТ лежит не только разобщение окисления и фосфорилирования (В. П. Скулачев, 1969), но и активация СТД (Н. Н. Тимофеев, 2005).

Суммируя вышесказанное, можно сделать вывод, что терморегуляция является собой пример многоконтурной, ультрастабильной системы регулирования, в которой обнаруживается не только иерархия управления, но и наличие дубли-

рующих элементов. При этом экстремальные воздействия вызывают мобилизацию всех уровней системы терморегуляции — от субклеточного до организменного (П. Д. Горизонтов, 1976). Отсюда становятся понятными известные факты, когда проявления гиперметаболизма возникали при выключенных наркотом, релаксантами и нейроплегиками механизмах терморегуляции. При неэффективном выключении центральных механизмов терморегуляции в генерализованный терморегуляционный ответ вовлекаются многие системы жизнеобеспечения организма. Все многообразие наблюдаемых сдвигов укладывается в рамки понятия «холодовый стресс» и сводится к активации процессов метаболизма, сопряженного с комплексом реакций сохранения гомеотермии (Е. В. Майстрах, 1975; К. П. Иванов, 1968; И. Р. Петров, Е. В. Гублер, 1961). На разных уровнях жизнедеятельности сущность возникающих сдвигов сводится к увеличению теплопродукции и уменьшению теплоотдачи.

Реализация терморегуляционного ответа (рис. 1) на организменном и органном уровнях осуществляется за счет включения следующих механизмов «химической» и «физической» терморегуляции: дрожь и терморегуляционного мышечного тонуса, активации несократительного термогенеза, проявления периферического сосудистого спазма и усиления функции сердца, увеличения гормональной и ферментной активности, усиления тканевого дыхания, возрастания катаболических процессов — гликогенолиза, липолиза и протеолиза (Н. В. Коростовцева, 1976; Е. В. Майстрах, 1975; В. В. Хаскин, 1975; К. П. Иванов, 1972; В. П. Скулачев, 1969; Н. Gopfort, 1960; K. Golenhofon, 1962; Hemingway, 1963; J. Rardy, 1961; T. Davis, 1963).

Возникающее состояние также укладывается в рамки понятия «холодовый гиперметаболизм». Конкретизация его сущности позволяет выделить следующие «типовые» патофизиологические явления: гиперактивность САС, мобилизация гормональной активности (кортикоиды, тироксин, глюкагон, инсулин и т. д.), увеличение в крови содержания метаболически активных веществ (кинины, ренин, гистамин, серотонин), увеличение мощности энергообразования путем терморегуляционного разобщения окисления и фосфорилирования, активации липолиза и гликолиза (И. Р. Петров, Е. В. Гублер, 1961; К. П. Иванов, 1965, 1968; В. В. Хаскин, 1975; Е. В. Майстрах, 1975; Н. В. Коростовцева, 1976; В. П. Скулачев, 1964, 1972; В. А. Бернштейн, 1974; Л. А. Сааков, 1975). Большинство из наблюдаемых сдвигов — гиперадrenalинемия, гипергликемия, гиперкортицизм, гиперлактацидемия (эффект Пастера) и т. д. — свидетельствуют о проявлениях холодового стресса и чрезмерном проявлении защитных реакций организма, истощении их адекватных возможностей, а также возникающей разбалансированности механизмов регуляции.

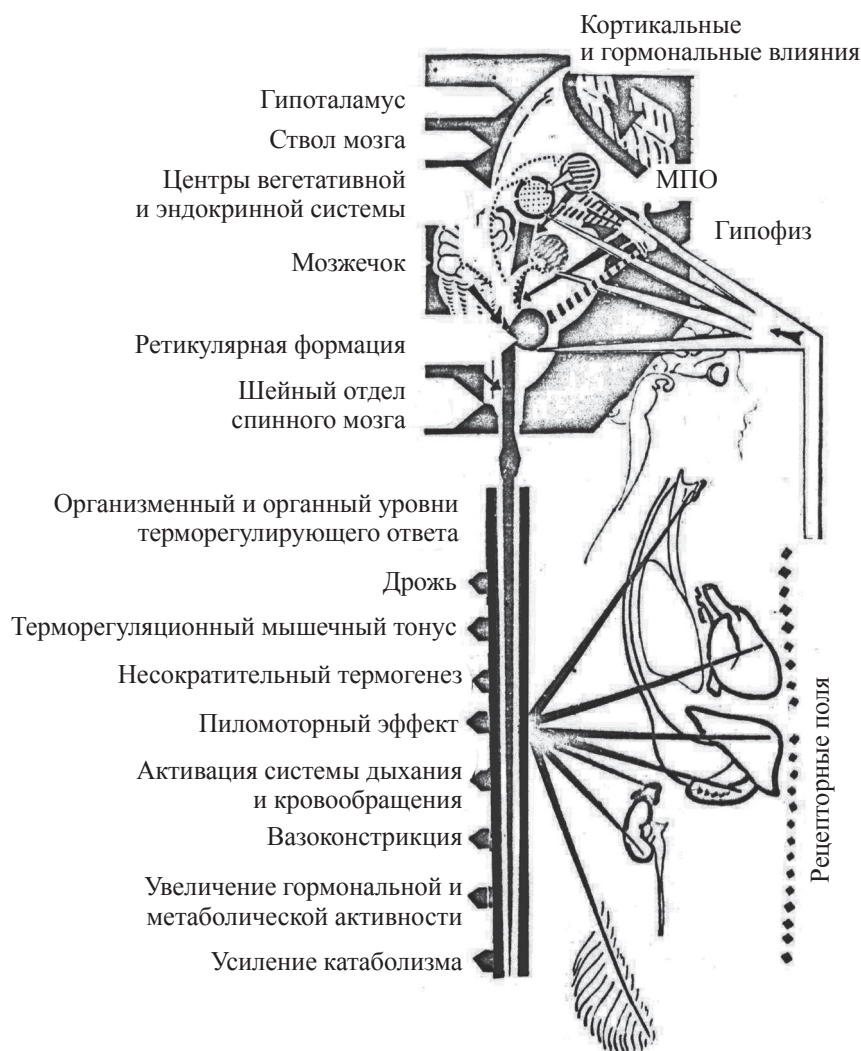


Рис. 1. Схема терморегуляционного ответа

В этой связи проблема обеспечения управляемой искусственной гипотермии, обладающей максимально возможными защитными (антигипотоксическими) возможностями, продолжает оставаться актуальной и трудной для решения. В 1970–1985 гг. НИИ патологии кровообращения СО РАМН (в настоящее время НИИПК им. Е. Н. Мешалкина) на этапе исследований и разработки проблемы неглубокой гипотермической защиты не только удалось клинически значимо увеличить безопасность реализации общей гипотермической защиты (31–28 °С), но и увеличить ее защитные возможности. Это выразилось в снижении частоты операционных и послеоперационных осложнений, а также патогенетически обо-

снованной «дозволенности» выключения сердца из кровообращения в сроки до 25–30 мин. Это стало возможным не только благодаря совершенствованию фармакологического пособия, но и в значительной мере за счет принципиально важных технологических новаций. В частности, с учетом представлений о функционировании терморегуляции у гомойотермных организмов, мы изменили подходы к фармакологическому обеспечению блокады механизмов терморегуляции. Исходя из предположения, что надежность выключения многократно дублированной системы будет возрастать при использовании нескольких фармакологических агентов, был модифицирован этот компонент анестезиологического обеспечения. Условно систему терморегуляции разделили на четыре звена с учетом того, что каждое из звеньев системы терморегуляции может быть частично или полностью заблокировано одним из имеющихся на вооружении фармакологических агентов. Из указанных, условно выделенных звеньев системы терморегуляции, контролировать можно следующие: 1) афферентные пути терморегуляции; 2) центры терморегуляции; 3) эфферентные пути физической и химической терморегуляции; 4) исполнительные метаболические звенья.

Для обоснования применения того или иного фармакологического агента принимались во внимание существующие представления в этой сфере. Так, согласно гипотезе А. Лабори (1970), все препараты, вызывающие гипотермию путем блокады химической терморегуляции, обладают общим интимным механизмом. Сущность его состоит в переключении окисления глюкозо-6-фосфата с обычного пути в цикле Кребса на пентозофосфатный путь. Благодаря этому уменьшается продукция НАД, а следовательно, мощность «калоригенного шунта». Однако следует учитывать, что согласно данным, представленным О. Ю. Урюповым (1969), гипотермизирующий эффект многих фармакологических агентов является побочным эффектом, связанным с воздействием на определенные звенья терморегуляции.

Каждый из применяемых фармакологических агентов в отдельности не в состоянии обеспечить продолжительной эффективной блокады терморегуляционного ответа. Проведенное в этом направлении исследование свидетельствует о том, что ни десинхронизация исполнительных процессов терморегуляции (ГОМК, диэтиловый эфир), ни выключение одного из эффекторных звеньев терморегуляции (миорелаксанты), ни изменение соотношений химической и физической терморегуляции не могут вызвать состояния полной пойкилотермии (О. Ю. Урюпов, 1969). Приведенные сведения на этапе применения искусственной гипотермии в 70-х годах XX в. свидетельствуют о несоответствии их с установкой, требующей при охлаждении использования поверхностного наркоза, прежде всего потому, что наркотическое торможение по своей природе является парабитическим и развивается в первую очередь в корковых структурах (Н. С. Робинер, 1962; И. С. Жоров, 1963).

Функционирование подкорковых структур выключается поэтапно только при углублении наркоза. Учитывая, что центры терморегуляции относятся к подкорковым структурам, фармакологическая деафферентация их возможна только при использовании более высоких доз анестетиков и наркотических анальгетиков. Это обстоятельство было известно пионерам внедрения гипотермии в кардиохирургию. Однако предпринятые попытки применения глубокого наркоза при реализации искусственной гипотермии (Б. С. Уваров, 1959; Б. А. Королев, 1960; W. O. Mc Quiston, 1950; H. Swan, 1954; P. Moulder, 1956; E. Blair et al., 1956; W. Bigelow, 1958, 1960; V. Bjork, 1960) были вскоре оставлены по вполне понятным причинам. Многочасовой глубокий наркоз способствовал падению АД, снижению оксигенации крови, появлению ацидотического сдвига, метаболических расстройств и других проявлений интоксикации (W. Overbeck, K. Wiemers, 1959; J. Dundee, R. King, 1959 и др.). В конечном итоге методологическая ошибка, в частности, многочасовое применение глубокого наркоза, похоронила идею выключения терморегуляции с его помощью. Было сделано ошибочное заключение об увеличении гистотоксического эффекта наркотических веществ в условиях гипотермии (Т. М. Дарбинян, 1964; Е. В. Гукевич, 1958; A. Dogliotti, E. Ciocatto, 1954; J. Dundee, R. King, 1959), причем, по мнению A. Dogliotti, E. Ciocatto (1954), токсичность наркотических средств возрастает в 10 раз. В дальнейшем выяснилось, что подобное заключение является справедливым лишь для условий скомпрометированной, неуправляемой гипотермии, о чем свидетельствовала большая выживаемость охлаждаемых без наркоза животных (Н. В. Коростовцева, 1976; Е. В. Майстрах, 1964).

Что же касается управляемой гипотермии, то подобное заключение вряд ли справедливо, поскольку антитоксический эффект гипотермии является лишь ее частным биологическим свойством среди других известных защитных эффектов — антигипоксического, антилучевого и других. Очевидно, что конечное проявление токсичности анестетиков при воспроизведении гипотермии будет зависеть от длительности наркоза, степени выключения реакций организма на охлаждение и темпа снижения температуры. Не вызывает сомнения и то, что гипотермия лишь «буферирует» токсичность анестетиков, что не оправдывает имевшее место стремление проводить многочасовой глубокий наркоз. По-видимому, подобная нелогичность была обусловлена специфическими особенностями бурно разрабатываемой в 50–60-х годах XX в. технологии гипотермии.

Особенность проблемы искусственной гипотермии состоит и в том, что некоторые положения являются неоспоримыми, а вытекающие из них практические установки нередко имели прямо противоположное толкование. Так, необходимость применения наркоза при активном физическом охлаждении является общепризнанной. Однако вопрос о виде анестетика, который необходимо использовать для этой цели, решался многими авторами по-разному. Достаточно указать, что пионеры внедрения гипотермии в клиническую практику осуществляли

охлаждение в условиях циклопропанового (W. Mc Quiston, 1949; F. Lewis, 1958), эфирного или эфирно-закисного (Т. М. Ларбинян, 1964; В. П. Стасюнас, 1957; П. А. Куприянов, 1959; В. И. Бураковский, 1961; Б. А. Королев и соавт., 1965; Virtue R., 1955; Swan H., 1956), флюотанового (D. Allen и соавт., 1959; W. Dan, 1960; Е. Н. Мешалкин и соавт., 1961; Р. Г. Алехина, 1967), фторотан-закисного (В. Д. Малышев и соавт., 1972) и даже закисно-кислородного (J. Dundel, R. King, 1959) наркоза. Отдельные авторы считали возможным использовать для этих целей виадрил (Г. Н. Андреев, 1964) и хлороформ (Г. И. Остапенко, 1967, 1969).

Подобное положение можно объяснить отсутствием общепринятой теории о природе происходящих в ЦНС нейрофункциональных сдвигов при охлаждении. В частности, считалось, что некоторые их наблюдаемых сдвигов по своей природе являются адаптивными, и целесообразность их торможения наркозом ставилась под сомнение (И. Р. Петров, Е. В. Гублер, 1961). Экспериментальные же данные свидетельствовали о том, что некоторые наркотизированные животные погибали при более высокой температуре по сравнению с охлаждаемыми без наркоза (Е. В. Майстрах, 1975; Н. В. Коростовцева, 1976). В этом плане неоправданные надежды возлагались на достижение «холодного наркоза». В настоящее время считается доказанным, что развивающееся в ЦНС торможение наступает только при 24–25 °С и по своей природе является патологическим (П. М. Старков, 1957; Е. В. Майстрах, 1975 и др.). В этой связи целесообразность фармакологического торможения ЦНС при охлаждении не оспаривалась, однако практика свидетельствовала о том, что «и в настоящее время... необходимость проведения общего охлаждения в условиях достаточного торможения центральной нервной системы учитывается не всеми исследователями в хирургии» (Н. В. Коростовцева, 1976).

Другой причиной, способствующей непринципиальному подходу к виду анестетика, являлось одно из положений современной анестезиологии, согласно которому характер патофизиологических сдвигов в организме определяется не видом анестетика, а его концентрацией (Л. П. Чепкий, 1972). Следствием этого утверждения было стремление к проведению поверхностного наркоза. Этот принцип является справедливым при обеспечении операций в условиях нормотермии. Известно, однако, что различные анестетики вызывают неоднозначную толерантность к холоду и оказывают при этом неидентичное влияние на метаболизм миокарда и сердечный выброс (Г. Ф. Архипова, 1971; K. Spohn et al., 1959; Isohikawa, Okamura, 1961). Поскольку гипотермия оказывает определенный кардиодепрессивный эффект, обеспечение ее безопасности возможно в условиях применения анестетиков, лишенных депрессирующего влияния на контрактильное состояние миокарда и сердечный выброс. В 60–70-х годах XX в. диэтиловый эфир в наибольшей степени удовлетворял указанным требованиям, однако многие исследователи считали допустимым использование и других анестетиков. В настоящее время принято, что для достижения глубокой седации предпочтитель-

но использовать комплекс препаратов (пропофол, барбитураты, бензодиазепины, наркотические анальгетики и т. д.).

Приведенные данные свидетельствуют о том, что в проблеме искусственной гипотермии не могут считаться исчерпанными вопросы, касающиеся анестезиологических аспектов предупреждения терморегуляционного ответа организма. В связи с этим представлялось целесообразным проведение анализа материалов, накопленных в НИИ патологии кровообращения МЗ РСФСР.

1.2. ОПИСАНИЕ И ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДВУХ ВАРИАНТОВ ГИПОТЕРМИЧЕСКОЙ ЗАЩИТЫ

В своих представлениях мы исходили из того, что использование общей гипотермической защиты в клиническом плане представляет «буферирование» последствий выключения сердца из кровообращения (окклюзии) на определенный срок. Следовательно, конечной целью искусственно воспроизводимой ОГЗ является получение максимально антигипоксического эффекта, сохранение энергетических ресурсов в миокарде и предупреждение необратимого разлада в системах регуляции. Подобное представление совокупности целей и задач, связанных с применением ОГЗ в кардиохирургии (Е. Н. Мешалкин, И. П. Верещагин, 1985), позволило нам выделить ряд общих положений анестезиологического плана. Главным из них является утверждение, что решение сложных задач возможно только путем использования многокомпонентного анестезиологического обеспечения. Далее: применяемое анестезиологическое обеспечение должно учитывать специфические особенности, связанные с хирургической тактикой в конкретных условиях.

Заметим при этом, что воспроизведение ОГЗ не имело и не имеет однозначного методического подхода, в чем можно убедиться при знакомстве с методиками обеспечения операций на «сухом» сердце (Н. Н. Расстригин, 1957; В. Н. Стасюнас, 1957; Г. А. Рябов, 1959; Е. Н. Мешалкин и соавт., 1961; Г. Н. Андреев, 1964; О. Д. Коллюцкая, 1964; Т. М. Дарбинян, 1964, 1973; Г. О. Анджелов, Л. И. Музыкант, 1965; В. И. Мусоркин, 1970; В. С. Сергиевский и соавт., 1972; Б. А. Королев и соавт., 1965, 1976; С. М. Зельников и соавт., 1970, 1976; Forrester A., 1967). Наши представления о возможностях обеспечения безопасности операций на «сухом» сердце в условиях ОГЗ эволюционно укладываются в два периода.

В первый период (1961–1969) мы полагали, что проблему обеспечения безопасности операций в условиях ОГЗ можно решить при соблюдении следующих основных принципов: общее медленное охлаждение (18–30 мин/1°) в условиях поверхностного наркоза (I₃–III₁ по Гведелу), глубокой кураризации тубарином 1 мг/кг массы больного) и медикаментозного обеспечения, включающего введе-

ние промедола или морфина (до 0,2 мг/кг), 10% раствора глюкозы (0,5 г/кг сухого вещества) с инсулином (до 0,5 ед./кг) и витаминами С, В₁, В₂, В₆. Для уменьшения опасности ацидотоксического сдвига непосредственно перед окклюзией вводили 6% раствор бикарбоната натрия (3 мл/кг). С целью профилактики фибрилляции желудочков сердца с 1965 г. использовали 30° раствор. В единичных наблюдениях этого периода с целью уменьшения опасности микротромбообразования и удлинения сроков окклюзии применяли гепарин (0,5 мг/кг). В качестве способа охлаждения использовались пузыри со льдом, которые в соответствии с рекомендациями W. Mc Guiston (1950), W. Dam (1960), A. Cohn и D. Allan (1959) укладывались в проекции магистральных сосудов.

После восстановления кровообращения общее медленное согревание грелками осуществлялось на фоне наркоза до 34°, после чего активное согревание прекращали. Перевод больных на спонтанное дыхание осуществляли после снятия остаточной кураризации прозерпином.

В методике обеспечения операций на «сухом» сердце в это время условно различалось пять этапов (табл. 1).

Т а б л и ц а 1

Соответствие проводимых мероприятий при первом варианте гипотермической защиты

Этапы	Принципиальные моменты
1. Охлаждение на 1° за 18–30 мин	Умеренная премедикация, вводный наркоз барбитуратами (5–7 мг/кг), интубация, глубокая кураризация, наркоз в стадии I ₃ –III ₁ , промедол либо морфин (0,1–0,2 мг/кг), введение 10% раствора глюкозы (0,5 г/кг) с инсулином (0,5 ед./кг) и витаминами
2. Предокклюзионный	Введение 6% раствора бикарбоната натрия (3 мл/кг), 30° этанола (0,5 мл 96° на 1 кг), гепарина (0,5 мг/кг)
3. Окклюзионный	Отсчет длительности окклюзии
4. Восстановление кровообращения	Введение 10% раствора хлористого кальция, 0,1% раствора адреналина, электрическая дефибриляция, возмещение кровопотери, введение гликозидов и антиаритмических средств, 6% раствора бикарбоната, протаминсульфата
5. Непосредственный послеоперационный	Активное согревание до 34°, введение прозерина, экстубация

Разрешающая способность первого варианта ОГЗ была ограниченной и позволяла выключать сердце из кровообращения — оптимально на 5 мин, максимально — на 8–10 мин (Е. Н. Мешалкин и соавт., 1969). Кроме того, оставались высокими риск первичной фибрилляции желудочков при снижении температуры ниже 31° и вероятность возникновения необратимой асистолии после коротких

сроков окклюзии. Эти обстоятельства, а также появление новых медикаментозных средств с мощным однонаправленным и клинически выраженным фармакологическим эффектом побудило нас пересмотреть и изменить некоторые положения методики.

Во второй период (1970–1978) проблему обеспечения безопасности операций на «сухом» сердце в условиях ОГЗ решали с соблюдением следующих принципов. Общее ускоренное охлаждение (1° за 7–8 мин) осуществлялось на фоне «углубленного» эфирного наркоза (III_2 по Гведелу), глубокой кураризации тубарином (1 мг/кг) и капельного введения оксибутирата натрия (100 мг/кг). Медикаментозное обеспечение включало также введение дроперидола и фентанила (по 0,2 мл/кг) либо морфина (вместо фентанила) в дозе до 0,5–1 мг/кг массы больного. В течение всего периода активного охлаждения внутривенно вводили 10% раствор глюкозы (0,5 г/кг) с инсулином (0,5 ед./кг). Подобное медикаментозное обеспечение позволяло поддерживать состояние выраженной периферической фазодилатации, предупреждало избыточные эффекты САС и обеспечивало большую сохранность энергетических ресурсов в миокарде.

Обязательным моментом для второго варианта ОГЗ было введение перед окклюзией гепарина (0,5–1 мг/кг) (Е. Н. Мешалкин и соавт., 1969, 1970). Принципиальными моментами обеспечения операции в условиях второго варианта ОГЗ было стремление к созданию после окклюзии физиологически выгодного онкотического и гидростатического соотношений с помощью 10–20% растворов альбумина (2 мл/кг) и проведение продленной ИВЛ до 18–24 ч после операции. Поскольку у нас не было сомнений в том, что «углубление» наркоза может способствовать проявлению неблагоприятных метаболических сдвигов в организме больных, требовалось каким-то образом уменьшить экспозицию анестетика. Выходом из создавшейся ситуации явилось компромиссное решение, сущность которого состояла в том, что мы «углубили» наркоз только до III_2 стадии и стали применять такое холодовое воздействие, которое обеспечивало ускоренное охлаждение (7–10 мин/ 1°C). В частности, простейшим способом оказалось использование мелкоколотого льда, который укладывали на область живота, шеи («воротничок»), на переднюю поверхность верхних и нижних конечностей.

При такой топографии максимально защищаются уязвимые гипоксией головной мозг и органы брюшной полости. Другим методическим приемом является обеспечение оптимального темпа активного охлаждения. Существующие представления на этот счет неоднозначны. Мы полагаем, что этот вопрос является крайне принципиальным, поскольку от его решения зависит достигнутый антигипоксический уровень гипотермии. Сторонники медленного темпа охлаждения (В. И. Бураковский, 1961; Т. М. Дарбинян, 1964; Б. А. Королев и соавт., 1965 и др.; N. Bigeloy, 1958) вполне логично обосновывали нецелесообразность использования быстрого охлаждения. Основные аргументы сводились к тому, что при быстром охлаждении увеличивается температурный градиент между охлаждаемыми

ми тканями и внутренними органами, что способствует возникновению «мозаичности» обмена (Е. В. Майстрах, 1964, 1975). Сочетание гипометаболизма одних тканей и гиперметаболизма других приводило к дискоординации обмена с возникновением фибрилляции желудочков и фибринолиза.

При медленном темпе охлаждения опасность этих осложнений несколько уменьшалась. Таким образом, доводы сторонников медленного темпа охлаждения вытекали из реальных условий обеспечения безопасности операций. Заметим, однако, что сторонники медленного темпа охлаждения применяли поверхностный наркоз. С позиции уточненных представлений о функционировании механизмов терморегуляции становится очевидным, что в подобных условиях невозможно предупредить терморегуляционный ответ организма, поэтому попытки форсирования охлаждения путем увеличения мощности холодового воздействия приводили к резкому усилению афферентной импульсации. По этой причине мы исходили из допущения, согласно которому конкретно достигнутому уровню фармакологической блокады механизмов терморегуляции соответствует некоторый оптимальный темп охлаждения, а возникновение терморегуляционного ответа в каждом конкретном случае отражает несоответствие фармакологической защиты агрессивности применяемого холодового воздействия. Так или иначе, но сторонники быстрого охлаждения не без основания считали, что при медленном темпе охлаждения легко истощаются резервные ресурсы организма, что снимает защитные возможности гипотермии (И. Р. Петров, Е. В. Гублер, 1961; И. П. Верецагин, В. И. Мусоркин, 1971; В. С. Сергиевский и соавт., 1973; А. Н. Сызганов и соавт., 1973 и др.). Приведенные аргументы позволяют позиции сторонников быстрого или медленного темпа охлаждения рассматривать не как полярные, а как альтернативные, обусловленные принципиальными положениями применяемой методики активного физического охлаждения.

При установлении оптимального темпа активного охлаждения в условиях второго варианта ОГЗ нами эмпирически найдено, что его величина соответствует 7–10 мин/1 °С. Дальнейшее увеличение скорости охлаждения в ряде случаев сопровождалось признаками «симпатической стимуляции». Это послужило основанием для методической установки, согласно которой мы стремились в условиях эфирного наркоза (III₂) поддерживать указанный темп охлаждения.

Необходимо отметить, что в условиях поверхностного наркоза темп охлаждения существенным образом зависит от массы и возраста больного, вида применявшегося анестетика, глубины кураризации и способа физического охлаждения (Т. М. Дарбинян, 1964; В. И. Мусоркин, 1972; В. Е. Копылов, 1975; Р. Г. АLEXИНА и соавт., 1976). В наших наблюдениях при втором варианте ОГЗ эта зависимость была менее жесткой. Так, средний темп охлаждения у детей соответственно составил:

- 4–6 лет — $5,1 \pm 0,3$ мин/1 °С;
- 7–10 лет — $6,6 \pm 0,5$ мин/1 °С;

- 11–15 лет — $7,0 \pm 0,6$ мин/1 °С;
- старше 15 лет — $8,9 \pm 0,5$ мин/1 °С.

Согревание больных при втором варианте ОГЗ имело некоторую особенность в связи с тем, что мы стали использовать для этих целей электроодеяло вместо медицинских грелок. Преимущества этого способа согревания совершенно очевидны. Исчезла необходимость в смене воды, грелок, а сам процесс стал более управляемым. Разогрев электроодеяла не допускали выше 40–45 °С. Активное согревание проходило без подачи анестетика в условиях «остаточной анестезии», однако в случае проявления признаков симпатической стимуляции использовались препараты для НЛА.

При обеспечении операций в условиях второго варианта ОГЗ с 1971 г. мы стали придерживаться установки, требовавшей проведения продленной ИВЛ до полного пробуждения больных и восстановления адекватного спонтанного дыхания. Вначале продленная ИВЛ осуществлялась только у больных, длительность окклюзии у которых превышала 10 мин. Затем продленная ИВЛ стала применяться у всех больных, оперированных на «сухом» сердце.

После согревания до температуры 34 °С у некоторых больных осуществлялась коррекция гипокалиемии растворами хлористого калия и панангина. Разрешающая антигипоксическая способность второго варианта ОГЗ оказалась более существенной, что позволило выключать сердце из кровообращения на 10–15 мин, максимально — до 20–25 мин и более.

При реализации второго варианта ОГЗ также условно выделяли пять этапов (табл. 2).

Таблица 2

Соответствие проводимых мероприятий при втором варианте общей гипотермической защиты

Этапы	Принципиальные моменты
1. Охлаждение на 1° за 7–10 мин	Умеренная премедикация, вводный наркоз барбитуратами (5–7 мг/кг), интубация, глубокая кураризация, наркоз в стадии III ₂ , фентанил (0,005 мг/кг) либо морфин (0,5–1,0 мг/кг), дроперидол (0,25 мг/кг), 10% раствор глюкозы (0,5 г/кг), инсулин (0,5 ед./кг), ГОМК (100 мг/кг)
2. Предокклюзионный	Введение 6% раствора бикарбоната натрия (3 мл/кг) и гепарина (0,5–1,0 мг/кг)
3. Окклюзионный	Отсчет длительности окклюзии, эвакуация и возврат крови
4. Восстановление кровообращения	Введение 5% раствора хлористого кальция, 0,2% раствора норадреналина, 6% раствора бикарбоната натрия, возврат крови, нейтрализация гепарина, начало активного согревания
5. Непосредственный послеоперационный	Активное согревание до 34°, принудительная ИВЛ, коррекция гипокалиемии

При воспроизведении ОГЗ основное значение приобретают клинические признаки течения гипотермии: реакция зрачков, выраженность слезотечения, динамика АД и пульса. Менее информативными являются ЭЭГ-критерии. Известно, что в стадии III_2 регистрируется однородный ритм с периодами кратковременного «молчания» (С. И. Ефуни, 1961). Однако такая классическая ЭЭГ-картина легко изменяется в сторону «углубления» при неизменной подаче анестетика в случае депрессии гемодинамики, особенно непосредственно после окклюзии. С тех пор, как мы стали применять ГОМК, обладающую способностью вызывать ЭЭГ-«молчание», метод утратил и без того ограниченные диагностические возможности. В этой связи основным критерием оценки глубины анестезии является реакция зрачков на свет. При поверхностном уровне анестезии наблюдается тенденция к расширению зрачка по мере снижения температуры с сохранением его реакции на свет (симптом Дарбинина). Другие признаки поверхностного эфирного наркоза — слезотечение, склонность к тахикардии, экстрасистолии и колебаниям артериального давления. При проведении охлаждения на фоне «углубленного» наркоза наблюдается отсутствие реакции зрачка на свет и меньшая степень расширения его при снижении температуры до 30° . В отдельных наблюдениях зрачок оставался узким даже при 30° .

Следует отметить, что для сохранения информативной ценности зрачковой реакции необходимо соблюдать три условия: дозу 0,1% р-ра атропина ограничить 0,2–0,3 мл; непосредственно перед охлаждением внутривенно вводить морфин (0,3–0,5 мг/кг); охлаждение нельзя начинать прежде, чем достигнут наркоз III_2 стадии. Эти требования вытекают из сущности происхождения гипотермического мидриаза. В частности, его проявлению способствуют атропиноподобное влияние холода на гладкую мускулатуру, холодовая гиперкатехоламинемия и ганглиоблокирующее влияние тубарина (Е. В. Майстрах, 1964; В. А. Бернштейн, 1973). Охлаждение на фоне наркоза в стадии III_2 протекало на фоне более стабильных уровней АД. Пульс по мере снижения температуры имел тенденцию к урежению, более выраженную по сравнению с наблюдаемой при первом варианте ОГЗ. Нарушений ритма не наблюдалось даже в момент «вывихивания» сердца в рану.

Суммируя различия двух вариантов ОГЗ, необходимо отметить, что для первого варианта принципиальным было проведение медленного охлаждения в условиях поверхностного наркоза, глубокой кураризации, использования малых доз наркотических анальгетиков, этанола и в отдельных наблюдениях гепарина. Для второго варианта ОГЗ принципиальным являлось ускоренное охлаждение в условиях «углубленного» эфирного наркоза, использование дроперидола, ГОМК, более массивных доз наркотических анальгетиков и обязательного введения гепарина перед окклюзией. При обосновании принципиальных положений для второго варианта ОГЗ нами учтены специфические особенности выполнения основного этапа операции. В частности, необходимость окклюзии полых вен

сопряжена с развитием необычной патофизиологической ситуации, для которой характерны генерализованный венозный стаз, нарастающие проявления гипоксемии и внутрисосудистого свертывания крови. В конечном итоге мы пришли к заключению, что обеспечение операций на «сухом» сердце в условиях ОГЗ требует реализации 8 задач анестезиологического обеспечения (рис. 2).



Рис. 2. Задачи анестезиологического обеспечения при операциях на «сухом» сердце в условиях ОГЗ

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК К ВВЕДЕНИЮ И ГЛ. 1

1. Бартон А. Человек в условиях холода / А. Бартон, О. Эдхольм. — М. ; Л., 1957.
2. Бигелоу В. Применение гипотермии в большой хирургии / В. Бигелоу // Вестн. хирургии. — 1958. — 311. — С. 3–15.
3. Верещагин И. П. Общая гипотермическая защита (28–31 °С) в хирургии «сухого» сердца : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / И. П. Верещагин. — М., 1982.
4. Иванов К. П. Биоэнергетика и температурный гомеостаз / К. П. Иванов. — Л. : Наука, 1972.
5. Лабори А. Актуальные вопросы реаниматологии и гипотермии / А. Лабори. — М. : Медицина, 1964.
6. Майстрах Е. В. Гипотермия и анабиоз / Е. В. Майстрах. — Л. : Наука, 1964.
7. Мезенцев Г. Д. Эвакуация и возврат крови при хирургической коррекции дефектов перегородок сердца у больных, оперированных в условиях гипотермии / Г. Д. Мезенцев, Е. Е. Литасова, И. П. Верещагин [и др.]. // Сб. науч. трудов КМИ. — 1975. — Т. 109. — С. 180–181.

8. Мешалкин Е. Н. Трипсинемия в реакциях организма на повреждение / Е. Н. Мешалкин, В. С. Сергиевский, А. В. Сувернев, Г. К. Глейм. — Новосибирск : Наука, 1982.

9. Мешалкин Е. Н. Феноменология гипотермических окклюзий (28–30 °С) в кардиохирургии / Е. Н. Мешалкин, И. П. Верещагин, Ю. А. Власов [и др.]. — Новосибирск, 1983, Препринт №433, СО АН СССР. — 43 с.

10. Мешалкин Е. Н. Окклюзии в условиях неглубокой гипотермической защиты / Е. Н. Мешалкин, И. П. Верещагин. — Новосибирск : Наука, 1985.

11. Петров И. Р. Искусственная гипотермия / И. Р. Петров, Е. В. Гублер. — М. : Медгиз, 1961.

12. Сергиевский В. С. Гипотермия как метод снижения трипсинемии после кардиохирургических операций / В. С. Сергиевский, А. В. Сувернев, И. П. Верещагин [и др.] // Гипотермическая защита в хирургии сердца. — Новосибирск, 1981. — С. 98–102.

13. Скулачев В. П. Разобшение окисления и фосфорилирования в скелетных мышцах как механизм химической терморегуляции / В. П. Скулачев // Теплообразование в организме. — Киев, 1964. — С. 200–201.

14. Тимофеев Н. Н. Гипобиоз и криобиоз / Н. Н. Тимофеев. — М., 2005.

15. Хаскин В. В. Энергетика теплообразования и адаптация к холоду / В. В. Хаскин. — Новосибирск : Наука, 1975.

16. Bruck K. Which environmental temperature does the premature infant prefer? / K. Bruck // Pediatrics. — 1968. — 41:1027–30.

17. Sarman I. Rewarming preterm baby on a heated, water-filled mattress / I. Sarman, J. Can, R. Tunell // Archives of Disease in Childhood. — 1989. — 64. — 687–692.

18. Sarman I. Assessment of thermal conditions in neonatal care: Use of a mannequin of premature baby size / I. Sarman, D. Bolin, Holmer, R. Tunell // American J. of Perinatology. — 1992. — 9. — 239–246.

19. Sarman I. Thermal responses and heart rates of low-birth-weight premature babies during daily care on a heated water-filled mattress / I. Sarman // Acta Paediatrica. — 1992. — 81. — 15–20.

20. Sarman I. Thermally controlled water-filled mattresses for warming preterm baby: a physical assessment / I. Sarman, T. Ribbe, R. Tunell // Medical&Biological, Engineering&Computing. — 1993. — 31. — 639–643.

21. Tunell R. The water-filled heated mattress. An alternative to incubator care in developed and developing countries? / R. Tunell, I. Sarman // Neonatal Physiological Measurements ; ed. by P. Rolfe. — London : Butterworths, 1986:419–23.

ГЛАВА 2

ОСОБЕННОСТИ ПОДДЕРЖАНИЯ ТЕПЛОВОГО ГОМЕОСТАЗА В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ ВЫХАЖИВАНИЯ НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ

Температура младенца зависит от участка, на котором проводится измерение. Центральная (или внутренняя) температура должна поддерживаться между 36,7 и 37,0 °C и измеряется ректальным термометром. Он вводится на 3 см в прямую кишку у доношенного младенца или на 2 см у недоношенного и должен оставаться там по крайней мере 30 с. Подмышечная температура также аппроксимирует внутреннюю температуру, но термометр необходимо держать подмышкой по крайней мере 2 мин. Температура кожи ниже, чем внутренняя температура, а кожа туловища теплее, чем кожа на периферии. Температура кожных покровов регистрируется путем закрепления термистора на абдоминальном участке кожи. Нормальная абдоминальная температура составляет 35,5–36,5 °C у доношенных младенцев и 36,2–37,2 °C у маленьких недоношенных младенцев. Если разница между абдоминальной и периферической температурой (например, носком ноги) велика, то у младенца имеет место вазоконстрикция с целью сохранения тепла (или потому что он инфицирован или находится в шоке). Если разница небольшая, у него имеет место вазодилатация и попытка сброса излишнего тепла. В том случае, когда у доношенных младенцев наблюдается гипертермия, эта информация важна для того, чтобы отличать инфекцию от перегрева, обусловленного высокой температурой окружающей среды.

В целом терморегуляция у новорожденных значительно менее совершенна, чем у взрослых. Это проявляется в неустойчивости температуры тела. Уве-

личение теплопродукции выражено относительно слабо, отсутствует холодовая дрожь. Усиление теплоотдачи ограничено относительно высокой температурой кожи в термонейтральной зоне и относительно малым количеством образующегося пота. Недостаточная эффективность терморегуляции связана и с относительно большой поверхностью тела, а также с низкой термоизоляцией организма. Более высокая температура термоиндифферентной зоны у детей обусловлена соотношением теплопродукции и теплоотдачи. Теплопродукция в тканях новорожденных в расчете на 1 кг их массы приблизительно в 1,4 раза выше, чем у взрослых, но и теплоотдача у новорожденных вследствие относительной большой поверхности тела и низкой термоизоляции происходит в 2,5 раза интенсивнее, чем у взрослых, поэтому для сохранения постоянной температуры тела требуется более высокая температура внешней среды [Глебовский, 1988].

При рождении ребенок испытывает первую холодовую нагрузку. Даже если в родильной комнате +25 °С, перепад температур достигает 13 градусов (в матке температура около 38 °С), причем это происходит на фоне стресса при прохождении через родовые пути. Потребность в кислороде сразу же после рождения повышается в 4 раза. Для сравнения заметим, что для взрослых увеличение потребления кислорода на 76 % происходит при холодовой нагрузке, которая считается большой, т. е. при 40–50 ккал в потере тепла, не компенсированных за время холодового воздействия, что соответствует пребыванию около 1 минуты в воде при 0 °С. И хотя повышение потребности в кислороде у ребенка вызвано не только перепадом температур, тем не менее видно, какую нагрузку выдерживает его организм.

Если мы понаблюдаем за новорожденными и грудными детьми, ведущими естественный образ жизни, то будем поражены их способностью производить тепло. Высокие энергетические затраты на единицу массы тела в периоде новорожденности (при этом самые высокие в этом периоде) обусловлены относительно большой величиной поверхности тела. Связанный с этим высокий уровень теплоотдачи якобы и определяет первично самый высокий уровень теплопродукции в этом периоде.

Между тем относительно большая величина поверхности тела не только обуславливает значительную теплоотдачу, но и обеспечивает большую величину поверхности рецептивного поля, рефлекторно стимулирующего механизм химической терморегуляции, в первую очередь осуществляющейся скелетной мускулатурой. Именно этим, по-видимому, можно объяснить большую или меньшую степень оголенности поверхность тела едва ли не у всех млекопитающих. Этот факт, являющийся до последнего времени совершенно непонятным, имеет глубокий адаптивный физиологический смысл. Вместе с тем анализ позволил обнаружить, что в раннем постнатальном возрасте и в последующие периоды индивидуального развития отнюдь не потери тепла, как это можно было бы думать, т.е. не величина поверхности тела и связанная с ней теплоотдача, являются фак-

тором, первично регулирующим теплообразование. Напротив, физиологические особенности поверхности тела, различие ее относительной величины и связанные с ними механизмы теплоотдачи лишь вторично приспособительно преобразуются к меняющемуся уровню теплопродукции в разные возрастные периоды. Более того, уровень теплообразования в раннем постнатальном возрасте превышает возможности теплоотдачи, обеспечиваемые не только величиной поверхности, но и максимальной вазодилатацией ее и малым коэффициентом теплоизоляции. Последнее, в частности, имеет свое выражение в сравнительно высокой температуре поверхности кожи и тем самым в малой величине внутреннего температурного градиента [Аршавский, 1982].

Если предположить, что новорожденные, находящиеся в ОРИТ, пребывают в состоянии стресса, то усиленная нутритивная поддержка, вероятно, была бы благом, так как будет субстратом для теплопродукции, так сказать, топливо для костра термогенеза. Но в зависимости от пускового фактора стресса [Касымов, 2012] дети могут находиться как в состоянии гипер-, так и гипометаболизма, причем последний является защитной реакцией организма на перенесенную гипоксию. Тогда нутритивная поддержка, не соответствующая метаболическому статусу, вероятно, не только не повлияет на термогенез, но и усугубит ситуацию в целом. Возможно, если в ситуации с гипометаболизмом рациональную нутритивную поддержку сочетать с реактиваторами гипобиоза (например, препараты на основе янтарной кислоты), удастся каким-то образом сделать выход из гипотермии более плавным, т. е. без метаболических осложнений.

2.1. ОСОБЕННОСТИ ПОДДЕРЖАНИЯ ТЕПЛОВОГО ГОМЕОСТАЗА В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ ВЫХАЖИВАНИЯ НОВОРОЖДЕННЫХ

Одним из достижений последних лет XX в. признается возможность выхаживания недоношенных детей с критической массой тела. Статистические данные приводимых результатов в отделениях реанимации новорожденных в различных странах и регионах мира характеризуются клинически и социально значимыми различиями (Н. П. Шабалов, 1997). Однако в большинстве публикаций признается, что слагаемыми медицинского успеха являются: обеспечение температурного комфорта (1), поддержание физиологического уровня газообмена, вплоть до применения режимов ИВЛ (2) и обязательное использование частичного или полного парентерального питания (3).

В связи со спецификой настоящей публикации отметим некоторые принципиально значимые в эволюционном аспекте предложенные практические реше-

ния проблемы контроля температурного статуса у недоношенных детей. Впервые в истории температурный инкубатор был разработан в Санкт-Петербурге в 1835 г. Затем S. Tarnier (1878) создал прототип современных моделей Кувеза для недоношенных новорожденных, что, согласно сводной статистике отечественных и зарубежных авторов, способствовало снижению смертности детей с массой тела менее 2000 г до уровня 38 %. В историческом плане заслуживают внимание разработка и внедрение в клиническую практику инкубатора открытого типа с источником лучевого тепла (1967) и метода кенгуру (skin to skin care), в котором использован принцип контакта кожи недоношенного ребенка с кожей матери (1980). Последним достижением в реализации управляемого теплового гомеостаза у новорожденных признается научно обоснованная разработка и внедрение в клиническую практику аналогов моделей так называемого теплового матрасика (J. Sarman, G. Can, R. Tunell, 1989; J. Sarman, T. Ribble, R. Tunell, 1993).

Резюмируя приведенные, признаваемые наукой и практикой, сведения, есть основания согласиться с заключением экспертов ВОЗ. В частности, показатели материнской и детской смертности, в том числе и у новорожденных с критической массой тела, признаются критериями достоверной количественной оценки состояния медицинской науки и практики в конкретных странах и отдельных регионах.

2.2. ОСОБЕННОСТИ ТЕРМОРЕГУЛЯЦИИ У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ

В практической деятельности врачей-неонатологов и анестезиологов-реаниматологов принято за аксиому, что теплообмен у новорожденных определяется результирующими составляющими теплопродукции и теплопотерь согласно общепринятой интегральной формулы

$$Q_{\text{тпр}} = Q_{\text{к}} + Q_{\text{п}} + Q_{\text{рад}} + Q_{\text{исп}}.$$

Однако справедливость этой аксиомы имеет некоторые клинически значимые отличия у новорожденных с критической массой тела. Так, фактор теплообмена путем **конвекции** в условиях модели используемого инкубатора зависит от эффектов турбулентных и ламинарных потоков слоев тепла и влажного воздуха на поверхности кожи ребенка. Известно, что турбулентные и ламинарные потоки воздуха ускоряют потери тепла путем конвекции. Учитывая, что находящиеся в инкубаторах недоношенные дети периодически подвергаются открыванию дверок инкубатора (разгерметизации), это увеличивает удельный вклад конвек-

ционно обусловленных потерь тепла, что может повлечь снижение температуры тела ребенка.

Для того, чтобы демпфировать отрицательную роль этого фактора, исследователи и практикующие врачи предлагают две рекомендации. Первая — поддерживать температуру окружающей среды на уровне температуры воздуха в инкубаторе. Естественно, что эта рекомендация в северных и средних широтах трудно осуществима. Вторая полезная рекомендация — использовать систему подогрева ребенка на водяном матрасике, что представляется более оправданным технологическим приемом.

Физическое явление **кондукции** при передаче тепла у новорожденных, когда в физическом плане необходимы площадь контакта и градиент температур между телом ребенка и поверхностью инкубатора, согласно данным исследователей находится в пределах до 15 % от общих теплопотерь. Наиболее адекватной является практическая рекомендация, согласно которой для сохранения температурного комфорта у новорожденных необходимо либо поддерживать температуру поверхности инкубатора на уровне температуры тела ребенка, либо увеличить термоизолирующую прослойку между телом новорожденного и матрасом.

Что же касается фактора **теплового излучения** (передачи тепла с участием инфракрасного спектра электромагнитного излучения), то у новорожденных детей необходимо учитывать опасность вероятного переохлаждения. Это происходит в клинических ситуациях, когда ребенка помещают рядом с источником низкой температуры (батарея, стена, транспортное средство). Наиболее обоснованной представляется рекомендация, согласно которой оправдано теплоизолирующее пеленание ребенка или портативная система обогрева на водяном матрасике. Отметим, что у новорожденных наибольшие теплопотери происходят с кожных покровов головы, поэтому при транспортировке новорожденных целесообразна укладка с ориентацией каудальных отделов к потенциальному источнику радиационного теплообмена. Необходимо учитывать (в летнее время), что при равенстве температур тела и окружающей среды теплоотдача прекращается и возникает угроза перегрева вследствие отрицательного градиента температур.

В неонатологии, анестезиологии и реаниматологии также учитывается **фактор испарения**, способный повлиять на термобаланс в организме новорожденных и детей других возрастных групп. Известно, что в этом физическом процессе в зависимости от температуры и влажности окружающего воздуха при испарении 1 мл воды теряется 0,58 ккал. У новорожденных потери тепла происходят вследствие испарения амниотической жидкости, влаги со слизистых дыхательных путей (транскутанные и трансмукозные процессы), а также вследствие пототделения в процессе естественной перспирации (рис. 3).

С учетом выше приведенных сведений о факторах термобаланса у новорожденных в настоящее время признается, что для профилактики переохлаждения

новорожденных наиболее эффективным способом является немедленное эффективное обтирание и изолирующее теплое пеленание.

Практикующие врачи в неонатальной сфере медицинской практики учитывают, что после рождения ребенка в первые дни жизни теплотери определяются фактором испарения, а также принимают во внимание пагубные эффекты радиации и конвекции. Для демпфирования их стрессорных эффектов наиболее рациональным способом является искусственное создание термонейтральных условий окружающей среды, позволяющих поддерживать температуру тела у новорожденных в пределах $36,5\text{--}37,0\text{ }^{\circ}\text{C}$. В подобной клинической ситуации метаболические процессы позволяют обеспечивать температурный гомеостаз у новорожденных и их жизнедеятельность. В клинической практике также учитывается закономерность, согласно которой у недоношенных новорожденных (24–25 нед гестации) проявляется пойкилотермность, что требует управляемого и контролируемого поддержания температуры окружающей среды несколько более высокой, чем температура кожи и тела.

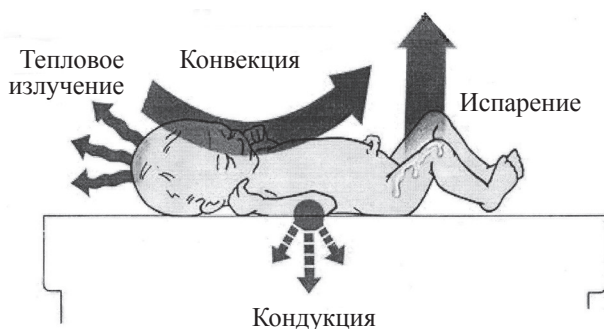


Рис. 3. Внешние механизмы нарушения термобаланса у новорожденных

В научно-практическом плане заслуживает внимание то обстоятельство, что у недоношенных новорожденных значимость механизмов «дрожательного» и немышечного термогенеза отличается от эффектов таковых у взрослых. В частности, у недоношенных детей основным источником термогенеза является метаболический компонент, обусловленный окислением так называемого бурого жира. Его величина у новорожденных может составлять до 8 % от массы тела. Морфологические особенности бурого жира и его энергетически теплопродуцирующие возможности биологически значимо отличаются от таковых у преобладающего по массе белого жира. Отметим, что метаболизм бурого жира регулируется в том числе с помощью механизмов терморегуляции с участием стрессорного медиатора норадреналина. Стресс-индуцируемый липолиз у новорожденных вносит существенный вклад в теплопродуцируемый пул.

Итак, в неонатологической практике необходимо учитывать факторы риска в вероятности опасного нарушения теплового баланса у новорожденных. Приводим здесь основные из них:

- функциональная несостоятельность центра терморегуляции и ее механизмов;
- относительно большая поверхность тела новорожденного по отношению к его массе на фоне тонкого слоя подкожного жира;
- дефицит бурого жира;
- постуральный фактор (неподвижное положение ребенка увеличивает площадь контакта с поверхностью окружающей среды);
- сниженный адаптационный резерв в увеличении общего потребления кислорода в ответ на холодовое воздействие внешней среды.

В случае если факторы риска нарушения теплового баланса становятся причиной жизненно опасного осложнения у новорожденных, дальнейшие патофизиологические события реализуются с участием симпатического компонента холодового стресса (рис. 4).



Рис. 4. Роль симпатической нервной системы в реализации холодового стресса у новорожденных (по S. Baumgart, 1993)

Известно, что до рождения ребенка его жизнеобеспечение в околоплодных водах матки осуществляется через сосуды плаценты с температурным оптимом в пределах 37,5–38,0 °С. Сразу после рождения, вследствие ограниченных первоначальных возможностей механизмов терморегуляции и термоагрессивности внешней среды, вероятность переохлаждения новорожденного (особенно недо-

ношенного) резко возрастает в любое время года. Естественно, что в средних широтах в осеннее-зимний период года резко возрастает вероятность развития неуправляемой гипотермии у новорожденных.

В неонатологической практике чаще всего выделяют три *степени неуправляемой гипотермии* у новорожденных: легкая (35,9–36,0 °С в прямой кишке), умеренная (32,0–35,9 °С) и тяжелая (ниже 32,0 °С). В развитии неуправляемой гипотермии основное значение имеет фактор потери тепла через влажную кожную поверхность новорожденного. Это связано с тем обстоятельством, что соотношение площади поверхности тела к массе тела новорожденного в 2–3 раза (!) превышает этот показатель у взрослых, а термопродуцирующие возможности не сопоставимы с таковыми у гомойотермных взрослых. Следовательно, вероятность развития неуправляемой гипотермии у новорожденных практически возможна только за счет физиологически дозволенного управляемого увеличения температуры окружающей внешней среды.

В настоящее время в неонатологической практике принципиальными практическими рекомендациями являются:

- недопущение факторов «мокрый и раздетый»;
- исключение контакта с металлическими поверхностями;
- при телесном контакте с матерью комфортной температурой в палате является 25 °С.

Отметим, что эти рекомендации в неонатологической практике патогенетически обоснованы. Установлено, что стрессирующий эффект нахождения раздетого ребенка при температуре 25 °С эквивалентен таковому при пребывании раздетого взрослого человека при температуре окружающей среды 0 °С.

С учетом приведенных аргументов в настоящее время не является предметом дискуссии утверждение, согласно которому у недоношенных новорожденных между фактором «гипотермия» и уровнем младенческой смертности закономерно прослеживается прямая, тесная корреляционная связь. Начальное клиническое проявление указанной закономерности — отказ новорожденного от сосания с последующим замедлением роста и прибавления в массу тела новорожденного. В неонатологических учреждениях г. Новосибирска реализуется следующий принцип: тотчас после рождения ребенка необходимо обтереть сухим теплым полотенцем или пеленкой и приложить к маме, чтобы его тело находилось в тесном соприкосновении с ее телом, при этом можно укрыть ребенка одеялом. Эти простые действия позволяют согреть даже тех детей, которые после рождения уже получили охлаждение. Как правило, после родов температура кожи на поверхности грудной клетки матери составляет 36,0–37,0 °С, что оптимально для жизнедеятельности ребенка. Телесный контакт новорожденного и его мамы способствует установлению эмоционального контакта и содействует раннему включению грудного вскармливания.

В тех случаях, когда ребенок имеет массу тела менее 2,5 кг или после рождения ему была оказана помощь реаниматологом, обычно возникает необходимость в дополнительном согревании. В подобных клинических ситуациях у малышей признаком холодового стресса являются холодные ручки и ножки. Традиционно акушеры дотрагиваются до конечностей ребенка во время осмотра с целью раннего выявления «гипотермии» (Е. Н. Колотова, 2010).

Таким образом, согласно наиболее предпочтительной (рациональной) тактике ведения начального этапа жизнедеятельности новорожденных являются патогенетически и клинически обоснованные следующие компоненты:

- контакт с матерью skin to skin (принцип кенгуру);
- теплая комната (место) или теплая кровать;
- источник лучистого тепла или инкубатор;
- система обогрева на водяном матрасике.

Естественно, что выбор концепции обеспечения выживаемости недоношенных новорожденных, компонентов методического обеспечения в конкретных клинических ситуациях определяется возможностями технического обеспечения и профессионализма персонала (Е. Н. Колотова, 2010; А. Н. Шмаков, 2009; Г. В. Грицан, 2010). На примере клинического опыта обеспечения безопасности транспортировки женщин с осложненной беременностью и недоношенных новорожденных в Красноярском крае и Новосибирской области (даже в зимнее время) доказано, что эта проблема вполне разрешима (А. Н. Шмаков, 2009; Г. В. Грицан, 2010).

Одним из факторов снижения уровня летальности недоношенных новорожденных является соблюдение современных методических рекомендаций по обеспечению термостабильного гомеостаза.

2.3. ЛОКАЛЬНЫЕ РАЗНОСТИ ТЕМПЕРАТУР (ТЕМПЕРАТУРНЫЕ ГРАДИЕНТЫ)

Тепло, вырабатываемое организмом в норме (т. е. в условиях равновесия), отдается в окружающее пространство поверхностью тела. Таким образом, в соответствии с физическими законами распространения тепловых потоков температура частей тела, располагающихся вблизи его поверхности, должна быть ниже температуры его центральных частей. В конечностях существует продольный (осевой) температурный градиент, а также радиальный (перпендикулярный поверхности) температурный градиент. В связи с неправильностью геометрических форм тела пространственное распределение температуры тела описывается сложной трехмерной функцией. Например, когда легко одетый взрослый чело-

век находится в помещении с температурой воздуха 20 °С, температура глубокой мышечной части бедра составляет 35 °С, глубоких слоев икроножной мышцы — 33 °С, в центре стопы — лишь 27–28 °С, а ректальная температура равна примерно 37 °С [Hensel et al., 1973]. Колебания температуры тела, вызванные изменениями внешней температуры, выражены в значительно большей степени вблизи поверхности тела и в концевых частях (акральных зонах) конечностей. Если упростить действительную картину, то можно выделить «пойкилотермную» оболочку, или поверхностный слой, и «гомойотермную» сердцевину, или внутренний слой [Aschoff, 1958].

2.4. ТЕМПЕРАТУРНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ВНУТРЕННИХ ЧАСТЕЙ ТЕЛА

При ближайшем рассмотрении оказывается, что внутренняя температура тела сама по себе не является постоянной ни в пространственном, ни во временном отношении. Даже в термонеutralных условиях различия температур во внутренних областях составляют 0,2–1,2 °С; в головном мозге существует радиальный температурный градиент более чем в 1 °С от центральной части до наружной. Как правило, наиболее высокая температура отмечается в прямой кишке, а не в печени, как это было принято считать ранее [Hensel, 1981]. В связи со всем сказанным выше невозможно указать одно значение для температуры тела. На практике, однако, достаточно найти определенный участок, температура в котором может рассматриваться как репрезентативная для всей внутренней части тела, поскольку обычно интерес представляют изменения температуры во времени. При измерениях температуры в клинике наиболее важно выбрать легкодоступный участок с незначительными пространственными колебаниями температуры, чтобы некоторые изменения в положении измерительного прибора не влияли на стандартное значение температуры.

Диагностика холодовой дезадаптации основана на определении кожно-ректального градиента температур (норма 0,4–0,6 °С). При адаптации к снижению температуры среды кожная температура снижается, а ректальная растет (градиент увеличивается, становясь больше 0,6 °С), при дезадаптации энергетические резервы истощены, способность мышц связывать избыточный кислород исчерпана, поэтому теплопродукция снижается, что выражается в снижении кожно-ректального градиента до 0,3 °С и ниже. По нашим наблюдениям [Шмаков, 2007], корреляция существует между ректальной температурой и кожно-ректальным градиентом ($r = 0,649$; $p < 0,05$) и отсутствует при сравнении градиента и температуры кожи ($r = 0,168$; $p < 0,6$).

Авторы выделяют следующие варианты терморегуляции у новорожденных (табл. 3).

Термогенез новорожденных полностью зависит от перекисного окисления «бурого жира». Медиатором является норадреналин, поддерживают реакцию термогенеза гормоны щитовидной железы. Таким образом, все состояния, активирующие выброс катехоламинов: снижение температуры среды, боль, гиповолемия, токсическое действие кислорода — неизбежно приводят сначала к повышению, а затем к снижению кожно-ректального температурного градиента. Поскольку исходом перечисленных состояний является воспаление, кожно-ректальный градиент может использоваться для прогнозирования исхода воспалительной реакции.

Т а б л и ц а 3

Варианты терморегуляции у новорожденных

Вариант	Температура кожи	Ректальная температура	Кожно-ректальный градиент
Повышенная теплопродукция	↔	↑	↑↑
Повышенная теплоотдача	↑	↔	↔
Невозможность повышения теплопродукции	↔	↓	↓↓

Примечание. ↑ — повышение; ↑↑ — сильное повышение; ↓ — понижение; ↓↓ — сильное понижение; ↔ — неопределенная реакция.

Прогностически неблагоприятно снижение кожно-ректального температурного градиента до 0,3 °С и ниже в течение более 6 ч после прекращения стрессогенного воздействия. Повышение градиента более 1 °С некоторые авторы считают патогномичным признаком гиповолемии, хотя этот факт отражает лишь спазм сосудов кожи при высокой теплопродукции, возможный в любой ситуации, сопровождающейся централизацией кровообращения.

2.5. ПРИЧИНЫ ГИПЕРТЕРМИИ У НОВОРОЖДЕННЫХ И ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕБНОЙ ТАКТИКИ

В неонатологической практике неуправляемая гипертермия (повышение температуры тела ребенка выше 37,5 °С) регистрируется достаточно редко. Однако при возникновении гипертермии риск гибели детей выше, чем при переохлаждении новорожденных. Как правило, развитию гипертермии у новорожденных способствуют внешние факторы: высокая температура окружающей среды, эф-

факты источников внешнего тепла и неадекватная теплоизоляция ребенка. Реже гипертермия является следствием лихорадки простудно-инфекционного генеза. В практике важно установить клиническую значимость этиологического фактора, так как манифестация внешних проявлений гипертермии имеет сходную клиническую картину (тахипноэ, тахикардия, гиперемия кожных покровов, красный оттенок лица и т. д.). Внешнее поведение ребенка выражается в двигательном возбуждении, крике, а затем в развитии летаргического состояния. Неуправляемая гипертермия у новорожденных заканчивается судорожным возбуждением и комой.

Таким образом, основными причинами неуправляемой гипертермии у новорожденных являются:

- простудно-инфекционные состояния;
- неадекватное укутывание при неагрессивной погоде;
- эффекты температурного фактора на природе и в автомобильном салоне;
- оставление ребенка слишком близко к источнику тепла, в частности, неисправного инкубатора.

Отметим, что в методических рекомендациях неонатологов принципиальным положением является требование контроля температуры ребенка в условиях применения нагревательных приборов, источников лучевой энергии и инкубатора. Это справедливое требование оправдано даже в условиях современной системы термосервоконтроля.

В структуре трудно контролируемых гипертермических состояний в педиатрической практике особое место занимает синдром Омбредана. Если при перегревании тела ребенка увеличиваются жидкостные потери (чрезмерное потоотделение), наблюдаются гиперемия кожных покровов, тахипноэ и тахикардия, то при развитии синдрома Омбредана резко проявляется бледность кожных покровов у ребенка. При развитии синдрома Омбредана вероятность неонатальной смертности резко возрастает. Существующие сведения о цепочке танатогенеза, в том числе и наши исследования, позволяют утверждать, что в подобных ситуациях необходимо демпфировать эффекты трипсинемии и эффективно, контролируемо осуществлять краниocereбральное охлаждение с помощью мелкоколотого льда в целлофановых пакетах. Бледность кожных покровов у ребенка при развитии синдрома Омбредана объясняется эффектом централизации кровообращения. Периферическая централизация кровообращения сопровождается одновременным снижением кровообращения в мезентериальных сосудах. Ишемизация кишечника, поджелудочной железы и почек влечет эффекты протеолиза, липолиза и прерывания адекватного пути энергообеспечения. У новорожденных и детей раннего возраста может произойти запуск механизмов синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови и каскада цитокиновых реакций.

Традиционно в отечественной неонатологической практике применяются три основных способа поддержания адекватной температуры тела у новорожденных, в том числе и недоношенных детей с низкой массой тела. Для этого используются кувезы, подогреваемые кровати и специальные (реанимационные) столики, оснащенные источником лучевого обогрева. Критерием адекватности обеспечения температурного оптимума является достижение температуры кожи у ребенка в пределах 36,2–36,5 °С, а температуры тела (в аксимилярной или ректальной области) в пределах 36,0–37,0 °С.

Для того, чтобы сократить трудно контролируемые потери воды вследствие испарения с поверхности тела новорожденного, в кувезах поддерживают влажность воздуха в пределах 60 %.

В настоящее время в неонатологической практике приобретает популярность пропагандируемый на западе принцип кенгуру. Сущность его состоит в том, что выхаживание новорожденного, в том числе и с критической массой тела, осуществляется путем тесного контакта матери с ребенком. Контакт кожи матери с кожей ребенка обеспечивает поддержание адекватного теплоравновесия в связи с факторами массы тела и градиентом температур. Подобный способ выхаживания новорожденных с критической массой тела заслуживает внимания, патогенетически оправдан, но в силу экзотичности и социальной сложности вряд ли найдет массовое применение. Однако прагматические взгляды при реализации принципа кенгуру послужили стимулом для создания более контролируемых и более физиологичных способов обеспечения термонейтральных условий внешней среды для новорожденных. Так, в 1989 г. шведский неонатолог R. Tunell разработал и внедрил в клиническую практику модель водяного матрасика, позволяющего даже у недоношенных детей сохранять тепло и общение с матерью. Далее было установлено, что смертность в группе новорожденных, где использовались водяные матрасики с подогревом, оказалась в 1,5 раза меньше регистрируемой при традиционном использовании инкубатора. Этот факт способствовал заключению, согласно которому водяной матрасик с подогревом имитирует замену прямого кожного контакта недоношенного ребенка с поверхностью матери в условиях отделения интенсивной терапии и реанимации.

Были проведены рандомизированные исследования, целью которых являлось выяснение эффективности выхаживания недоношенных новорожденных в условиях термоинкубатора и открытой кровати с подогреваемым водяным матрасом. Клинически значимыми маркерами были: температура тела ребенка и ее колебания (1), среднесуточная прибавка в массе тела (2), фактор естественного грудного вскармливания (3), состояние неврологического статуса при выписке из роддома (4). Результаты исследований свидетельствуют о том, что выхаживание проблемных новорожденных с использованием водяного подогреваемого матрасика может быть альтернативой инкубаторного ведения.

Таким образом, есть основания согласиться, что предложенные способы обогрева новорожденных на водяных матрасиках могут использоваться в системе эффективного и бережного выхаживания новорожденных с критической массой тела при рождении. Исходя из современных технических и технологических возможностей, в конкретных климатических ситуациях имеется возможность дифференцированного подхода для выбора рационального варианта поддержания комфортной температуры окружающей среды на этапах выхаживания новорожденных, в том числе и с критической массой тела.

Среди существующих методических рекомендаций заслуживает внимания положение, согласно которому при проведении реанимационных мероприятий сразу после рождения ребенка оправдано использовать источник лучистого тепла с мощностью 400–600 Вт на расстоянии 80 см от поверхности реанимационного стола с температурой воздуха в пределах 25 °С. Кроме того, клинической практикой подтверждено, что нахождение новорожденных в инкубаторах в течение первых нескольких дней после рождения патогенетически обосновано и клинически оправдано. Указанная клиническая акция клинически значимо влияет на качество течения послеродового периода. Дальнейшее ведение новорожденных возможно с использованием открытых реанимационных систем с использованием лучистого тепла, позволяющего поддерживать температуру окружающей среды в пределах 25 °С. Также допустим вариант термообеспечения, когда используются комбинация термообогрева на водяном матрасике и действия верхнего источника лучистого обогрева. Дальнейшая тактика выхаживания определяется физическим состоянием ребенка и его жизнеспособностью в окружении матери.

Согласно заключениям экспертов ВОЗ контролируемое управление термобалансом новорожденных является социально значимым фактором снижения неонатальной и младенческой смертности. Современная система выхаживания и лечения новорожденных базируется на использовании современных реанимационных технологий и рациональной тактики управляемого поддержания температурного комфорта у новорожденных.

2.6. ВЛИЯНИЕ НЕПРЕДНАМЕРЕННОЙ ГИПОТЕРМИИ, УРОВНЕЙ ГЛИКЕМИИ И ЛАКТАТЕМИИ НА КОНЕЧНЫЙ РЕЗУЛЬТАТ ЛЕЧЕНИЯ У ОПЕРИРОВАННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ

Набор материала для данного исследования проводили в 2000–2005 гг. в сплошной выборке оперированных новорожденных детей в возрасте от 0 до 3 сут внеутробной жизни. Все больные перенесли гипотермию во время операции. Гипотермией считали пищеводную температуру ниже 36,5 °С. Из исследования были исключены больные, оперированные по поводу перитонита (12 чел.),

поскольку результат лечения этих пациентов определяется не столько хирургической агрессией, сколько запущенностью и тяжестью сепсиса. Окончательное количество участников — 164.

Внутри группы I выделены подгруппы по выраженности гипотермии: Ia (пищеводная температура к концу операции ниже 35 °С, 114 пациентов) и Ib (пищеводная температура к концу операции в интервале 35,0–36,0 °С, 50 пациентов). Распределение по видам патологии и летальности приведено в табл. 4. Исследовали уровни гликемии, лактатемии на этапах: в конце операции (а), через 6 ч (б) и через 24 ч после окончания операции (в). Обоснование выбора этапов: этап (а) рассматривали как базовый, отражающий эффекты суммы факторов хирургической агрессии; этап (б) выбран, поскольку именно к шестому часу достигнуто согревание тела с пищеводной температурой выше 36,5 °С у 100 % участников; этап (в) расценивали как время, достаточное для проявления собственных регуляторных возможностей с минимальным влиянием перенесенной хирургической агрессии. Величину кожной и пищеводной температуры регистрировали непрерывно, оценивая на тех же этапах. Оцениваемый конечный результат — летальность. Срок регистрации результата — 28 сут после операции. Все больные нуждались в искусственной вентиляции легких в предоперационном периоде, взяты в операционную с нормальными показателями гликемии (вариационный размах 2,8–5,4 ммоль/л) и лактатемии (вариационный размах 1,8–2,5 ммоль/л).

Таблица 4

Распределение исследуемых больных в подгруппах

Диагностические группы	Подгруппа Ia (пищеводная $t < 35\text{ }^{\circ}\text{C}$)			Подгруппа Ib (пищеводная $t < 35\text{--}36\text{ }^{\circ}\text{C}$)		
	Итого	Умерло (чел. (%))	Длительность операции (ч) $M \pm \sigma$	Итого	Умерло (чел. (%))	Длительность операции (ч) $M \pm \sigma$
Диафрагмальные грыжи	11	4 (36,4)	$0,9979 \pm 0,2102^*$	8	4 (50)	$0,78 \pm 0,1603^*$
Атрезии верхних и средних отделов пищеварительного тракта	48	7 (14,6)		16	2 (12,5)	
Атрезии ануса и (или) прямой кишки	43	2 (4,6)		11	0	
Гастрошизис	12	3 (25)		15	4 (26,7)	
Всего...	114	16 (14,0)		50	10 (20,0)	

* Значимое отличие от подгруппы Ia ($p < 0,05$; критерий Стьюдента с поправкой Бонферрони).

Снижение температуры больных к концу операции зависело от продолжительности операции и при ранговом корреляционном анализе по Спирмену обнаружилось очень тесную прямую связь с длительностью операции ($r = 0,987$; $p = 0,000$). В подгруппе Ia (табл. 5) на этапе (а) кожная и пищеводная температуры у выживших и умерших больных статистически значимо не отличались, но уже на этом этапе кожно-пищеводный температурный градиент был существенно выше у выживших. Эта закономерность сохранялась и на последующих этапах: нормализовались кожная и пищеводная температуры, но кожно-пищеводный градиент оставался низким у больных с летальным исходом.

К концу операции все больные имели повышенный уровень лактата, но при благоприятном исходе этот показатель, так же как и гликемия, нормализовался к 6-му часу после операции, а для пациентов с летальным исходом был характерен уровень лактата выше 2,5 ммоль/л к 6-му часу. В конце операции гликемия имела тенденцию к снижению ниже стресс-нормы у выживших пациентов и была существенно ниже нормы у умерших.

Особенностью данной подгруппы является значимо более низкая гликемия и более высокая лактатемия на этапе (а) у выживших по сравнению с пациентами из группы Ia. Можно предполагать, что при меньшей продолжительности действия холодового фактора большая часть этих больных реализовала рефлекс Щербака в виде адекватного повышения термогенеза, что требовало повышенной утилизации глюкозы и задержало утилизацию лактата. Межгрупповых отличий этих показателей на этапах (б) и (в) не отмечено, а кожно-пищеводный температурный градиент на всех этапах был сопоставим в обеих подгруппах (критерий Ньюмена — Кейлса).

Те же закономерности отмечены у больных из группы Ib (табл. 6).

Количество умерших в подгруппах в зависимости от продолжительности операции, температуры в конце операции и вида патологии при сопоставлении по критерию χ^2 не отличалось, поэтому для дальнейшего анализа подгруппы были объединены: 138 выживших пациентов и 26 с последующим летальным исходом. После объединения рассмотрели на этапах (б) и (в) встречаемость критических значений показателей: кожно-пищеводного температурного градиента ниже 0,3 °C; лактата сыворотки более 2,5 ммоль/л; гликемии ниже 3 ммоль/л. Выбранные значения традиционно рассматриваются в литературе как предикторы неблагоприятного прогноза. Результаты сравнений представлены в табл. 7–9.

При вычислении отношения шансов (odds ratio, OR) на выживание в зависимости от встречаемости кожно-пищеводного температурного градиента менее 0,3 °C на этапе (б) OR = 4,327; на этапе (в) OR = 4,456. Другими словами, на обоих этапах вероятность летального исхода статистически значимо в 4 раза выше у пациентов со значениями кожно-пищеводного температурного градиента менее 0,3 °C.

Динамика исследуемых показателей в подгруппе Ia на выделенных этапах ($M \pm \sigma$)

Показатель	Выжившие ($n = 98$)			Умершие ($n = 16$)		
	Этап (а)	Этап (б)	Этап (в)	Этап (а)	Этап (б)	Этап (в)
Гликемия (ммоль/л)	$2,79 \pm 0,498$	$3,43 \pm 0,741^*$	$3,82 \pm 0,624^*$	$1,98 \pm 0,229$	$2,46 \pm 0,193^*$	$3,0 \pm 0,155^*$
Лактат (ммоль/л)	$4,51 \pm 1,908$	$2,13 \pm 0,398^*$	$1,79 \pm 0,196^*$	$5,46 \pm 1,357$	$2,63 \pm 0,396^*$	$2,11 \pm 0,188^*$
Температура кожи ($^{\circ}\text{C}$)	$33,8 \pm 0,605$	$36,6 \pm 0,287^*$	$36,7 \pm 0,247^*$	$34,0 \pm 0,239$	$36,4 \pm 0,161^*$	$36,7 \pm 0,255^*$
Температура пищеводная ($^{\circ}\text{C}$)	$34,4 \pm 0,486$	$37,2 \pm 0,308^*$	$37,3 \pm 0,276^*$	$34,3 \pm 0,198$	$36,7 \pm 0,185^*$	$37,1 \pm 0,328^*$
Кожно-пищеводный градиент ($^{\circ}\text{C}$)	$0,31 \pm 0,3$	$0,67 \pm 0,174^*$	$0,68 \pm 0,137^*$	$0,2 \pm 0,081$	$0,25 \pm 0,111$	$0,325 \pm 0,134$

* Значимое отличие от этапа (а) ($p < 0,05$; критерий Стьюдента с поправкой Бонферрони).Динамика исследуемых показателей в подгруппе Ib на выделенных этапах ($M \pm \sigma$)

Показатели	Выжившие ($n = 40$)			Умершие ($n = 10$)		
	Этап (а)	Этап (б)	Этап (в)	Этап (а)	Этап (б)	Этап (в)
Гликемия (ммоль/л)	$2,4 \pm 0,479^*$	$3,37 \pm 0,545^{* \diamond}$	$3,5 \pm 0,434^*$	$2,0 \pm 0,267$	$2,7 \pm 0,232^*$	$3,14 \pm 0,1897^*$
Лактат (ммоль/л)	$6,2 \pm 1,9$	$1,88 \pm 0,218^*$	$1,72 \pm 0,199^*$	$6,6 \pm 1,78$	$2,6 \pm 0,476^*$	$2,1 \pm 0,183^*$
Температура кожи ($^{\circ}\text{C}$)	$34,7 \pm 0,513$	$36,6 \pm 0,246^*$	$36,6 \pm 0,216^*$	$34,7 \pm 0,551$	$36,4 \pm 0,173^*$	$36,7 \pm 0,181^*$
Температура пищеводная ($^{\circ}\text{C}$)	$35,5 \pm 0,475$	$37,2 \pm 0,302^*$	$37,3 \pm 0,257^*$	$35,0 \pm 0,53$	$36,5 \pm 0,144^*$	$37,0 \pm 0,132^*$
Кожно-пищеводный градиент ($^{\circ}\text{C}$)	$0,35 \pm 0,213$	$0,67 \pm 0,204^*$	$0,71 \pm 0,224$	$0,21 \pm 0,099$	$0,25 \pm 0,0667$	$0,3 \pm 0,0873$

* Значимое отличие от этапа (а) ($p < 0,05$; критерий Стьюдента с поправкой Бонферрони). \diamond Значимое отличие от аналогичного показателя в подгруппе Ia на данном этапе.

Для уровня лактата выше 2,5 ммоль/л на этапе (б) OR = 3,53, на этапе (в) OR = 3,47. Таким образом, вероятность смерти на обоих этапах в 3,5 раза выше у пациентов с уровнем лактата сыворотки более 2,5 ммоль/л, хотя на этапе (в) эту разницу нельзя считать достоверной ($p = 0,222$).

Для гликемии ниже 3 ммоль/л на этапе (б) OR = 2,76, на этапе (в) OR = 5,24, т. е. на этапе (б) для пациентов с гипогликемией вероятность летального исхода была почти в 3 раза выше, чем для пациентов без гипогликемии, а на этапе (в) повысилась почти вдвое: риск умереть для пациента с гипогликемией в 5 раз выше, чем при нормогликемией. Отношения шансов на обоих этапах статистически достоверны.

Т а б л и ц а 7

Встречаемость значения кожно-пищеводного температурного градиента меньше 0,3 °С у выживших и умерших пациентов из группы I через 6 и 24 ч после операции

Этап	Распределение	Наличие	Отсутствие	χ^2 (p)
(б)	Умершие	11	15	9,302 (0,002)
	Выжившие	20	118	
(в)	Умершие	5	21	4,548 (0,033)
	Выжившие	7	131	

Т а б л и ц а 8

Встречаемость содержания лактата в сыворотке более 2,5 ммоль/л у выживших и умерших пациентов из группы I через 6 и 24 ч после операции

Этап	Распределение	Наличие	Отсутствие	χ^2 (p)
(б)	Умершие	16	10	7,497 (0,006)
	Выжившие	43	95	
(в)	Умершие	3	23	1,494 (0,222)
	Выжившие	5	133	

Т а б л и ц а 9

Встречаемость значения гликемии менее 3 ммоль/л у выживших и умерших пациентов из группы I через 6 и 24 ч после операции

Этап	Распределение	Наличие	Отсутствие	χ^2 (p)
(б)	Умершие	14	12	4,686 (0,030)
	Выжившие	41	97	
(в)	Умершие	5	21	5,549 (0,018)
	Выжившие	6	132	

Как видно, несмотря на стопроцентный уровень нормализации температуры «ядра» тела к шестому часу послеоперационного периода, критические значения исследуемых показателей встречались демонстративно чаще у пациентов с последующим летальным исходом, чем у выживших. Таким образом, само по себе снижение температуры поверхности или сердцевины тела не ассоциировалось с риском смерти. Более важным оказался показатель, характеризующий соотношение термогенеза и теплоотдачи — кожно-пищеводный температурный градиент, значения которого менее 0,3 °С к шестому часу после операции ассоциировались с невозможностью адекватного повышения термогенеза при данной интенсивности теплоотдачи. Для последующего летального исхода было характерно сочетание: гипогликемия, лактатемия, низкий кожно-пищеводный температурный градиент к 6-му часу после операции. Эти факторы оставались значимыми и через сутки после операции. С учетом особенно яркой информативности гипогликемии, как предиктора неблагоприятного исхода, мы изменили протокол интенсивной терапии в части углеводной дотации в первые сутки после операции с фиксированного значения (3 г/кг в сутки) до количества, необходимого для поддержания гликемии не ниже 3 ммоль/л.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК К ГЛ. 2

1. *Аршавский И. А.* Физиологические механизмы и закономерности индивидуального развития / И. А. Аршавский. — М., 1982. — С. 110.
2. *Глебовский В. Д.* Физиология плода и детей / В. Д. Глебовский. — М., 1988. — С. 121, 123.
3. *Касымов В. А.* Температурный баланс и расход энергии у новорожденных в тяжелых и критических состояниях : дис. ... канд. мед. наук / В. А. Касымов. — Новосибирск, 2012.
4. *Шабалов Н. П.* Неонатология / Н. П. Шабалов. — СПб. : Спец Лит, 1997. — Т. 1.
5. *Шмаков А. Н.* Критические состояния новорожденных (технология дистанционного консультирования и эвакуации) / А. Н. Шмаков, В. Н. Кохно. — Новосибирск, 2007. — С. 44, 78, 79.
6. *Aschoff J.* Kern und Schale in Warmehaushalt des Menschen / J. Aschoff, R. Wever// *Naturwissenschaften*. — 45. — 477 (1958).
7. *Bruck K.* Heat production and temperature regulation / K. Bruck // *Perinatal Physiology* (V. Stave, ed.). — New York : Plenum Publ. Corp., 1978. — P. 455–498.
8. *Hensel H.* Homeothermic Organisms / H. Hensel, K. Bruck, P. Paths// *Temperature and Life*. — Berlin ; Heidelberg ; New York, Springer, 1973. — P. 503–761.

9. *Hensel H.* Thermoreception and Temperature Regulation / H. Hensel. — London Academic Press, 1981.

10. *Morris R.* Influence of ambient temperature on patient temperature during intraabdominal surgery/ R. Morris // *Ann. Surg.* — 1971. — 173. — 230–233.

11. *Sessler D. I.* Isoflurane-induced vasodilation minimally increases cutaneous heat loss / D. I. Sessler, J. McGuire, A. Moayeri, J. Hynson // *Anesthesiology*. — 1991. — 74. — 226–232.

12. *Sinclair J. S.* Temperature Regulation and Energy Metabolism in the Newborn / J. S. Sinclair (ed.) — New York ; San Francisco ; London : Grune & Stratton, 1978.

13. *Young C. C.* Clinical Monitoring / C. C Young, R. N. Sladen / C. Christopher // *International Anesthesiology Clinics*. — 1996. — Vol. 34, N 3.

ГЛАВА 3

ИСКУСТВЕННАЯ ОБЩАЯ ГИПОТЕРМИЯ В КОМПЛЕКСНОЙ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ ОТЕКА ГОЛОВНОГО МОЗГА

В 50-е годы XX столетия терапевтическая гипотермия нашла первое применение в нейрохирургии для создания бескровного хирургического поля при операции по поводу внутричерепной аневризмы [Polderman, Kees, 2004]. Большинство первых исследований уделяло основное внимание применению глубокой гипотермии с температурой тела в интервале 20–25 °С (68–77 °Ф), т. е. «глубокой гипотермии». Однако большая частота опасных осложнений побудила вернуться к «мягкой», или поверхностной, гипотермии в интервалах 32–34 °С (90–93 °Ф). В 1950-е годы доктор Росомофф продемонстрировал на собаках положительный эффект искусственно общей умеренной гипотермии после ишемии головного мозга и травматического поражения головного мозга [Ibid]. Проведенные в 1980-е годы дополнительные исследования на животных показали способность умеренной гипотермии играть роль общей неспецифической нейрозащиты после блокады кровотока к головному мозгу. Эти полученные на животных данные были подтверждены двумя основополагающими исследованиями на людях, которые были одновременно опубликованы в 2002 г. в *New England Journal of Medicine*. Оба исследования, одно из которых было проведено в Европе, а другое в Австралии, продемонстрировали положительный эффект общей искусственной умеренной гипотермии в лечении постреанимационной болезни. Было установлено, что искусственная ОГ высокоэффективна как для лечения, так и для профилактики отека мозга при острой печеночной недостаточности.

В экспериментах на модели острой печеночной недостаточности было установлено, что ОГ 35 °С (mild) достоверно задерживала начало комы и отека мозга, причем этот эффект авторы связывали со снижением проницаемости ГЭБ для

аммония, а также достоверным снижением концентрации глутамата в интерстициальном мозговом пространстве (С. Rose et al., 2000). Из известных эффектов ОГ (t «ядра» тела 32 °С) авторы особенно выделяют снижение ВЧД за счет противоотечного эффекта, с последующим ростом центрального перфузионного давления (J. Vaquero et al., 2005).

3.1. ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ С ТРАВМАТИЧЕСКИМИ ПОРАЖЕНИЯМИ ГОЛОВНОГО, СПИННОГО МОЗГА И ОТЕКОМ МОЗГА

Исследования на животных показали все выгоды лечения с использованием искусственной ОГ при травматических поражениях ЦНС, однако клинические исследования дали противоречивые результаты относительно оптимальной температуры и продолжительности охлаждения. Полагают, что охлаждение «ядра» тела до уровня 33 °С предотвращает вторичное неврологическое поражение после тяжелой травмы ЦНС [Arcure, Harrison, 2009]. Правительства Австралии и Новой Зеландии субсидировали начатое в 2010 г. исследование, в котором 512 пациентов, отобранных с помощью случайной выборки, охлаждали и постепенно согревали после травматического поражения головного мозга. Во второй, отобранной с помощью случайной выборки группе проводили стандартное лечение без охлаждения и постепенного согревания. Накопленные данные в результате сотен экспериментальных и клинических исследований, в том числе и новосибирской школой анестезиологов, свидетельствуют о возможности эффективно использовать ГТ в терапии ЧМТ, посттравматической болезни и спинальной травмы. В этой главе представлены данные анализа как позитивных эффектов терапевтической гипотермии, так и причин низкой эффективности клинического использования ОГ. Учет этих обстоятельств позволит многократно усилить эффект терапевтической ГТ и окончательно снять сомнения в необходимости ее применения при острых травматических и ишемических поражениях ЦНС.

3.2. МЕХАНИЗМЫ НЕЙРОЗАЩИТЫ ПРИ ОБЩЕЙ ИСКУССТВЕННОЙ ГИПОТЕРМИИ

В серии экспериментов 1950–1960-х годов было доказано, что искусственная ОГ уменьшает выраженность отека мозга, ВЧД и смертность при ЧМТ (Rosomoff, Gilbert, 1955; Rosomoff, 1959; Shulman and Rosomoff, 1959; Clasen et al., 1968). Дальнейшие работы показали, что искусственная ОГ при ЧМТ высокоэффектив-

на при ее реализации в первые 15 мин, но эффективность снижается при применении более чем через 30 мин (Lyeth et al., 1993). Однозначный эффект наблюдался при начале общей искусственной ГТ до травмы (2 ч *t* «ядра» 32 °C) (Palmer et al., 1993). Искусственная общая гипотермия (32 °C), проводимая сразу после травмы в течение 4 ч, достоверно уменьшала церебральный отек, однако к 24-му часу разница с неормотермической группой сравнения исчезала. На 5-е сутки объем поражения при морфологическом исследовании также не отличался от группы сравнения. Это объясняет, почему характерная явным противоотечным и органопротективным эффектом кратковременная гипотермия не обладает достаточно убедительным эффектом в клинике (Robert T. Mansfield et al., 1996).

Посттравматическая гипотермия (30 °C) в течение 3 ч достоверно защищала нейроны в зоне гиппокампа при оценке на 3-и сутки после ЧМТ, однако на 2-й мес этот эффект исчезал, из чего авторы делают вывод о том, что гипотермия задерживает, но не предотвращает гибель нейронов. Наш опыт позволяет заключить, что искусственная глубокая гипотермия (< 28 °C) сама по себе способна активировать гибель нейронов и процессы демиелинизации за счет активации воспалительных механизмов, о чем свидетельствуют и другие авторы [Dietrich et al., 1993]. Приведенные данные подтверждают нейропротективные эффекты поверхностной и умеренной ГТ, хотя точные механизмы защитного эффекта долго оставались неясными.

Первые обоснования роли гипотермии как нейрозащитного средства исследователи связывали с замедлением клеточного обмена в результате снижения температуры тела. При снижении температуры на каждый градус Цельсия клеточный обмен замедляется на 5–7 %, поэтому в большинстве ранних гипотез предполагалось, что гипотермия снижает вредное влияние ишемии за счет уменьшения потребности организма в кислороде [Polderman, Kees, 2004]. Соответственно исследователи почти исключительно уделяли внимание применению глубокой гипотермии, поскольку считалось, что лечебное действие гипотермии напрямую связано со степенью снижения температуры. Однако впоследствии было доказано, что даже небольшое снижение температуры тела может служить нейрозащитой. Это обстоятельство позволяет предположить, что защитный эффект искусственной ОГ может быть связан не только с развивающимся гипометаболизмом. Например, снижение метаболизма и антигипоксанта́ный эффект в значительно большей степени выражен при использовании седативных препаратов (бензодиазепины, барбитураты), хотя достоверный позитивный эффект в плане выживаемости этих методов пока не доказан [Bratton et al., 2007].

Примечательно, что даже небольшое снижение температуры тела способствует увеличению стабильности клеточных мембран в периоды дефицита кис-

лорода. Стабилизируя клеточные мембраны, ОГ позволяет предотвратить пост-гипоксический каскад патофизиологических реакций, поэтому использование искусственной ОГ может уменьшить реперфузионные повреждения, вызываемые окислительным стрессом после восстановления кровотока в ЦНС. При реперфузии возникают воспалительные реакции, приводящие к повышенному внутричерепному давлению, отеку мозга и его гипоксии, которое ведет к повреждению клеток и в некоторых ситуациях к их гибели. Так, на модели окклюзии средней мозговой артерии у крыс отмечено защитное влияние умеренной ГТ (30 °С) на выраженность инфаркта, причем тяжесть поражения коррелировала с выраженностью инфильтрации зоны ишемии нейтрофилами и макрофагами (H. Chen et al., 1992)

Противоотечный эффект гипотермии достаточно хорошо изучен. Очевидна роль кальций-блокирующего эффекта гипотермии, доказано снижение активности ферментов, принимающих участие в развитии посттравматического отека головного мозга (фактор Хаггемана, эластаза, ферменты системы комплемента, калликреин-кининовой системы, свертывающей системы крови). Известна также способность гипотермии уменьшать или предотвращать клеточный отек благодаря мембрано-стабилизирующему эффекту. Очевидно, что увеличение мозгового кровотока при использовании гипотермии связано преимущественно именно с ее противоотечным эффектом.

Таким образом, базисные механизмы нейропротекции при использовании искусственной общей гипотермии как минимум включают (J. Sahuquillo et. al., 2007):

- прямой противоотечный эффект;
- снижение метаболических потребностей мозга;
- модулирующий эффект на мозговой кровоток;
- снижение потребления кислорода;
- блокаду экситотоксических механизмов (снижение концентрации глутамата в интерстиции и активности NMDA-рецепторов);
- снижение кальций-зависимой активации (HSP72);
- цитопротекцию белого вещества головного мозга.

Наиболее значимыми, на наш взгляд, являются противоотечный эффект и позитивное влияние на мозговой кровоток. Вместе с тем практически каждый год появляются новые данные о механизмах нейропротекции общей искусственной ГТ. Например, защитный эффект общей ГТ может быть связан с индукцией белков теплового шока, в частности, heat shock protein 72 (HSP72) в миокарде, макрофагах, эндотелии. Считается, что именно с индукцией белков теплового шока связана повышенная резистентность клеток к ишемии и гипоксии (M Qing. et al., 2002).

Матричные металлопротеиназы, как известно, играют важную роль в развитии острого отека мозга и вторичных поражений после ишемического инсульта и ЧМТ. После ЧМТ значительный рост активности матричной металлопротеиназы-9 в тканях кортикальной и гиппокампа отмечен как в первые часы, так и на 5-е сутки. Напротив, в группе с использованием общей ГТ уровень ММП-9 в первые сутки был значительно снижен. Общая ГТ не предотвращала в последующем активацию металлопротеиназ, однако следует отметить, что общую ГТ проводили всего 4 ч, что явно недостаточно (J. S. Truettner et al., 2005). В последующем было показано, что гипотермия большей продолжительностью способна достоверно снизить объем поражений и выраженность отека головного мозга после травмы или ишемии.

Таким образом, уже известны основные механизмы нейропротекции при использовании искусственной гипотермии. Однако для понимания ошибок и неудач использования ГТ в программе лечения отека мозга, на наш взгляд, необходимо оценить эффект ГТ на гематоэнцефалический барьер и течение воспалительных реакций в ЦНС при повреждении.

3.3. РОЛЬ ГЭБ И ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ МЕХАНИЗМОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ ОТЕКА МОЗГА. ВЛИЯНИЕ ГТ НА ФУНКЦИЮ ГЕМАТОЭНЦЕФАЛИЧЕСКОГО БАРЬЕРА

Травма мозга, ишемия, субарахноидальное кровоизлияние, гипоксия — все эти и другие повреждающие факторы являются активаторами комплекса реакций, известных как воспаление. Воспалительные каскады могут активироваться свободно-радикальными реакциями, протеиназами крови, а также нейтрофилами, быстро мигрирующими в очаг повреждения (табл. 10). Мощным активатором воспаления, как известно, является ишемия с последующей реперфузией. Есть основания полагать, что именно теория воспалительного генеза отека мозга является максимально убедительной. Рассматривая отек мозга как воспалительную реакцию, становится понятным отсутствие должного терапевтического эффекта от большинства терапевтических воздействий, принятых в прошлом веке. Более того, предлагая новые терапевтические подходы, желательно в первую очередь оценивать влияние этих методов на течение воспаления. Однако здесь следует подчеркнуть, что за развитие воспаления в ЦНС отвечает еще одна структура, в норме выполняющая защитную роль, но при экстремальном воздействии активация этой системы может привести к гибели ЦНС и организма. Речь идет о гематоэнцефалическом барьере.

Гематоэнцефалический барьер, как известно, состоит:

- из эндотелия кровеносных капилляров;
- базальной мембраны капилляров;
- пограничной глиальной мембраны из отростков астроцитов и микроглии.

Таблица 10

Механизмы развития воспаления в ответ на повреждение ЦНС

Механизм	Описание
Реакция Фентона	Химическая реакция неферментативного образования из перекиси водорода высокореакционных гидроксильных радикалов в присутствии металлов переменной валентности. Например, ионы железа (II) окисляются пероксидом водорода до ионов железа (III), а затем снова под действием пероксида превращаются в железо (II): $\text{Fe}^{2+} + \text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow \text{Fe}^{3+} + \text{OH}\cdot + \text{OH}^-$ $\text{Fe}^{3+} + \text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow \text{Fe}^{2+} + \text{OOH}\cdot + \text{H}^+$
Активация фактора Хагемана	Фактор XII (Хагемана) — протеид, активизируемый коллагеном, контактом с чужеродной поверхностью, адреналином и рядом протеолитических ферментов (эластазой, плазмином) XII фактор активирует ряд протеолитических каскадов плазмы крови, ответственных за развитие ДВС-синдрома и воспаления. В частности, фактор XII инициирует внутрисосудистую коагуляцию, кроме того, фактор XII переводит прекалликреины плазмы в калликреины. Активный фактор XII служит активатором фибринолиза. Возможна активация системы комплемента с генерацией наиболее агрессивных C3–C5 фрагментов
Активация гранулоцитов и моноцитов крови	Активация происходит вследствие ишемии — реперфузии, воздействия ряда цитокинов (IL-8), производных фосфолипидов (ФАТ), контакта с денатурированным белком или тромботическими массами, температурного воздействия (гипотермия, гипертермия) Характеризуется выбросом протеиназ (эластаза), активных форм кислорода («респираторный взрыв»), лейкотриенов Активация гранулоцитов считается основным путем повреждения эндотелия сосудов

В представлениях о гематоэнцефалическом барьере основными положениями являются следующие: 1) проникновение веществ в мозг осуществляется главным образом не через ликворные пути, а через кровеносную систему на уровне капилляр — нервная клетка; 2) гематоэнцефалический барьер является в большей степени не анатомическим образованием, а функциональным понятием, характеризующим определенный физиологический механизм. Как любой существующий в организме физиологический механизм, гематоэнцефалический барьер находится под регулирующим влиянием нервной и гуморальной систем;

3) ГЭБ по функции и клеточному составу близок ретикулоэндотелиальной системе. Так же как РЭС, он может быть источником медиаторов, опасных не только для местного окружения, но и для организма в целом (ФНО, ФАТ и т. д.).

Таким образом, гистогематический барьер имеет двойную функцию: регуляторную и защитную. Регуляторная функция ГЭБ обеспечивает относительное постоянство физических и физико-химических свойств, химического состава, физиологической активности межклеточной среды органа в зависимости от его функционального состояния. Защитная функция гистогематического барьера заключается в защите мозга от поступления чужеродных или токсичных веществ эндо- и экзогенной природы.

Ведущим компонентом морфологического субстрата гематоэнцефалического барьера, обеспечивающим его функции, является **стенка** капилляра мозга. У взрослого организма основным путем движения вещества в нервные клетки является гематогенный (т. е. через стенки капилляров); ликворный путь становится вспомогательным, дополнительным. Основной функцией, характеризующей гематоэнцефалический барьер, является проницаемость сосудистой стенки. Регуляция проницаемости гематоэнцефалического барьера, в свою очередь, осуществляется гуморальными факторами, в том числе глиального происхождения [Yang et al., 2009]. В формировании ГЭБ кроме эндотелия принимают участие микроглия и астроциты. Известно, что 99 % фагоцитов мозга представлены микроглией, т. е. макрофагами костномозгового происхождения, способными генерировать провоспалительные медиаторы в ответ на травму и ишемию мозга. Установлено, что 30 % фагоцитов в посттравматическом фокусе спустя пять дней после травмы представляют собой новые макрофаги костно-мозгового происхождения, отвечающие за развитие воспаления не только в зоне повреждения, но и диффузно в ткани мозга. Многочисленные данные исследований свидетельствуют о том, что именно провоспалительные цитокины глиального происхождения активируют реакции альтерации как в зоне повреждения, так и в зонах ЦНС, не подвергнувшись непосредственному травматическому воздействию. Другие клетки, представляющие глию, классифицируются как астроциты. Модуляция кровотока и диаметра кровеносных сосудов осуществляется также астроцитами, поскольку эти клетки способны к генерации кальциевых сигналов в ответ на нейрональную активность. Астроглия участвует в контроле кровотока, регулируя высвобождение некоторых специфических веществ (R. Bernardi et al., 2001).

Глиальные клетки мозга способны продуцировать медиаторы, влияющие на выживание нейронов при различных поражениях ЦНС. Эти же клетки способны индуцировать воспалительную реакцию, причем провоспалительные цитокины генерируются как микроглией, так и астроцитами. Астроглия также способна высвобождать нейротрансмиттеры, регулирующие активность нейронов, а также факторы роста для репарации ЦНС.

Одна из основных функций астроцитов — формирование гематоэнцефалического барьера, что само по себе подразумевает участие астроцитов в реакции на повреждение ЦНС (табл. 11). Цитокиновая сеть, образуемая микроглией и астроцитами, участвует в формировании «глиального рубца» в зоне повреждения ЦНС. Эта реактивная глия, в свою очередь, также влияет на выживание и функцию окружающих нейронов (D. Giulian, 1989).

Таким образом, представленные данные свидетельствуют о том, что именно реакции эндотелия и глиальных элементов регулируют альтерационные процессы в мозге и вторичное поражение ЦНС, поэтому посттравматический отек мозга, по-видимому, является вариантом воспалительной (энцефалической) реакции. Следовательно, целенаправленное воздействие на активность эндотелия и глиальных клеток может оказаться важнейшим терапевтическим компонентом в купировании отека/набухания ЦНС и терапии нейродегенеративных процессов (J. K. Olson et al., 2004).

Т а б л и ц а 11

Факторы, продуцируемые эндотелием, астроцитами и микроглией гематоэнцефалического барьера

Факторы	Вид
Факторы комплемента	C1, C3, C4, C5
Цитокины	Ил-1, Ил-3, Ил-5, Ил-6, Ил-8, ФНО, КСФ-1
MISCELANEOUS	NO, супероксиданион, пероксинитриты
Эйкозаноиды	PGD2, LTC4
Факторы адгезии	VCAM-1, NCAM, ICAM-1, IcaM-2
Протеазы и ингибиторы	Катепсин G
Факторы роста	Фактор роста нервов; основной фактор роста фибробластов; трансформирующий фактор роста; фактор роста, выделенный из тромбоцитов; фактор роста, выделенный из глии; цилиарный нейротрофный фактор

Наиболее полно изучено влияние ГТ на проницаемость эндотелия в ответ на механическую травму или гипоксию. Заслуживает внимание следующее исследование. Оценивалась проницаемость ГЭБ для низкомолекулярных веществ, а именно биотин-декстрин-амин 3000 (BDA-3K, 3 кДа) и пероксидазу хрена (HRP, 44 кДа). Указанные препараты вводились внутривенно через 4 ч, а также на 3 и 7-й день после травмы [Lotocki et al., 2009]. Уже через 30 мин после введения низко- и крупномолекулярные вещества оказывались в зоне контузии и в отдаленных зонах коры и подкорки, причем для низкомолекулярных веществ подобная высокая проницаемость в этих регионах сохранялась в течение 7 сут. Для крупномолекулярных веществ уже на 3-и сутки проницаемость ГЭБ восста-

навливалась. Повышенная проницаемость для BDA-3К сочеталась с аккумуляцией CD68-позитивных макрофагов. Поверхностная гипотермия, начатая через 30 мин после ЧМТ, достоверно снижала проницаемость и для низкомолекулярных, и для высокомолекулярных молекул и предотвращала инфильтрацию CD68-позитивных клеток. Авторы делают вывод, согласно которому вторичные поражения ЦНС при ЧМТ связаны с повышением проницаемости ГЭБ и накоплением макрофагов, однако эти процессы могут устраняться поверхностной гипотермией.

При изучении эффекта локального охлаждения при травме мягких тканей отмечено, что локальная травма сопровождается достоверным снижением плотности функционирующих капилляров, увеличением проницаемости сосудов и инфильтрацией лейкоцитами (HIS48) поврежденного локуса. Однако уже через 20 мин после начала физического охлаждения эти изменения со стороны микроциркуляторного русла исчезали. Таким образом, при использовании гипотермии отмечено исчезновение эндотелиальной дисфункции и подавления лейкоцит-эндотелиальной адгезии [Schaser et al., 2006].

Один из механизмов защитного эффекта общей ГТ связан с влиянием на активность iNOS. Воспалительная реакция является постоянным следствием ишемических и травматических поражений, и важнейшую роль играет индуцибельная NO-синтаза и продукция пероксинитритов [Han et al., 2002]. Эти авторы показали, что искусственная общая ГТ, начатая в первые часы после повреждения, уменьшала зону инфаркта на 40 % ($p < 0,05$). Иммуногистохимическими методами было определено, что iNOS- и пероксинитрит-позитивными клетками являются микроглия-макрофаги. Поверхностная общая гипотермия на 50 % уменьшала число иммунореактивных клеток в зоне повреждения через 72 ч ($p < 0,05$). После ишемии общая поверхностная ГТ ($t > 32$ °C) снижала продукцию NO на 40 %. Характерно, что подобным эффектом на продукцию окиси азота и размер очага повреждения обладал также аминогуанидин, признанный блокатор iNOS. Авторы делают вывод, что поверхностная общая ГТ в значительной мере блокирует воспалительную реакцию на травму/ишемию за счет влияния на микроглиальную iNOS и продукцию NO.

Другой возможный механизм защитного влияния общей ГТ может быть связан с влиянием на экспрессию эндотелием факторов адгезии (интегринов). Результаты многочисленных исследований, в том числе собственных, свидетельствуют о том, что ишемия-реперфузия индуцирует продукцию mRNA ICAM-1 и последующую макрофагальную инфильтрацию. Однако своевременное селективное охлаждение мозга до температуры 28–32 °C обеспечивает подавление экспрессии ICAM-1 mRNA и инфильтрации мозга лейкоцитами [Cao et al., 2008].

Влияние искусственной гипотермии на макрофаги заслуживает специального рассмотрения. В культуре активированные липополисахаридом зрелые макро-

фаги при 32 °С синтезируют к 24-му часу на 50 % ФНО-альфа больше по сравнению с культурой клеток при 37 °С. Авторы указывают, что при гипотермии (32 °С) в ответ на липополисахарид отмечается задержка в синтезе IL-1 и ФНО, но в целом ответ отмечается значительно мощнее [Fairchild et al., 2000]. Именно эта задержка в синтезе внесла неясность в данный вопрос и стала причиной неверного вывода о «противовоспалительном эффекте общей гипотермии». Напротив, глубокая гипотермия вызывает активацию синтеза провоспалительных цитокинов, причем многократный рост продукции ФНО-альфа в ответ на общую гипотермию отмечался рядом авторов [Kentner et al., 2002]. И все-таки подобную реакцию эти авторы называли «неожиданной», видимо, ожидая однозначно защитного эффекта от общего переохлаждения! Совершенно очевидно, что переохлаждение является сильнейшим индуктором системного воспаления. Многократно описаны последствия переохлаждения в виде SIRS и СПОН, наиболее часто ОРДС. Очевидно, что переохлаждение само по себе является мощным активатором макрофагов/моноцитов. В связи с этим возникает вопрос: где граница, при которой ГТ позитивно влияет на эндотелий, но не является активатором провоспалительного ответа макрофагов и астроцитов? Поэтому важно акцентировать внимание на результатах, полученных группой авторов в 2005 г. [Truettner et al., 2005].

В этом исследовании оценивалась экспрессия генов, ответственных за воспалительный ответ и механизмы сдерживания воспаления после ЧМТ. В экспертной группе использовалась общая искусственная ГТ 33 °С. С помощью RT-PCR оценивалась экспрессия IL1-beta, IL-2, IL-6, TGF-beta2, рост-регулируемого онкогена (GRO), фактора, ингибирующего миграцию (MIF), и MCP (a transcription factor) через 3 и 24 ч после ЧМТ. Действительно, через 3 ч IL1-beta, IL-2, IL-6, TGF-beta и GRO увеличивались от 2 до 30 раз, с нормализацией к 24-му часу, что подчеркивает роль цитокинов и ГЭБ в генезе отека мозга, при этом поверхностная ГТ не влияла на экспрессию генов провоспалительных цитокинов. Авторы делают вывод, что протективный эффект ГТ не связан с влиянием на экспрессию провоспалительных цитокинов. Для нас важен еще один вывод: поверхностная гипотермия не вызывает активации продукции провоспалительных цитокинов, т. е. не усиливает выброс провоспалительных цитокинов!

Таким образом, влияние гипотермии на течение воспалительной реакции неоднозначно. То, что локальная гипотермия способна существенно ослабить или даже остановить локальные воспалительные каскады в ответ на травму или инфекцию, очевидно. Конкретные механизмы могут заключаться в укреплении эндотелиального барьера, предотвращении экспрессии индуцибельной NO-синтазы и интегринов. Влияние ГТ на макрофаги более многогранно, но важно подчеркнуть, что температурный порог активации макрофагов находится ниже отметки 33 °С.

3.4. ПЕРСПЕКТИВЫ ОПТИМИЗАЦИИ МЕТОДИКИ ГТ В ЛЕЧЕНИИ ОТЕКА МОЗГА

В настоящее время установлено, что ни нейропротективные препараты, ни профилактическая общая гипотермия не показали своей эффективности в клинических многоцентровых исследованиях. Только в течение последнего десятилетия ряд экспериментальных исследований подтвердил защитный эффект общей ГТ при ишемических и травматических поражениях ЦНС и аноксии. Поэтому поиски продолжаются, и в настоящий момент ряд многоцентровых исследований проходят в Австралии, Европе, США и КНР.

При анализе результатов этих исследований становится очевидно, что недостаточная эффективность связана с малой продолжительностью (< 24 ч) и переохлаждением ($< 32^{\circ}\text{C}$).

Умеренная и глубокая гипотермия, как известно, без должной защиты характеризуются активацией механизмов альтерации. Мы уже упоминали об активации макрофагального звена в ответ на гипотермию и развитии системного воспалительного ответа на переохлаждение. На клеточном уровне глубокая искусственная гипотермия также вызывает альтерацию клеточных органелл и ферментных систем. Наибольший интерес вызывает клеточная реакция в пограничной с зоной контузии области в условиях нормо- и гипотермии. Ультраструктура клеток мозга (нейроны и глия) после ЧМТ и поверхностной ГТ в пограничной зоне характеризовалась усилением рибонуклеинового синтеза и увеличением числа лизосом, фагосом и липидных включений. Наиболее выраженные изменения отмечались со стороны митохондрий — на границе контузионного очага митохондрии были в виде набухших, рыхло сопряженных форм с просветлением матрикса и деструкцией крист. Гипотермия, поддерживаемая в течение 3 дней, усугубляла ультраструктурные изменения со стороны митохондриальной системы. Кроме этого, отмечалось значительное снижение активности ряда ключевых ферментов клеточного дыхания, например лактатдегидрогеназы (в 4 раза на 3-й час после ЧМТ) и сукцинатдегидрогеназы (в 1,5 раза на 3-й час после ЧМТ). В конечном итоге авторы делают вывод, что охлаждение мозга менее 34°C в течение 3 сут после травмы приводит к снижению активности ферментов клеточного дыхания и повреждению митохондрий, подчеркивая, что повреждающее действие ГТ при ЧМТ оказалось весьма неожиданным, поскольку в основном результаты исследований свидетельствуют о защитных эффектах ГТ [Рабинович, 2001].

Другой возможностью увеличения эффективности общей искусственной ГТ является раннее начало и скорость индукции. Мы уже обращали внимание на зависимость позитивного эффекта от скорости индукции гипотермии. Начало гипотермии в первые 30 мин после травматического или гипоксического пораже-

ния ЦНС, как правило, обладало выраженным лечебным и профилактическим эффектом. В дополнение можно привести следующее исследование, в котором было показано, что предиктором успешности гипотермической защиты мозга является быстрое увеличение перфузионного давления в ответ на гипотермию 35–32 °C (mild), т. е. это еще раз подчеркивает, что противоотечный эффект наиболее важен для исхода. Очевидно также, что противоотечный эффект будет зависеть в первую очередь от своевременности индукции («золотой час») и продолжительности, и в меньшей степени от глубины гипотермии [Yamamoto et al., 2002]. В эксперименте было показано, что отек после травмы появляется через 1 ч, достигает пика через 24 ч, сохраняется в течение 4 дней. Таким образом, *терапевтическое окно составляет первые сутки после травмы* [Markgraf et al., 2001]. Своевременное начало ГТ позволяло наиболее эффективно предотвратить повреждение, однако даже при развившемся отеке продолжительная ГТ позволяет уменьшить выраженность отека мозга и вторичных повреждений.

Наконец, третьим фактором успешности является продолжительность общей ГТ. Экспериментальные данные однозначно свидетельствуют о том, что общая ГТ сроком 4 ч обладает лишь временным эффектом. Именно поэтому в клинических исследованиях не отмечено достоверного влияния ГТ на макроклинические показатели. Напротив, поверхностная ГТ продолжительностью 24 ч и более хорошо переносится пациентами и обладает достоверным терапевтическим эффектом. Например, Pomeranz et al. (1993) отмечали достоверное снижение выраженности поражений в клинике при использовании гипотермии более чем 60 ч. Другие авторы указывали, что мягкая общая ГТ (> 32 °C) хорошо переносится в течение 48 ч, существенно снижает ВЧД (Marion et al., 1993; Shiozaki et al., 1993), судорожную готовность (Clifton et al., 1993) и в конечном итоге увеличивает выживаемость. В настоящий момент в ряде госпиталей США существует рекомендательный протокол по индукции у пациентов, перенесших остановку сердца, поверхностной гипотермии до 24 ч с последующим согреванием до нормотермии. По сообщению Michael Mooney, кардиолога, возглавляющего программу терапевтической гипотермии в Кардиологическом институте Миннеаполиса, из 140 пациентов, с 2006 г. перенесших остановку сердца более 10 мин, выжило 52 %, причем 75 % из них имели полноценное неврологическое восстановление с возвращением к нормальной жизни. Охлаждение проводили комбинированно, с использованием охлаждающего одеяла, внутривенных растворов и обкладывания льдом. Продолжительность гипотермии составила 24 ч, с последующим медленным, в течение 8 ч, согреванием (R. Winslow, 2009).

К сожалению, уровень проведенных испытаний крайне разнороден, поэтому практические рекомендации по использованию профилактической гипотермии в лечении отека мозга при тяжелой ЧМТ относятся только к третьему уровню доказательности (Guidelines for the management of severe traumatic brain injury.

III. Prophylactic hypothermia, 2007). Авторы указанных Рекомендаций отмечают, что хотя уровень доказательности полностью соответствует II, тем не менее существует много вопросов по продолжительности, глубине гипотермии, а также темпам согревания. Не вполне понятны также механизмы действия гипотермии. Вместе с тем полученные результаты позволяют говорить о достоверном снижении уровня летальности при поддержании заданной температуры в течение 48 ч, при этом гипотермия сочеталась с достоверно более высоким уровнем выхода по КШГ по сравнению с нормотермическими пациентами [Bratton et al., 2007]. Именно продолжительность 48 ч обладает достоверным эффектом в плане выживаемости, тогда как конечная температура и скорость согревания не влияют на выживаемость. Относительно улучшений в неврологическом статусе признается, что оптимальной является температура 33–35 °С. Например, в исследовании Abiki et al. (2000) отмечено снижение летальности в 4 раза и улучшение выхода по КШГ в 2 раза. Средняя продолжительность гипотермии составила 3–4 дня, глубина 33 °С. Jiang et al. (2000) (глубина 33–35 °С, продолжительность 3–14 дней) показали практически двукратное снижение летальности и улучшение по неврологическим критериям практически в 2 раза. Сходные результаты получили Qui et al. (2005) (при глубине 33–35 °С и продолжительности 3–5 дней), хотя авторы отметили увеличение частоты легочных инфекций и тромбоцитопений.

Наконец, еще один важный момент — это способ индукции гипотермии. Авторы показали, что наиболее безопасной технологией охлаждения является комбинация наружного охлаждения (одеяло с ледяной водой или лед) и внутривенное введение в течение 30–50 мин охлажденного до 4 °С физиологического раствора от 1,5 до 3 л. Через 2 ч температура «ядра» снижалась до 32 °С. Контроль гемодинамики, газов крови, уровня лейкоцитов и тромбоцитов не выявил негативных эффектов. Более того, в ряде случаев отмечалась стабилизация гемодинамики или даже рост САД [Polderman et al., 2005].

Таким образом, сочетание наружного охлаждения и инфузии физраствора является безопасным методом. Учитывая единство данной методологии с 3Н-терапией, использование в 3Н-терапии охлажденного физиологического раствора позволяет говорить о 4Н-терапии, т. е. наряду с гипертензией, гемодилуцией и гиперволемией проводится индукция поверхностной общей гипотермии. Вместе с тем есть и другие достаточно перспективные инвазивные методы охлаждения.

ИНВАЗИВНЫЕ МЕТОДЫ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ГИПОТЕРМИИ

Охлаждение через катетер происходит следующим образом. Специальные охлаждающие (теплообменные) катетеры вводят в бедренную вену. Охлажден-

ный физиологический раствор циркулирует через покрытую металлом трубку или баллон. Физиологический раствор охлаждает весь организм пациента, снижая температуру крови пациента. Катетеры снижают температуру со скоростью в интервале 1,5–2,0 °C в час. С помощью применения сложного устройства управления удастся устанавливать с помощью катетеров температуру тела в пределах 1 °C от целевого значения. Такая точность позволяет врачам избежать многих трудностей, связанных со слишком глубоким уровнем гипотермии. Более того, катетеры позволяют повышать температуру с постоянной скоростью, что исключает вредное влияние повышения внутричерепного давления.

Побочные эффекты, связанные с этой методикой, включают кровотечение, инфекции, прокол сосуда и тромбоз глубоких вен (DVT). Особенно опасны инфекции, вызванные охлаждающими катетерами, поскольку реанимируемые пациенты крайне подвержены осложнениям при инфекциях. Кровотечение также создает существенную опасность для пациента в связи со сниженным порогом коагуляции за счет гипотермии. Этот риск тромбоза глубоких вен, вероятно, является самым главным осложнением. В одном исследовании обнаружили, что частота тромбоза глубоких вен увеличивается на 33 %, если катетер остается в пациенте до 4 дней, и на 75 %, если катетер оставляют в пациенте на 4 дня и более. Это осложнение может стать фатальным при развитии тромбоэмболии легочной артерии. Более того, катетер закрывает доступ к бедренной вене, которую обычно используют для множества других необходимых медицинских операций, включая ангиографию венозной системы и правых отделов сердца.

В отличие от методов без вмешательства, которыми могут пользоваться медицинские сестры, установку катетеров охлаждения должен проводить врач, хорошо подготовленный и знакомый с методикой.

НЕИНВАЗИВНЫЕ МЕТОДЫ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ГИПОТЕРМИИ

Технология охлаждаемого водой одеяла состоит в том, что холодная вода циркулирует через теплообменное одеяло (чаще всего пару одеял — сверху и снизу пациента в виде сэндвича) или облегающий жилет на торс плюс аппликаторы на ноги. Для снижения температуры с оптимальной скоростью медицинский работник должен покрыть теплообменными одеялами не менее 70 % площади поверхности тела пациента. Эта методика регулирования температуры пациента была известна еще в 1950-е годы, однако она и сегодня остается золотым стандартом лечения. Охлаждаемые водой одеяла снижают температуру пациента исключительно за счет охлаждения кожи пациента и поэтому не требуют про-

ведения хирургических вмешательств в клинике с постановкой теплообменных катетеров и не вызывают осложнений, которые возникают при инвазивной методике, включая инфекции, коагулопатии, увеличение времени лечения пациента в стационаре. Если лечение с помощью охлаждаемых водой одеял проводить одновременно с внутривенным введением двух литров физиологического раствора, то пациента можно охладить до 33 °С достаточно быстро — всего за 65 мин.

Большинство аппаратов для неинвазивного метода терапевтической гипотермии сегодня поставляется с датчиками внутренней температуры. При их установке в прямой кишке (или в пищеводе, в пазухах носа, в желудочках мозга) можно следить за внутренней температурой тела, а постоянная обратная связь с аппаратом позволяет регулировать охлаждаемое водой одеяло для получения нужной температуры тела пациента. Раньше некоторые модели аппаратов охлаждения приводили к чрезмерному понижению температуры ниже целевого значения — 32 °С (90 °Ф), что вызывало усиление побочных эффектов. Они также согревали пациента со слишком большой скоростью, что приводило к скачкам внутричерепного давления. В некоторых новых моделях аппаратных устройств установлено усовершенствованное программное обеспечение, которое предотвращает такие скачки с помощью использования более теплой воды при приближении температуры в процессе охлаждения к заданному значению. Некоторые новые аппараты имеют также три скорости охлаждения и согревания, позволяя согревать пациента в автоматическом режиме с очень низкой скоростью — всего в 0,17 °С в час или же проводить согревание от 33 до 37 °С в течение 24 ч.

ЛЕЧЕНИЕ ИНСУЛЬТА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ОБЩЕЙ ИСКУССТВЕННОЙ ГТ

Большинство данных, посвященных эффективности гипотермии в лечении инсульта, ограничено исследованиями на животных. Эти исследования уделяли основное внимание ишемическому инсульту, в отличие от геморрагического инсульта, поскольку гипотермия приводит к снижению порога коагуляции. В этих исследованиях на животных гипотермия оказалась эффективным нейрозащитным средством [Krieger et al., 2001]. Было установлено, что применение гипотермии для контроля внутричерепного давления после ишемического инсульта оказывается одновременно безопасным и целесообразным [Schwab et al., 1998]. В 2008 г. было показано, что длительная гипотермия, вызванная низкими дозами сероводорода, который служит слабым и обратимым ингибитором окислительного фосфорилирования, снижает степень повреждения головного мозга у крыс, вызванного ишемическим инсультом [Florian et al., 2008].

ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ С НЕЙРОГЕННОЙ ЛИХОРАДКОЙ И ЯВЛЕНИЯМИ ДИЭНЦЕФАЛЬНО-КАТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА

Согласно одному из исследований, повышение температуры тела тесно коррелирует с продлением пребывания в отделении интенсивной терапии пациентов, страдающих от ишемического поражения головного мозга или травмы головного мозга [Dringer et al., 2004]. Более того, другие исследования показали, что у пациентов отделения интенсивной терапии, имеющих травму головного мозга или ишемическое поражение головного мозга в сочетании с лихорадкой, уровень смертности на 14 % выше, чем у нормотермических пациентов [Kammersgaard et al., 2002].

Борьба с лихорадкой с помощью физических методов снижения температуры является наиболее действенным терапевтическим мероприятием для лечения пациентов с инсультом или диэнцефально-катаболическим синдромом [Polderman, Kees, 2008].

Известно, что после тяжелой ЧМТ диэнцефально-катаболический синдром реализуется на организменном уровне в виде крайне напряженной гиперэргической реакции. Этот специфический тип течения приспособительного процесса имеет место в том случае, когда очаг повреждения локализуется вблизи вегетативных центров подбугорья. Особенно часто этот тип реакции встречается при базально-стволовых формах ушибов головного мозга (диэнцефальная и мезэнцефало-бульбарная формы ушиба) либо после операций в области 3-го желудочка. Диэнцефально-катаболический синдром проявляется артериальной гипертензией, тахикардией, выраженными расстройствами гомеостаза, особенно водно-электролитными баланса и углеводного обмена, стойкой гипертермией, плохо поддающейся фармакологической коррекции. Выраженный гиперкатаболизм и симпатозэргические нарушения центральной и периферической гемодинамики способствуют бурному, катастрофическому течению послеоперационного периода, что ставит перед интенсивной терапией чрезвычайно сложные, порой трудноразрешимые проблемы. Единственным способом повлиять на течение диэнцефально-катаболического синдрома является совместное использование адренолитиков (дроперидол, клофелин) одновременно с индукцией умеренной гипотермии (34–35 °С).

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК К ГЛ. 3

1. Рабинович С. С. Гистохимическая и ультраструктурная характеристика очага размножения / С. С. Рабинович. // Тяжелая черепно-мозговая травма. — СПб., 2001. — 215 с.

2. *Arcure J.* Review Article of the Use of Early Hypothermia in the Treatment of Traumatic Brain Injuries / J. Arcure, E. Harrison // JSOM. — Summer 2009. — Vol. 10, Ed 1. — 10.
3. *Bratton S. L.* Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. III. Prophylactic hypothermia / S. L. Bratton, R. M. Chestnut, J. Ghajar [et al.] // J. Neurotrauma. — 2007. — 24. — Suppl. 1. — S21–5.
4. *Cao J.* Influence of selective brain cooling on the expression of ICAM-1 mRNA and infiltration of PMNLs and monocytes/macrophages in rats suffering from global brain ischemia/reperfusion injury / J. Cao, J. Xu, W. Li, J. Liu // Biosci Trends. — 2008. — Dec. — 2(6). — P. 241–4.
5. *Dietrich W. D.* Intraischemic but not postischemic brain hypothermia protects chronically following global forebrain ischemia in rats / W. D. Dietrich, R. Busto, O. Alonso [et al.] // J. Cereb. Blood Flow Metab. — 1993. — 13. — P. 541–549.
6. *Dringer.* Elevated body temperature independently to increased length of stay in neurological intensive care unit patients / Dringer, Michael [et al.] // Critical. Care Medicine. — 2004. — Vol. 32, N 7. — P. 1489–1495.
7. *Fairchild K. D.* Effects of hypothermia and hyperthermia on cytokine production by cultured human mononuclear phagocytes from adults and newborns / K. D. Fairchild, R. M. Viscardi, L. Hester [et al.] // J. Interferon Cytokine Res. — 2000. — N 20(12). — P. 1049–55.
8. *Florian B.* Long-term hypothermia reduces infarct volume in aged rats after focal ischemia / B. Florian, R. Vintilescu, A. T. Balseanu [et al.] // Neuroscience Letters. — 2008. — 438 (2). — P. 180–185.
9. *Giulian D.* Brain glia release factors with opposing actions upon neuronal survival / D. Ciuilian [et al.] // J. Neurosci. — 1993. — 13. — P. 29–37.
10. *Giulian D.* Microglial secretion products and their impact on the nervous system / D. Giulian [et al.] // Adv. Neurol. — 1993. — 59. — P. 315–320.
11. *Han H. S.* Influence of mild hypothermia on inducible nitric oxide synthase expression and reactive nitrogen production in experimental stroke and inflammation / H. S. Han, Y. Qiao, M. Karabiyikoglu [et al.] // J. Neurosci. — 2002, May 15. — 22(10). — P. 3921–8.
12. *Kammersgaard L. P.* Admission Body Temperature Predicts Long-Term Mortality After Acute Stroke / L. P. Kammersgaard // Am. Heart Association, 2002, March 12. — P. 1759–1762.
13. *Kentner R.* Effects of mild hypothermia on survival and serum cytokines in uncontrolled hemorrhagic shock in rats / R. Kentner, F. M. Rollwagen, S. Prueckner [et al.] // Shock. — 2002, Jun. — 17(6). — P. 521–6.
14. *Krieger.* Cooling for Acute Ischemic Brain Damage / Krieger, Derk [et al.] // Am. Heart Association. — 2001. — May 25. — P. 1847–1854.

15. *Lotocki G.* Alterations in blood-brain barrier permeability to large and small molecules and leukocyte accumulation after traumatic brain injury: effects of post-traumatic hypothermia / G. Lotocki, J. P. Vaccari, E. R. Perez [et al.] // *J. Neurotrauma*. — 2009, Jul. — 26(7). — P. 1123–34.
16. *Markgraf C. G.* Treatment window for hypothermia in brain injury / C. G. Markgraf, G. L. Clifton, M. R. Moody // *J. Neurosurg*. — 2001, Dec. — 95(6). — P. 979–83.
17. *Olson J. K.* Microglia initiate central nervous system innate and adaptive immune responses through multiple TLRs / J. K. Olson, S. D. Miller // *J. Immunol*. — 2004, Sep 15. — 173(6). — P. 3916–24.
18. *Polderman K. H.* Induction of hypothermia in patients with various types of neurologic injury with use of large volumes of ice-cold intravenous fluid / K. H. Polderman, E. R. Rijnsburger, S. M. Peerdeman, A. R. Girbes // *Crit. Care Med*. — 2005. — 33(12). — P. 2744–51.
19. *Polderman K. H.* Induced hypothermia and fever control for prevention and treatment of neurological injuries / K. H. Polderman, H. Kees // *Lancet*. — 2008. — 371. — P. 1955–69.
20. *Polderman K. H.* Application of therapeutic hypothermia in the ICU / K. H. Polderman, H. Kees // *Intensive Care Med*. — 2004. — 30. — P. 556–575.
21. *Qing M.* Moderate hypothermia during cardiopulmonary bypass increases intramyocardial synthesis of heat shock protein 72 / M. Qing, J. F. Vazquez-Jimenez, K. Schumacher [et al.] // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg*. — 2002, Oct. — 124(4). — P. 724–31.
22. *Schaser K. D.* Local cooling restores microcirculatory hemodynamics after closed soft-tissue trauma in rats / K. D. Schaser, J. F. Stover, I. Melcher [et al.] // *J. Trauma*. — 2006, Sep. — 61(3). — P. 642–9.
23. *Schwab S.* Moderate Hypothermia in the Treatment of Patients with Severe Middle Cerebral Artery Infarction / S. Schwab [et al.] // *Am. Heart Association*. — 1998, July 31. — P. 2461–2466.
24. *Truettner J. S.* The effect of therapeutic hypothermia on the expression of inflammatory response genes following moderate traumatic brain injury in the rat / J. S. Truettner, T. Suzuki, W. D. Dietrich // *Brain Res. Mol. Brain Res*. — 2005, Aug 18. — 138(2). — P. 124–34.
25. *Yamamoto T.* Assessment of prognostic factors in severe traumatic brain injury patients treated by mild therapeutic cerebral hypothermia therapy / T. Yamamoto, K. Mori, M. Maeda // *Neurol Res*. — 2002. — 24(8). — P. 789–95.
26. *Yang I.* The role of microglia in central nervous system immunity and glioma immunology / I. Yang, S. J. Han, G. Kaur [et al.] // *J. Clin. Neurosci*. — 2009.

ГЛАВА 4

ИНТРАОПЕРАЦИОННЫЕ НАРУШЕНИЯ ТЕРМОГЕНЕЗА

4.1. ЗЛОКАЧЕСТВЕННАЯ ГИПЕРТЕРМИЯ

Злокачественная гипертермия является потенциально смертельным осложнением периоперационного периода и характеризуется триадой Омбредана: высокая температура (до 41 °С), тахикардия (до 160 уд.) и бледность кожных покровов. Последний клинический признак является ключевым в установлении синдрома злокачественной гипертермии, так как при других лихорадочных состояниях наблюдается гиперемия кожных покровов.

В настоящее время злокачественная гипертермия рассматривается как самостоятельная нозологическая форма с полиэтиологичной генетической природой. Показано, что 42–46 % людей являются носителями мутантного гена (группы генов), ответственного за предрасположенность к ЗГ. Ген (или группа генов), который участвует в развитии данной патологии, предположительно расположен в 19-й паре хромосом. Этот генетический участок отвечает за структуру и функции кальциевых каналов саркоплазматического ретикулума миоцитов скелетных мышц [MacLennan, Phillips, 1992].

Злокачественная гипертермия характеризуется гиперметаболизмом скелетной мускулатуры, который возникает при проведении общей анестезии или сразу же после нее (вызывается летучими ингаляционными анестетиками, сукцинилхолином и, вероятно, страхом или стрессом), и проявляется:

- повышенным потреблением кислорода;
- накоплением лактата и продукцией большого количества CO_2 ;

- гипертермией $> 42^{\circ}\text{C}$;
- гиперкалиемией > 7 ммоль/л;
- гиперкоагуляцией вследствие рабдомиолиза [Kaplan, 1994; Bell, Kain, 1997].

Согласно исследованию, проведенному Н. Ording [1985], частота молниеносной формы составляет 1 : 251,063 случаев общей анестезии. Эта форма встречается в 4 раза чаще (1 : 61,961) при применении ингаляционных анестетиков и сукцинилхолина. Частота abortивной формы ЗГ составляет 1 : 16,303 случаев общей анестезии. Характерно, что у лиц мужского пола ЗГ встречается примерно в 4 раза чаще, чем у женщин.

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОЙ ГИПЕРТЕРМИИ

В настоящее время установлено, что интимным механизмом развития злокачественной гипертермии является генетически детерминированное нарушение повторного захвата ионов кальция (Ca^{++}) саркоплазматическим ретикулом сократительных миофибрилл. В результате нарушается дискретность мышечного сокращения в скелетной мускулатуре. К классическим пусковым факторам относятся ингаляционные анестетики и сукцинилхолин. Пусковым механизмом возникновения злокачественной гипертермии могут быть также различные неспецифические факторы: стресс, болевой симпатoadреналовый выброс, физическое напряжение и др. Важно то обстоятельство, что у пациентов должна быть генетически обусловленная аутосомно-доминантная предрасположенность, однако в анестезиологической практике этот нюанс довольно сложно учесть. Важно понимать, что синдром злокачественной гипертермии влечет закономерное увеличение гиперметаболических реакций в организме (протеолиз, липолиз, гликогенолиз и т. д.), при этом продукция тепла усиливается благодаря дрожательному термогенезу. Если в условиях основного обмена доля продуцируемого мышцами тепла составляет около 25 %, то при запуске дрожательного термогенеза теплообразование мышцами может возрасти в 50–60 раз и соответственно увеличится поглощение кислорода мышцами. На этом фоне не происходит роста теплоотдачи путем периферической вазодилатации и потоотделения. Формирующийся периферический вазоспазм запускает порочный круг развившегося криза злокачественной гипертермии.

Возникновению криза злокачественной гипертермии способствуют также высокая температура окружающей среды, легкая инфекция, повреждения мышц или мышечная работа. К классическим пусковым факторам, как уже было сказано выше, относятся ингаляционные анестетики и сукцинилхолин (табл. 12). Сукцинилхолин является мощным индуктором мышечной ригидности, но сла-

бым фактором развития лихорадки, миорелаксант не является основным фактором в структуре. В сочетании с ингаляционными анестетиками сукцинилхолин усугубляет уже развившуюся кризисную реакцию. Наиболее опасны в отношении летальности и ригидности фторотан и метоксифлуран. Очень редко вызывают кризы злокачественной гипертермии энфлюран, закись азота, барбитураты, кетамин и компоненты ТВА.

Местные анестетики (лидокаин, мепивакаин) редко способствуют развитию злокачественной гипертермии, но часто усугубляют кризис злокачественной гипертермии, вызванный другими препаратами.

Т а б л и ц а 1 2

Участие анестетиков в развитии ЗГ [Strazis, Fox, 1993]

Триггерные препараты	Безопасные препараты
Сукцинилхолин	Барбитураты
Векуроний	Бензодиазепины
Панкуроний	Опиоиды
Декаметоний	Закись азота
Диэтиловый эфир	Недеполяризующие мышеч-
Галотан	ные релаксанты
Энфлюран	Все местные анестетики
Изофлюран	Этомидат
Дезфлюран	Пропофол
Севофлюран	Кетамин

Следует отметить, что если скелетные мышцы включаются в сократительный термогенез, то вероятность температурно обусловленного гиперметаболизма может превысить возможность термогенеза в пределах более 1500 % от регистрируемого в условиях основного обмена. С учетом указанного становится очевидным, что механизм агрессивного перегрева тела имеет сходные составляющие при тепловом шоке и синдроме периоперационной злокачественной гипертермии.

Касаясь интимных биохимических механизмов повреждения клеток скелетной мускулатуры в процессе воздействия злокачественной гипертермии, необходимо отметить, что процессы торможения поступления Ca^{++} в саркоплазматический ретикулум с накоплением его в митохондриях и дестабилизация мембран сарколеммы способствуют пассивной диффузии Ca^{++} из интерстициального пространства в миоплазму скелетной мускулатуры. Эти сдвиги гомеостаза стимулируют адренэргические реакции организма, сопряженные с термогенезом, в частности, увеличение активности фосфоорилазы, что ведет к усилению гликогеноли-

за с ростом продукции лактата, пирувата, углекислоты и тепла. Миозин — АТФаза подвергает гидролизу АТФ до АДФ, НФ и фосфата с выделением тепла в реакции актин — миозин — актомиозин.

Установлены и другие интимные механизмы сократительного термогенеза. В частности, доказано, что миоплазматический кальций, содержащийся в длинных нитевидных миофибриллах, расположенных внутри спиралевидного актина, соединяется с тропонином. Кальций вызывает соответствующие изменения тропонина, в результате чего вместо длинной нити образуется кальций-тропониновый комплекс в виде небольших сегментов, между которыми имеются щели. Через них перекидываются мостики, соединяющие миозин с рецепторами, расположенными на актине. Благодаря этому миозин наслаивается на актин с образованием короткого и ригидного актомиозина.

Указанные сведения, естественно, являются достижением молекулярной биохимии, однако в анестезиологическо-реанимационном аспекте возможно учитывать только некоторые из выдвигаемых положений. Так, при повышении мышечной температуры взаимодействие актина и миозина происходит без участия кальция, что влечет появление мышечной ригидности на фоне злокачественной гипертермии. Саркомы в подобной патофизиологической ситуации находятся в состоянии контрактуры. Некоторый избыток Ca^{++} адсорбируется митохондриями и способствует разобщению процесса окислительного фосфорилирования. Продукция АТФ снижается, уровни АДФ, АМФ и НФ нарастают. Другими словами, запуск механизмов злокачественной гипертермии влечет гипоксически обусловленный дефицит энергии. Затем происходит запуск эффекта Пастера — анаэробного получения энергии. Мощность его, как известно, ограничена пределами 8 % от общего пула высвобождения энергии (Ленинджер, 1966; А. Лабори и др., 1970), при этом происходит образование молочной кислоты, пирувата, CO_2 и других продуктов межклеточного обмена, вызывающих метаболический дискомфорт.

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ТЕСТЫ

Прогнозирование вероятности развития злокачественной гипертермии осложнено объективными обстоятельствами. В современной практике требуется обеспечить срочные и неотложные хирургические вмешательства. Фактор времени лимитирует сбор оперативной, многоплановой информации. При сборе анамнестических данных об аллергии и вероятности развития злокачественной гипертермии возможности также весьма ограничены. Практические рекомендации на этот счет сводятся к тому, чтобы выяснить эпизоды гипертермии у род-

ственников. Кроме того, рекомендуется выяснить факт необычной реакции на кофеин. Такие сведения, как обильное потоотделение, тахикардия, судорожная активность скелетной мускулатуры после незначительной физической нагрузки, мышечная дистрофия и внезапная смерть ребенка у родственников, уже позволяют предвидеть развитие ЗГ.

В настоящее время наиболее специфичным диагностическим тестом является галотан-кофеиновый контрактильный тест. Этот метод требует выполнения биопсии поперечно-полосатой мускулатуры. Тест проводится путем помещения мышечного волокна в растворы кофеина и галотана, при этом оцениваются усилия на разрыв этого волокна. Данные литературы позволяют утверждать, что этот тест является на 100 % чувствительным и на 78 % специфичным [Kaplan, 1994; Sessler, 1994; Urwyler et al., 1994; Wedel, Nelson, 1994].

Альтернативой является генетическое исследование, однако результаты теста не столь чувствительны и специфичны по сравнению с галотан-кофеиновым тестом. На фоне уже развившейся злокачественной гипертермии лабораторные критерии диагностики этого синдрома также имеют недостаточную информативную ценность. Исследователи обращают внимание на повышение в крови активности креатин-фосфокиназы, но это явление регистрируется у больных инфарктом миокарда, при неврологической патологии, шизофрении, алкоголизме, мышечной травме, гипотиреозе и других состояниях.

КЛИНИЧЕСКАЯ МАНИФЕСТАЦИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОЙ ГИПЕРТЕРМИИ

Кроме достаточно стремительного увеличения центральной температуры тела, другим постоянным симптомом синдрома Омбредана является тахикардия с желудочковыми нарушениями сердечного ритма. Электрокардиографически это проявляется желудочковой экстрасистолией, узловым ритмом, а в терминальной стадии — бигеменией с ритмом 40–45 уд./мин. Указанные нарушения сердечного ритма при развитии злокачественной гипертермии могут сочетаться с явлениями ригидности ритма или без нее. Однако увеличение темпа ЧСС (тахикардия), как правило, регистрируются до развития лихорадки высокого уровня. Основными причинами развития тахикардии при злокачественной гипертермии являются лихорадка, гипоксемия, метаболический ацидоз и электролитные сдвиги. Об этом свидетельствуют ЭКГ-признаки гиперкалиемии — высокие заостренные зубцы *T* и измененные комплексы *QRS*. ЭКГ-признаки гипокальциемии проявляются депрессией зубца *U*.

В терминальной стадии злокачественной гипертермии неизбежна фибрилляция желудочков сердца. Последовательность событий гемодинамической катастрофы сопровождается нестабильностью артериального давления: гиперкинетическая реакция сердечно-сосудистой системы сменяется гипокинетической с нарастанием артериальной гипотонии и брадикардии. Если больные находятся на самостоятельном дыхании, регистрируется тахипноэ с глубоким вдохом и выдохом. Таким путем аппарат внешнего дыхания пытается освободиться от избытка углекислоты, образующейся вследствие температурно обусловленного гиперметаболизма и дрожательного термогенеза.

Третьим симптомом клинической манифестации злокачественной гипертермии является кожный эквивалент. Цвет кожных покровов приобретает оттенки от выраженной бледности («классический» вариант манифестации) до пятнистого вида, когда цианотические участки чередуются с бледными и гиперемизированными очагами. Эти особенности отражают эффекты гипоксемии и кризиса микроциркуляции.

Что же касается выраженности ригидности скелетных мышц, то это явление отличается непостоянством. Чаще всего контрактура возникает в мышцах нижних конечностей, нижней челюсти и грудной клетке. При индукции общей анестезии после введения сукцинилхолина либо его аналогов (дитилина, миорелаксина) фибрилляция скелетных мышц необычно усиливается либо внешне не проявляется. В публикациях анестезиологов приводятся сведения о развитии ригидности (вместо релаксации) в мышцах нижней челюсти, что затрудняет или делает невозможной интубацию трахеи. Повторное введение релаксанта для снятия ригидности мышц нижней челюсти лишь усиливает «окоченение» скелетных мышц нижней челюсти и мускулатуры конечностей. Характерно, что введение миорелаксантов однофазного (недеполяризующего) типа лишь усиливает проявление ригидности скелетных мышц. Вероятность развития мышечной ригидности во время анестезии существует у больных с такими сопутствующими заболеваниями, как полимиозиты, и при заболеваниях, повышающих уровень кальция в крови (саркома, болезнь Педжета, гиперпаратиреозидизм).

Таким образом, основное проявление злокачественной гипертермии — лихорадка — является не причиной, а следствием генетически детерминированных биохимических нарушений в нейро-синаптических структурах скелетных мышц.

Важно отметить, что на этапах анестезиологического обеспечения хирургических операций ингаляционные анестетики и мышечные релаксанты двухфазного («поляризующего») типа действия лишь усугубляют выраженность злокачественной гипертермии.

Итак, *основными клиническими критериями синдрома злокачественной гипертермии* являются [Прокопьев и др., 2011]:

- форсированное повышение температуры тела в темпе 0,5 °C каждые 15 мин;

- тахикардия, тахипноэ, цианоз, необъяснимые повышением температуры тела;
- ригидность мышц;
- увеличение содержания двуокиси углерода в выдыхаемом воздухе;
- нарастающая сердечная и почечная недостаточность, смешанный респираторный и метаболический ацидоз, снижение PaO_2 и повышение PaCO_2 ;
- явления диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови.

ПОЗДНИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОЙ ГИПЕРТЕРМИИ

При злокачественной гипертермии миоглобин, проникая в почечную паренхиму, вследствие спазма приносящих артериол, вызывает нарушение функции почек. Моча приобретает красный или коричневый цвет, возникает олигурия — анурия. Известно, что не только свободный гемоглобин, но и миоглобин обладают нефротоксичностью.

Другое клинически опасное осложнение синдрома злокачественной гипертермии — нарушение гемокоагуляции. В частности, наблюдается снижение в плазме крови уровней фибриногена, фактора VIII и количества тромбоцитов. Коагулопатия потребления может стать причиной развития ДВС-синдрома.

Отек легких, развивающийся на пике злокачественной гипертермии, как правило, является признаком терминального состояния вследствие поражения структур миокардиального саркомера.

ПРОГНОЗ ИСХОДА ЗЛОКАЧЕСТВЕННОЙ ГИПЕРТЕРМИИ

Затянувшаяся кома в течение нескольких дней обычно заканчивается летальным исходом, при этом в динамике регистрируются судорожная готовность, эпилептиформные судороги, фиксированный мидриаз. В терминальной стадии злокачественной гипертермии температура тела пациента начинает соответствовать температуре окружающей среды.

Несмотря на успехи реаниматологии и фармакологии общая летальность при злокачественной гипертермии превышает 50 % без использования дантролена. Применение дантролена в сочетании с рациональной и агрессивной симптоматической терапией позволило в последние годы в экономически развитых странах сократить летальность до 20 % и ниже.

Непосредственной причиной смерти является фибрилляция желудочков сердца. Спустя несколько часов от начала осложнения причина летального исхода — терминальный отек легких. Больные, пережившие несколько дней, погиба-

ют от острой почечной недостаточности. Исследователи этой проблемы утверждают, что благоприятным прогностическим признаком исхода злокачественной гипертермии является положительная динамика с выходом из коматозного состояния. Авторы отмечали, что при восстановлении контакта больные жаловались на сильные боли и слабость в мышцах нижних конечностей [Кемпбелл, Спенс, 2000; Крафт, Аптон, 1997; Рид, Каплан, 1995; Практическое руководство..., 1998].

КУПИРОВАНИЕ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОЙ ГИПЕРТЕРМИИ

Ранняя диагностика и агрессивная терапия необходимы для достижения благоприятного исхода при молниеносной форме ЗГ. Введение в клиническую практику дантролена резко увеличило выживаемость пациентов, но и рациональная симптоматическая терапия даже при отсутствии дантролена значительно улучшает исход при этом заболевании. Поэтому анестезиолог должен действовать в рамках определенного алгоритма.

Как пример приводим *алгоритм ведения больного с острым эпизодом ЗГ*, предложенный в Рекомендациях Североамериканской ассоциации по злокачественной гипертермии (MHAUS) в 1993 г.:

1. Немедленно прекратить введение всех триггерных препаратов.

2. Гипервентиляция легких 100 % O₂.

3. Ввести в/в дантролен в дозе 2–3 мг/кг. Общая доза вместе с повторными введениями препарата может составить до 10 мг/кг и более. Дантролен остается в настоящее время единственным специфическим препаратом для лечения ЗГ. По протоколу MHAUS ни одна клиника не может использовать ни один общий анестетик, если в клинике не имеется 36 флаконов дантролена. Дантролен вместе со стандартным набором препаратов для лечения ЗГ должен находиться как можно ближе к операционной. Пациенту, который не отреагировал на дозу 10 мг/кг, может потребоваться 20 мг/кг дантролена. Если после введения 20 мг/кг никакого клинического улучшения не наступило, скорее всего, у пациента не ЗГ. Дантролен должен назначаться в дозе, купирующей все клинические проявления ЗГ. Несоблюдение этого правила может привести к рецидиву ЗГ.

4. Коррекция метаболического ацидоза в/в введением 1–3 мЭкв/кг HCO₃⁻.

5. Активное охлаждение пациента. Вводить в/в охлажденный физиологический раствор по 15 мл/кг каждые 10 мин 3 раза, выполнять лаваж полостей тела холодными растворами, лед на голову, шею, в пах. Охлаждение пациента должно проводиться с использованием всего комплекса имеющихся в наличии средств. В каждом операционном отделении в холодильнике должны храниться емкости со льдом и не менее 3 л охлажденных инфузионных растворов.

6. Коррекция гиперкалиемии в/в введением концентрированных растворов глюкозы с инсулином (0,5 г/кг глюкозы и 0,15 ед./кг инсулина).

7. Катетеризировать центральную вену для проведения адекватной инфузионной терапии и измерения ЦВД.

8. Катетеризировать артерию для проведения инвазивного гемодинамического мониторинга и анализа артериальной крови.

9. Мониторировать кислотно-основной статус организма, газы крови, концентрацию сывороточных электролитов (Na, K, Ca, Cl, P) (каждые 10 мин), уровень креатинфосфокиназы, состояние гемостаза (коагуляционные тесты).

10. Лечение аритмии в/в введением лидокаина (1 мг/кг).

11. Поддерживать адекватный диурез (не менее 1 мл/кг/ч) в/в введением маннитола 0,5 г/кг (во флаконе с дантроленом содержится маннитол в количестве 150 миллиграмм на каждый мг дантролена) или фуросемида (0,5–1,0 мг/кг). Установить уретральный катетер.

12. Коррекция коагулопатии.

13. Развивающиеся в позднюю стадию ЗГ миоглобинурия и гемоглобинурия приводят к выраженному нарушению функции почек. Адекватная инфузионная терапия и титрованное введение фуросемида (100 мг/сут) позволяют избежать этого осложнения.

АНЕСТЕЗИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТЬЮ К ЗГ

Всем пациентам с предрасположенностью к злокачественной гипертермии необходима адекватная премедикация для предупреждения вероятного предоперационного стресса. Бензодиазепины и барбитураты будут наиболее уместными для этой цели.

Наиболее приемлемыми и безопасными способами анестезии являются следующие:

1. Индукция барбитуратами и сбалансированная анестезия с закисью азота, опиоидами, бензодиазепинами и нестероидными недеполяризующими мышечными релаксантами.

2. Инфузия пропофола.

3. Региональная анестезия.

4. Местная анестезия на фоне медикаментозной седации.

Используется стандартный интраоперационный мониторинг, обязательная капнография, термометрия. Применение дантролена с целью премедикации в настоящее время признано необоснованным как по причине выраженных побочных эффектов, так и потому, что при адекватном мониторинге будет своевременным его введение при первых признаках развивающейся ЗГ [Bell, Kain, 1997].

4.2. ИНТРАОПЕРАЦИОННАЯ НЕУПРАВЛЯЕМАЯ ГИПОТЕРМИЯ КАК ПУСКОВОЙ ФАКТОР ЖИЗНЕОПАСНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ

В клинической практике нередко возникают ситуации, когда регистрируются явления гипертермии либо патологической гипотермии. В частности, при ЧМТ с явлениями отека-набухания головного мозга ведущим может быть синдром диэнцефало-бульбарной дисфункции. При его манифестации с явлениями ирритации регистрируется трудно корригируемая гипертермия. Напротив, при явлениях подавления нейронов диэнцефальных структур головного мозга возникает трудно корригируемая гипотермия. Подобные клинические ситуации имеют место и в других областях медицинской практики.

Интраоперационная гипотермия встречается наиболее часто и сопровождается развитием ряда осложнений, которые могут значительно ухудшить прогноз, особенно у пациентов высокого риска. Известно, что как общая, так и региональная анестезия способны значительно изменить температурный гомеостаз, за счет влияния на центральную терморегуляцию, снижая тонус симпатической нервной системы, предотвращая вазоконстрикцию, т. е. усиливая теплоотдачу. При общей анестезии нормальные регуляторные ответы при охлаждении включаются при снижении температуры «ядра» на 2–3 °С ниже физиологической температуры (т. е. ниже 35 °С, табл. 13) [Sessler, 2000; Leslie, Sessler, 2003; Putzu et al., 2007].

Т а б л и ц а 13

Классификация изменений температурного гомеостаза (Marx, John, 2006)

Температура в «ядре» тела (ректальная, пищевод и т. д.)	Значения, °С (°F)
Гипотермия	< 35 (95)
поверхностная (mild)	32–35 (90–95)
умеренная (moderate)	28–32 (82–90)
глубокая (severe)	20–28 (68–82)
сверхглубокая (profound)	< 20 (68)
Нормотермия	36,5–37,5 (98–100)
Лихорадка (fever)	> 37,5–38,3 (100–101)
Гипертермия (hyperthermia)	> 38,4–39,9 (101–104)
Гиперпирексия (hyperpyrexia)	> 40,0–41,5 (104–107)

Гипотермия при общей анестезии развивается в три этапа. Начальное быстрое снижение температуры ядра после индукции в анестезию происходит вследствие перераспределения тепла, расширения периферических сосудов и исчезновения температурного градиента между «ядром» и периферией. Затем тем-

температура «ядра» начинает снижаться со скоростью, определяемой теплопродукцией и теплоотдачей. Однако по достижению температуры ниже физиологической нормы включаются механизмы терморегуляции, в том числе вазоконстрикция, ограничивающая теплопотери. Вместе с напряжением метаболического термогенеза это позволяет поддерживать температуру «ядра» на определенном уровне («температурное плато») и восстановить температурный градиент «ядро — периферия». Дальнейшее охлаждение или углубление анестезии или нарушение термогенеза вследствие циркуляторных расстройств сопровождается срывом компенсации и углублением гипотермии.

Послеоперационное восстановление нормотермии происходит при снижении концентрации анестетика в ЦНС, достаточном для включения адекватных механизмов терморегуляции. Однако остаточное действие анестетиков и послеоперационное обезболивание опиоидами снижает эффективность этой реакции. Следовательно, возвращение к нормотермии обычно требует от 2 до 5 ч в зависимости от выраженности гипотермии, тяжести операционной травмы и возраста пациента.

Второй причиной периоперационной гипотермии является инфузия охлажденных растворов. Холодные или комнатной температуры растворы усиливают теплопотерю. Литр физиологического раствора с комнатной температурой снижает t тела на 0,25–0,5 °C в зависимости от массы тела, а с t 4–8 °C — на 2 °C, т. е. одного флакона достаточно для индукции ГТ, что уже широко используется в терапии отека мозга.

Важнейшей причиной гипотермии являются нарушения термогенеза вследствие острых нарушений гемодинамики. По-прежнему распространено заблуждение, что снижение температуры кожных покровов при шоке связано преимущественно с централизацией кровообращения и вазоспазмом сосудов кожи. На самом деле «ядро» тела также быстро охлаждается вследствие снижения термогенеза. В свое время мы показали, что при индукции эндотоксического или гиповолемического шока было отмечено быстрое падение температуры «ядра» тела. Это вполне объяснимо, поскольку при выраженной циркуляторной гипоксии термпродукция многократно снижается. Очевидно, что при тяжелых оперативных вмешательствах, сопровождаемых выраженной кровопотерей и травмой, создаются условия для циркуляторных расстройств с нарушением тканевого дыхания и термогенеза.

Таким образом, снижение температуры тела при шоке или массивном хирургическом вмешательстве является следствием в первую очередь нарушений теплопродукции. Данное снижение необходимо рассматривать как истинное снижение температуры ядра, а не следствие охлаждения кожных покровов по причине «централизации» кровотока.

В свою очередь, снижение температуры до уровня поверхностной или умеренной гипотермии ведет к дальнейшей потере тонуса гладкой мускулатуры со-

судов («развал» диастолического давления), прогрессирующей артериальной гипотензии и развитию рефрактерности к введению вазотоников (допамин, норадреналин). Снижение t ниже 30 °C может привести к усугублению циркуляторных расстройств вследствие кардиосупрессии и расстройств сердечного ритма. Ряд авторов также указывают на то, что гипотермия является фактором развития дисциркуляторного и диссоциативного шока вследствие нарушения диссоциации оксигемоглобина (S. M. Hollenberg, J. E. Parrillo, 1994; Верещагин и др., 2005). Следовательно, в генезе так называемого необратимого шока снижение теплопродукции и гипотермия могут играть чрезвычайно важную роль. В ряде случаев при активном согревании таких больных удается вывести из критического состояния.

Кроме того, периоперационная гипотермия не обладает защитными эффектами, проявляемыми, например, при терапии отека мозга. Во всяком случае прямых доказательств защитных эффектов нет.

Зато есть доказательства ряда негативных эффектов, о которых речь пойдет ниже [Leslie, Sessler, 2003]. Однако, несмотря на понимание вышеперечисленных фактов, исследование TEMMP, проведенное в Европе 2004 г., показало, что интраоперационно температурный мониторинг осуществляется только у 19 % больных [TEMMP..., 2007].

КАРДИОВАСКУЛЯРНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ВСЛЕДСТВИЕ ИНТРАОПЕРАЦИОННОЙ ГИПОТЕРМИИ

В рандомизированном исследовании 1997 г. S. Frank et al. [1997] сообщили о частом развитии ишемии миокарда и желудочковой тахикардии при снижении температуры всего на 1,3 °C ниже физиологических значений, причем эти осложнения отмечались в 3 раза чаще по сравнению с пациентами в состоянии нормотермии. Эти исследования подтвердили результаты других авторов, показавших сходные результаты. Объясняется этот феномен системным вазоспазмом в ответ на охлаждение на фоне повышенного уровня циркулирующих катехоламинов, т. е. развивается классическая стенокардия Принц — Металла [Frank et al., 1997].

ГЕМОМРАГИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ВСЛЕДСТВИЕ ИНТРАОПЕРАЦИОННОЙ ГИПОТЕРМИИ

Гипотермия усиливает кровопотерю вследствие нарушения функции тромбоцитов и ферментов, ответственных за тромбообразование. Усиление тромболизиса при развитии гипотермии возможно, хотя сведения литературы противо-

речивы. Повышенный риск кровотечений характерен для пациентов при массивных оперативных вмешательствах. Известны исследования, показавшие четкую связь между снижением температуры и повышенным риском кровотечения уже при снижении центральной температуры на 0,5 °C [Kurz et al., 1996].

При агрессивном согревании температура «ядра» и среднее АД было достоверно выше по сравнению с больными из группы сравнения. Однако даже при этом средняя кровопотеря была в 1,5 раза выше в группе сравнения с традиционным «пассивным» согреванием [Winkler et al., 2000].

ИНФЕКЦИОННЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ВСЛЕДСТВИЕ ИНТРАОПЕРАЦИОННОЙ ГИПОТЕРМИИ

Гипотермия многократно увеличивает риск хирургической инфекции за счет двух механизмов:

1. Вазоконстрикция кожных сосудов, при этом степень снижения оксигенации прямо коррелирует с риском хирургической инфекции (Greif, Acsa, Sessler, 2000).

2. Иммуносупрессия с нарушением Т-клеточного звена и антителообразования, а также ослаблением нейтрофилзависимого киллинга бактерий (van Oss, Mooge, 1980).

В полном соответствии с этими наблюдениями Kurz et al. [1996] сообщили о более частом инфицировании хирургических ран у пациентов, у которых в операционном периоде развилась гипотермия (32–34 °C), что сочеталось с длительным заживлением и пребыванием в стационаре. В целом ряд авторов указывали на многократное увеличение риска нозокомиальной пневмонии, несостоятельность швов или инфицирование постоперационной раны, значительное удлинение пребывания пациента в ОРИТ и стационаре и достоверном увеличении стоимости лечения.

АКТИВАЦИЯ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ

Влияние гипотермии на течение воспалительной реакции неоднозначно. То, что локальная гипотермия способна существенно ослабить или даже остановить локальные воспалительные каскады в ответ на травму или инфекцию, очевидно. Конкретные механизмы могут заключаться в снижении активности ряда ферментных систем, ответственных за воспалительную реакцию. Гипотермия оказывает противовоспалительный эффект на уровне эндотелия, в том числе ГЭБ.

Вместе с тем общая гипотермия (< 32 °C) снижает поглотительный потенциал системы мононуклеарных фагоцитов и фагоцитарную активность изолиро-

ванных макрофагов (А. Н. Маянский, Д. Н. Маянский, 1988), причем после согревания депрессия РЭС сохранялась в эксперименте в среднем 5 сут. Таким образом, общая гипотермия способна негативно повлиять на системы аутодетоксикации печени и легких. Более того, за счет воздействия на систему мононуклеарных фагоцитов общая гипотермия способна вызвать системное воспаление. Многократно описаны последствия переохлаждения в виде СВР и СПОН. В большинстве случаев переохлаждение и обморожения сопровождаются развитием респираторного дистресс-синдрома, в патогенезе которого системное воспаление играет ключевую роль. Переохлаждение (t «ядра» менее 34°C) индуцирует синтез и выброс ФНО- α , IL-1 и других провоспалительных цитокинов [Kentner et al., 2002; White et al., 2010]. Итак, переохлаждение является мощным активатором макрофагов/моноцитов, причем t активации составляет не менее 32°C . Характерно, что 99 % макрофагов сосредоточены в «ядре» тела — печени, легких, брюшной полости, селезенке, костном мозге, поэтому локальная гипотермия практически не влияет на функцию СМФ.

Следует также отметить, что далеко не всегда общая умеренная гипотермия сопровождается активацией системного воспаления. Реактивность СМФ на уровне организма определяется рядом факторов, а именно наличием внутриклеточной инфекции, гормональным статусом, возрастом и т. д. Возможно, в условиях гипоксии провоспалительный эффект умеренной гипотермии не реализуется, поскольку именно активные формы кислорода являются важнейшими участниками и активаторами системного воспаления [Callaway et al., 2008; Cauwels et al., 2010]. Однако ишемия-реперфузия действует синергично с переохлаждением, поэтому наиболее негативные последствия гипотермии отмечаются в условиях нестабильной гемодинамики и циркуляторного шока, и предсказать последствия общей периоперационной гипотермии чрезвычайно сложно. Но очевидно ее потенцирующее воздействие в качестве «второго удара» на развитие СВР и СПОН.

ДРУГИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ

Нарушение фармакокинетики основных препаратов для общей анестезии может быть опасно при использовании миорелаксантов, продолжительность действия которых может увеличиваться в 1,5–2 раза при снижении t на 2°C (Caldwell, Sessler, 1991; Leslie, Sessler, 1995).

Кроме указанных осложнений возможны изменения со стороны водно-электролитного обмена, из которых наиболее значимыми и опасными являются выраженная гипокалиемия и гипомagneзemia (Polderman, 1995).

ТЕРМОМОНИТОРИНГ

Результаты многоцентрового исследования ТЕММР, проведенного в 2004 г. в 17 странах Европы, оказались по меньшей мере обескураживающими: температурный мониторинг проводился мене чем в 20 % случаев. Кстати, наиболее часто использовалась назофарингеальная область (по нашему мнению, это наиболее удобная область для мониторинга, при этом получаемые данные абсолютно соответствуют данным измерений в пищеводе или прямой кишки). Эти исследования показали, что интраоперационный мониторинг не является общепринятой техникой, так же как согревание как метод профилактики не является общепринятым стандартом.

Рекомендации после данного исследования: если пациенту предстоит общая анестезия более 30 мин, необходимо проводить термомониторинг. При проведении общей анестезии уже через 40 мин отмечается падение температуры ниже нижней границы нормы на 1 °C.

Необходимо уточнить разницу между центральной и периферической температурой. Центральный отдел включает наиболее хорошо перфузируемые регионы, преимущественно голова и грудь, а также печень, почки, селезенка. В этих регионах температура должна (!) быть стабильна. Многочисленные исследования показали, что центральную температуру можно регистрировать в легочной артерии, на барабанной перепонке, нижней трети пищевода, и, как мы уже говорили, в назофарингеальной области. Между тем клиницисты часто проводят мониторинг в прямой кишке и мочевом пузыре, считая, что регистрируют центральную температуру. Споры продолжаются, но складывается впечатление, что эти участки также могут использоваться для мониторинга, хотя с практической точки зрения это крайне неудобно, особенно в абдоминальной хирургии.

ПРОФИЛАКТИКА И ТЕРАПИЯ ИНТРАОПЕРАЦИОННОЙ ГИПОТЕРМИИ

Неинвазивные методы

Простейшие системы снижения потерь тепла пациентом заключаются в поддержании достаточно высокой температуры в операционной. Однако $t > 23\text{ °C}$ в операционной уже дискомфортна. Другие направления — пассивная термоизоляция и активное согревание. Забегая вперед, можно сказать, что активные методы в поддержании нормотермии более эффективны.

Пассивная термоизоляция. Предполагает минимизацию теплоотдачи интраоперационно с помощью операционной одежды, хлопчатобумажных одеял

или металлизированных пластиковых покрывал. Позволяет на 30 % снизить теплоотдачу [Sessler et al., 1991].

Активные методы согревания. Наиболее используемые и эффективные — это устройства для согревания нагретым воздухом [Hynson, Sessler, 1992]. Они состоят из нагревателя воздуха и вентилятора, прогоняющего нагретый воздух через пластиковую или хлопчатобумажную одежду пациента, предохраняющую также от теплоотдачи. Эти устройства позволяют длительно поддерживать нормотермию у пациентов с массивными хирургическими вмешательствами. Более того, эти устройства можно использовать для активного согревания переохлажденных пациентов, позволяя увеличивать t тела на $0,75\text{ }^{\circ}\text{C}$ в час.

Согревающие электроодеяла проще и дешевле и также могут быть использованы как для профилактики, так и лечения периоперационной гипотермии.

Матрацы с электроподогревом или циркуляцией теплой воды использовались десятилетиями. Недостаток в том, что большая часть тепла уходит с передней части тела, тогда как спина хорошо теплоизолируется простейшими материалами. Кроме того, происходит сдавление сосудов кожи в области спины под тяжестью тела, вследствие чего эффективный теплоперенос невозможен. Поэтому эти устройства в настоящее время считаются практически неэффективными.

Инфракрасные радиаторы имеют массу достоинств, широко используются в педиатрии и неонатологии. По этим же причинам эти устройства чрезвычайно удобны в реанимационных и травматологических отделениях, поскольку травматологические больные всегда (!) склонны к ГТ и имеют высокий риск кровотечения. Кроме того, ИК радиаторы не мешают диагностическим и хирургическим мероприятиям, бесконтактны, а также легко стерилизуются.

Инвазивные методы согревания

Согревание растворов для внутривенной инфузии сокращает теплопотерю при инфузии растворов с комнатной температурой. Один литр кристаллоидов или контейнер с охлажденной кровью снижает температуру тела минимум на $0,25\text{ }^{\circ}\text{C}$ [Sessler, 1994]. Надо понимать, что переливание больших объемов теплых растворов предотвращает развитие периоперационной гипотермии, однако они не могут быть использованы для поддержания нормотермии у пациентов с тенденцией к охлаждению и не являются альтернативой активному согреванию.

Порядка 10 % тепла расходуется при дыхании на согревание и увлажнение вдыхаемого воздуха [Bickler, Sessler, 1990]. Хотя многочисленные исследования свидетельствуют о весьма малом вкладе активного согревания/увлажнения в поддержании нормотермии [Hynson, Sessler, 1992], использование увлажнителей

или обменных фильтров («искусственный нос») необходимо в поддержании ци-
лиальной функции и профилактике бронхоспазма.

Описаны иные инвазивные системы для поддержания нормотермии, такие
как перитонеальный диализ и артериовенозные шунты [Gentilello et al., 1992].
Впрочем, эти системы в большинстве случаев малопригодны для лечения и про-
филактики поверхностной ГТ.

Введение аминокислот также способно увеличить теплопродукцию: пациен-
ты, получавшие аминокислоты интраоперационно, имели t тела на $0,5\text{ }^{\circ}\text{C}$ выше
[Sellden, Lindahl, 1998]. Однако очевидно, что этот метод малопригоден при раз-
витии острых нарушений кровообращения и развитии циркуляторной гипоксии.

В заключение необходимо сказать о следующем. Отношение к гипотермии
как к лечебной мере, снижающей потребление кислорода тканями и потому всег-
да полезной, должно быть пересмотрено. Гипотермия — серьезное осложнение
при хирургических вмешательствах и критических состояниях. В настоящее вре-
мя признано, что кроме артериальной гипотензии и нарушений сердечного ритма
гипотермия способствует развитию раневой инфекции и генерализации инфек-
ции, затягивает выздоровление и увеличивает стоимость лечения, а периопера-
ционная гипотермия является очень частым осложнением. Риск развития гипотер-
мии есть у каждого хирургического пациента, с продолжительностью общей
анестезии более 30 мин.

Совершенно очевидно, что развитие гипотермии на фоне нестабильной гемо-
динамики может стать одним из факторов необратимости циркуляторного шока.
Развивается порочный круг: нарушение кровообращения естественно приводит
к снижению термогенеза, развивающаяся гипотермия ведет к «развалу» диасто-
лического давления и дальнейшему снижению тканевой перфузии. Согревание
растворов, столы с подогревом, согревание пациента с помощью согретого воз-
духа должны рассматриваться как важнейшие противошоковые мероприятия!
Подобные простые действия способны достоверно снизить число осложнений,
срок пребывания пациентов в ОРИТ и стационаре, соответственно значительно
уменьшить стоимость лечения.

Кроме того, **контроль температурного режима** является одним из основ-
ных лечебных мероприятий при ведении больного с любой формой шока. Прак-
тически с первых минут шока снижается термогенез и происходит быстрое сни-
жение температуры тела. Снижение t тела до $32\text{--}33\text{ }^{\circ}\text{C}$ само по себе сопровож-
дается снижением тонуса гладкой мускулатуры сосудов, прогрессирующей артери-
альной гипотензией и развитием рефрактерности к введению вазотоников (нора-
дреналин, адреналин). Гипотермия также — один из факторов так называемого
необратимого циркуляторного шока.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

К ГЛ. 4

1. *Кемпбелл Д.* Анестезия, реанимация и интенсивная терапия / Д. Кемпбелл, А. А. Спенс. — М. : Медицина, 2000.
2. *Кичев Г. С.* Причины температурных реакций после коррекции пороков сердца в условиях гипотермической защиты / Г. С. Кичев, С. В. Иванова, И. П. Верещагин // Гипотермическая защита в кардиохирургии. — Новосибирск, 1979. — С. 28–31.
3. *Крафт Т. М.* Ключевые вопросы и темы в анестезиологии / Т. М. Крафт, П. М. Аптон. — М. : Медицина, 1997.
4. *Ленинджер А.* Митохондрии / А. Ленинджер. — 1966. — С. 300–315.
5. *Практическое руководство по анестезиологии* / под ред. В. В. Лихванцева. — М. : МИЛ, 1998.
6. *Прокопьев Г. Г.* Современные взгляды на синдром злокачественной гипертермии / Г. Г. Прокопьев, В. А. Михельсон, Э. Г. Агавелян, В. А. Сидоров // Медицина неотложных состояний. — 2011. — 7–8 (38–39).
7. *Рабинович С. С.* Гистохимическая и ультраструктурная характеристика очага размножения / С. С. Рабинович // Тяжелая черепно-мозговая травма. — СПб., 2001. — 215 с.
8. *Рид А. П.* Клинические случаи в анестезиологии / А. П. Рид, Дж. А. Каплан. — М. : Медицина, 1995.
9. *Хаскин В. В.* Энергетика теплообразования и адаптация к холоду / В. В. Хаскин. — Новосибирск : Наука, 1975.
10. *Bell C.* The Pediatric Anesthesia Handbook / C. Bell, Z. N. Kain (ed.) — 2nd edition. — St. Louis : Mosby-Year Book, 1997. — P. 485–500.
11. *Bickler P.* Efficiency of airway heat and moisture exchanges in anaesthetized humans / P. Bickler, D. I. Sessler // Anesth. Analg. — 1990. — N 71. — P. 415–418.
12. *Callaway C. W.* Hypothermia after cardiac arrest does not alter serum inflammatory markers / C. W. Callaway, J. C. Rittenberger, E. S. Logue, M. J. McMichael // Crit Care Med. — 2008. — Sep. — 36(9). — P. 2607–12.
13. *Cauwels A.* Reactive oxygen species and small-conductance calcium-dependent potassium channels are key mediators of inflammation-induced hypotension and shock / A. Cauwels, E. Rogge, B. Janssen, P. Brouckaert // J. Mol. Med. — 2010. — 88(9). — P. 921–30.
15. *Clemmer T. P.* Hypothermia in the sepsis syndrome and clinical outcome. The Methylprednisolone Severe Sepsis Study Group / T. P. Clemmer, C. J. Fisher Jr., R. C. Bone [et al.] // Critical. Care Medicine. — 1992. — 20(10). — P. 1395–1401.

16. *Frank S. M.* Perioperative maintenance of normothermia reduces the incidence of morbid cardiac events. A randomized clinical trial / S. M. Frank, L. A. Fleisher, M. J. Breslow [et al.] // *JAMA*. — 1997. — 277(14). — P. 1127–34.
17. *Gentilello L. M.* Continious arteriovenous rewarming / L. M. Gentilello, R. A. Cobean [et al.] // *J. Trauma*. — 1992. — Vol. 32. — P. 316–325.
18. *Hollenberg S. M.* Cardiogenic shock / S. M. Hollenberg, C. J. Kavinsky, J. E. Parrillo // *Ann. Intern. Med.* — 1999, Jul 6. — 131(1). — P. 47–59.
19. *Hynson J.* Intraoperative warming therapies / J. Hynson, D. I. Sessler // *J. Clin. Anesth.* — 1992. — N 4. — P. 194–199.
20. *Kaplan R. F.* Malignant hyperthermia / R. F. Kaplan // *ASA Refresher Courses in Anesthesiology Philadelphia*, JB Lippincott Co. — 1994.
21. *Kentner R.* Effects of mild hypothermia on survival and serum cytokines in uncontrolled hemorrhagic shock in rats / R. Kentner, F. M. Rollwagen, S. Prueckner [et al.] // *Shock*. — 2002. — 17(6). — P. 521–6.
22. *Kurz A.* Perioperative normothermia to reduce the incidence of surgical-wound infection and shorten hospitalization. Study of Wound Infection and Temperature Group / A. Kurz, D. I. Sessler, R. Lenhardt // *N. Engl. J. Med.* — 1996. — 334(19). — P. 1209–15.
23. *Leslie K.* Perioperative hypothermia in the high-risk surgical patient / K. Leslie, D. I. Sessler // *Pract. Res. Clin. Anaesthesiol.* — 2003. — 17(4). — P. 485–98.
24. *MacLennan D. H.* Malignant hyperthermia / D. H. MacLennan, M. S. Phillips // *Science*. — 1992. — 256. — P. 789–794.
25. *Ording H.* Incidence of malignant hyperthermia in Denmark / H. Ording // *Anesth. Analg.* — 1985. — 64. — P. 700–704.
26. *Putzu M.* Clinical complications, monitoring and management of perioperative mild hypothermia: anesthesiological features / M. Putzu, A. Casati, M. Berti [et al.] // *Acta Biomed.* — 2007. — 78(3). — P. 163–9.
27. *Sellden E.* Posoperative nitrogen excretion after aminoacid-induced thermogenesis under anesthesia / E. Sellden, S. G. Lindahl // *Anesth. Analg.* — 1998. — Vol. 87. — P. 641–646.
28. *Sessler D. I.* Perioperative thermal insulation / D. I. Sessler, J. McGuire, A. M. Sessler // *Anesthesiology*. — 1991. — Vol. 74. — P. 875–881.
29. *Sessler D. I.* Consequences and treatment of perioperative hypothermia / D. I. Sessler // *Anesth. Clin. North. Amer.* — 1994. — Vol. 12. — P. 425–456.
30. *Sessler D. I.* Temperature regulation / D. I. Sessler // *Pediatric Anesthesia*. — 3rd edition. — New York : Churchill Livingstone Inc., 1994. — P. 47–59.
31. *Sessler D. I.* Perioperative heat balance / D. I. Sessler // *Anesthesiology*. — 2000, Feb. — 92(2). — P. 578–96.
32. *Strazis K. P.* Malignant hyperthermia a review of published cases / K. P. Strazis, A. W. Fox // *Anesth. Analg.* — 1993. — 77. — P. 297–304.

33. *TEMMP* (Thermoregulation in Europe Monitoring and Managing Patient Temperature) Study Group / Survey on intraoperative temperature management in Europe // *Eur. J. Anaesthesiol.* — 2007. — 24(8). — P. 668–75.

34. *Urwyler A.* Genetic effects on the variability of the caffeine halothane muscle contracture test / A. Urwyler, K. Censier, M. A. Kaufmann, J. Drewe // *Anesthesiology.* — 1994. — 80. — P. 1287–1295.

35. *Wedel D. J.* Malignant hyperthermia: diagnostic dilemma — false-negative contracture responses with halothane and caffeine alone / D. J. Wedel, T. E. Nelson // *Anesth. Analg.* — 1994. — 78. — P. 787–792.

36. *White D. M.* Cold pre-conditioning neuroprotection depends on TNF- α and is enhanced by blockade of interleukin-11 / D. M. White, M. S. Domowicz, R. P. Kraig // *J. Neurochem.* — 2010. — P. 1471–4159.

37. *Winkler M.* Aggressive warming reduces blood loss during hip arthroplasty / M. Winkler, O. Akça, B. Birkenberg [et al.] // *Anesth. Analg.* — 2000. — 91(4). — P. 978–84.

ГЛАВА 5

ОБЩАЯ УПРАВЛЯЕМАЯ ГИПЕРТЕРМИЯ ВЫСОКОГО УРОВНЯ (42,5–44,0 °С) КАК НОВАЯ ИНТЕНСИВНАЯ МЕДИЦИНСКАЯ ТЕХНОЛОГИЯ

Согласно данным научно-практических публикаций в экономически развитых странах (Германия, США, Япония, Италия и др.) проводятся достаточно интенсивные исследования, целью которых является разработка гипертермических медицинских технологий. В настоящее время в европейских странах (Германия, Италия) законодательно утверждена дозволенность достижения управляемого *общего* температурного разогрева до 42,5 °С.

Исходя из обоснованных запросов онкологии, вирусологии, наркологии, иммунологии, хирургии и травматологии, группой новосибирских исследователей разработана и успешно внедрена в клиническую практику технология общей управляемой гипертермии высокого уровня (42,5–44,0 °С). Реализация ОУГ в интервале 41,6–42,0 °С в анестезиологическом плане не представляет значительных проблем даже у больных с малыми адаптационными резервами (пожилой и старческий возраст, онкопатология, ИБС, другие заболевания и патологические состояния). Это стало возможным благодаря успешному изучению закономерностей изменения функционального статуса на этапах неуправляемого либо частично контролируемого общего нагревания организма. Важными также в научном плане были суммарные сведения об особенностях патофизиологических процессов на этапах искусственного восстановления нормотермии. Установление интимных механизмов развития опасных осложнений при гипертермических состояниях у теплостойких позволили к середине XX в. определить основные факторы риска. Таковыми были и остаются:

- вероятность развития теплового шока;
- денатурация белков плазмы крови и тканей;
- развитие отека-набухания головного мозга;
- температурно обусловленная гемодинамическая катастрофа;
- острая кислородная недостаточность;
- выраженная гипогликемия;
- диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови.

В настоящее время признается, что у теплокровных при общем искусственном физическом нагревании до 41,5–42 °С и выше без специальной анестезиологической защиты неизбежно развиваются тепловой шок, отек-набухание головного мозга, дезинтеграция (денатурация) белков в плазме крови и органах и другие танатогенные процессы. В этой связи исследователи редко выбирают модель «экспериментального теплового шока», так как из-за стремительности и быстротечности опасных патофизиологических событий практически невозможно оценить санирующие эффекты фармакологических препаратов и управляемо обеспечить обратимость морфо-функциональных сдвигов на этапах искусственного воспроизведения общей гипотермии. В этом плане заслуживают особого внимания результаты многолетних исследований японских ученых (Е. А. Kano, 1986), согласно которым в клинической практике патогенетически обосновано преодоление температурного рубежа выше 43,0 °С, однако это сопряжено с возможностью развития полиорганных нарушений (ОРДС, гепаторенальный синдром, синдромы эндотоксемии).

Естественно, что вероятность развития жизненно опасных осложнений при искусственном воспроизведении общей гипертермии высокого уровня возрастает у больных с иноперабельной и инкурабельной онкопатологией, у лиц пожилого и старческого возраста, ВИЧ-инфицированных наркоманов и больных вирусными гепатитами. В этой связи следует учитывать заключение японских исследователей, согласно которому санирующий эффект общей гипертермии при онкозаболеваниях может проявиться только после общего разогрева тела больного до 43 °С, но вероятность летальности при этом возрастет до 17 % (Е. А. Ока-яма, 1994). Отметим, что в современной онкологической практике не опровергнута аксиома российских земских врачей, согласно которой больным с онкозаболеваниями противопоказаны горячие ванны, души и бани. Другими словами, больных с онкопатологией не следует подвергать термопроцедурам (УВЧ, СВЧ, диатермия, парафино- и озокеритотерапии, бани, ванны). Но оправдано подвергать высокотемпературной, общей гипертермии (Е. А. Kano, 1986; Е. В. Быкова, 2009). И все же, несмотря на результаты проведенных исследований, прослеживается пессимизм и даже негативно-агрессивное неприятие гипертермических технологий в медицинской практике.

При дальнейших рассуждениях следует принимать во внимание, что искусственное воспроизведение общей гипертермии высокого уровня необходимо рас-

считать как вынужденную, но обоснованную медицинскую акцию. Сама технология общей управляемой гипертермии должна применяться только в клинических ситуациях, когда консилиумом медицинских специалистов доказаны **иноперабельность** и **инкурабельность** заболевания традиционными методами. Необоснованное «увлечение» осуществлением ОУГ у больных может привести к дискредитации перспективного метода.

Учитывая, что добросовестность и профессиональная честность энтузиастов разработки проблемы ОУГ высокого уровня и сотрудников их команд не вызывает сомнения, ниже приводятся основные положения технологии ОУГ (42,5–44,0 °C).

5.1. ТЕПЛОВОЙ ШОК: СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПРЕДОТВРАЩЕНИЯ И КУПИРОВАНИЯ ЕГО ПОВРЕЖДАЮЩИХ ЭФФЕКТОВ

Согласно современным представлениям при возникновении теплового шока не регистрируются такие «типовые» патофизические проявления, как «гиповолемия» и «централизация кровообращения». Подобные патофизиологические проявления у пострадавших от теплового шока, но выживших регистрируются на заключительном этапе выживания пострадавших. На начальных этапах общего теплового воздействия выступают суммарные эффекты гипоксемии и гипоксии, стрессорного включения механизмов гормонального усиления катаболизма (протеолиза, липолиза, гликогенолиза, эффекта Пастера и десинхронизации окисления и фосфорилирования). Возможности естественных механизмов сохранения теплового гомеостаза, даже у здоровых теплокровных, не позволяют длительно сохранять физиологическое состояние термобаланса. Срыв в системе терморегуляции приближает развитие теплового шока. Возможно ли его предотвращение?

Этот вопрос не вызывает сомнений, и есть основания говорить об эффективности разработанных методов профилактики и преодоления последствий высокотемпературной агрессии. Ключевыми данными многочисленных исследований в рассматриваемой проблеме явились публикации Лефер и соавтор. (1976), согласно которым среди установленных к этому времени шок-индуцирующих факторов (гистамин, калликреин, простагландины, МДФ-фактор и др.) доминирующее значение имеет трипсин панкреатогенного происхождения. Лефер установил, что при шокогенных состояниях выброс катехоламинов способствует спазму артериол и венул. Возникающий кризис микроциркуляции способствует развитию гипоксемии, гипоксии, метаболического ацидоза и дестабилизации клеточных мембран. Для поджелудочной железы этот спасительный биологиче-

ский эффект является губительным, так как в тканях этого органа в норме депонировано катехоламинов на 1–2 порядка больше, чем в других органах. В результате (по Леферу) при геморрагическом шоке редукция кровотока в поджелудочной железе может достигать уровня 92 %. При уровне ишемизации панкреас до 8 % возникает патологическая дестабилизация мембран, что влечет утечку трипсинагена из зимогеновых гранул и превращение его в мощный протеолитический фермент. Панкреатогенная трипсинемия затем влечет не только гиперпротеолиз, но и формирует толерантность адренэргических рецепторов к медиаторам, гормонам и фармакологическим вазоактивным препаратам. Исследования последнего десятилетия показали также важную роль нейтрофильной эластазы в развитии циркуляторного шока и полиорганной дисфункции.

С учетом установленных Лефером и соавторами закономерностей была воспроизведена и существенно уточнена клиническая роль гипертрипсинемии (Е. Н. Мешалкин, В. С. Сергиевский, А. В. Сувернев, Г. К. Глейм, 1982; А. В. Сувернев, Г. К. Глейм, 1987). На этой основе впервые в истории изучения танатогенных и санирующих возможностей искусственной общей гипертермии были разработаны оригинальные решения профилактики теплового шока (А. В. Сувернев, Г. К. Глейм, 1987; А. В. Ефремов, И. П. Верещагин, А. В. Сувернев, 1999; И. В. Литвинов, 2001; В. П. Шевченко, А. В. Ефремов, Е. В. Быкова, 2006). Сущность одного из принципиальных положений при профилактике и купировании проявлений теплового шока, предложенного авторами, заключается в необходимости блокады эффектов гипертрипсинемии и гиперэластаземии. Для профилактики и демпфирования эффектов гипертрипсинемии авторы методики общей управляемой гипертермии стали применять гексаметилентетрамин (уротропин) (А. В. Сувернев, Г. К. Глейм, 1987). Достаточно легко были установлены рациональные дозы уротропина и кратность его применения (0,2 мл/кг 40% р-ра через 8 ч).

Однако решение проблемы предупреждения денатурации белков плазмы и белковых структур органов при ОУГ (42,5–44,0 °С) было только одним из условий. Важнейшей задачей является профилактика отека-набухания головного мозга и гемодинамической катастрофы. Согласно многочисленным публикациям постгипертермический отек-набухание головного мозга и смертельно опасная гемодинамическая катастрофа тесно связаны с фактором острой кислородной недостаточности и выраженной гипогликемией.

Известно, что у теплокровных повышение температуры внутренних органов на 1 °С закономерно увеличивает общее потребление кислорода на 13 % (К. Блажа и С. Кривда, 1967; Г. С. Кичев, 1975). Таким образом, при искусственном воспроизведении общей гипертермии до 43 °С, вследствие температурного фактора, общее потребление кислорода возрастает на 91–104 % от исходного нормотермического уровня. Естественно, что в условиях объемной искусственной вен-

тиляции легких с использованием высоких уровней FiO_2 уже на этапе повышения общей температуры организма до $41,5^\circ$ уровни парциального напряжения кислорода (PaO_2) и парциального напряжения углекислоты в артериальной крови (PaCO_2) достигают значений, соответствующих не более 60 мм рт. ст. (для PaO_2) и более 50 мм рт. ст. (для PCO_2). Другими словами, на фоне уже осуществляемой **объемной** ИВЛ с FiO_2 100 % регистрировались критические уровни кислородно-углекислотного баланса организма уже при достижении температуры «ядра» тела $42\text{--}42,5^\circ\text{C}$. Поэтому самым простым решением, законодательно оформленным в некоторых странах, было разрешение на общее искусственное физическое согревание пациентов максимум до уровня $41,7^\circ\text{C}$. Возникающая же при общей искусственной гипертермии проблема острой кислородной недостаточности оказалась достаточно легко разрешимой при использовании ВЧ ИВЛ.

5.2. ПАТОГЕНТИЧЕСКАЯ ОБОСНОВАННОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ОУГ ВЫСОКОГО УРОВНЯ

Несколько последних десятилетий общая управляемая гипертермия высокого уровня ($42,5\text{--}44^\circ\text{C}$) привлекает внимание ученых и практикующих врачей. Возможно, это связано с тем, что еще в начале XX в. способы физического воздействия на организм использовались наравне с химическими. Но в течение последнего столетия, при бурном развитии химии, методы физического воздействия отошли на второй план, уступив приоритетное место фармакологическим препаратам. Однако, несмотря на успехи фармакологии, недостаточная эффективность химиотерапии при лечении онкологических заболеваний, вирусных инфекций, аллергических и аутоиммунных патологических болезней побудила к поискам альтернативных способов терапии.

Несмотря на использование ОУГ высокого уровня в клинической практике в течение нескольких десятилетий, механизмы действия этого способа лечения окончательно не ясны. Когда Манфред фон Арденн (1965) впервые представил в Гейдельбергском онкологическом центре концепцию так называемой системной многошаговой терапии рака, включающую использование ОУГ, гипергликемии и гипероксии — триада фон Арденн), считалось, что основной терапевтический эффект этого метода лечения связан с особенностями метаболизма опухолевых клеток [Dietzel, 1983; van der Zee et al., 1989; Madden et al., 1990; Steinhäusen et al., 1994; von Ardenne, 1994]. Дальнейшие исследования выявили saniрующий эффект высокого напряжения окислительных процессов в тканях на фоне искусственной гипертермии [Hall et al., 1999; Kalns et al., 2000]. С несколько иной точки зрения процессы гибели опухолевых тканей при воздействии высокой темпе-

ратуры были рассмотрены Е. Кано [1987]. Автор показал, что энергия активации лизиса (апоптоза) клеток опухоли при температуре ниже и выше 43 °С составляют соответственно 360 и 150 ккал/моль. Отметим, что в 80-е годы прошлого века считалось, что температуру тела при ОУГ выше 43 °С достигнуть в клинических условиях невозможно [Dietzel, 1983].

Другим предполагаемым клинически значимым механизмом действия ОУГ признавалось влияние этой процедуры на различные звенья иммунитета. При изучении разрушения опухолевых клеток макрофагами после проведения ОУГ было сделано заключение об активном участии в этих процессах иммунной системы, в частности, макрофагального звена [Pontiggia et al., 1996]. *In vitro* было показано, что культура зрелых макрофагов, инкубированная при температуре 39,2–40 °С, в ответ на липополисахарид реагировала синтезом ФНО-альфа и ИЛ-1бета более стремительно и мощно, чем при нормотермии (37 °С) [Natale et al., 1998; Fairchild et al., 2000]. При реализации ОУГ было установлено увеличение функциональной активности других звеньев клеточного иммунитета. В частности, при физическом нагревании тела мышей с опухолями карциномы LLC и меланомы B16 до температуры 40,0 °С была зарегистрирована активация НК-клеток, при этом распространенность метастазов была значительно ниже, чем в контрольной группе животных [Shen et al., 1987]. Стимуляция функции НК-клеток у мышей с помощью ОУГ была подтверждена также другими исследователями [Taradi et al., 1991].

Что же касается гуморального иммунитета, то доказано, что ОУГ стимулирует синтез цитокинов TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8 и IL-10 [Robins et al., 1995; Fritz et al., 1996]. Заслуживает внимания тот факт, что у некоторых лабораторных линий клеток рака желудка *in vitro* в ответ на физическое нагревание увеличивается продукция IL-1 β и TNF- α самими опухолевыми клетками [Hsieh et al., 1996]. Глубокое исследование иммунологических сдвигов после проведения ОУГ показало возрастание в крови уровней цитокинов TNF- α , IL-6, IL-8, IL-12R, D56 и НК-клеток [Atanackovic et al., 2006].

Кроме воздействия на злокачественные опухоли повышенный интерес для исследователей, с точки зрения возможностей применения ОУГ, представляют вирусные инфекции, опасные для человека и наиболее трудно поддающиеся другим видам терапии. Идея применения ОУГ для лечения ВИЧ-инфицированных больных основана на допущении температурного повреждения инфицированных клеток. Их гибель после воздействия ОУГ вызывает прерывание цикла размножения вирусов в организме.

Многими исследователями высказывалось мнение о возможности применения ОУГ при терапии ВИЧ-инфицированных больных [Yatvin et al., 1993; Owens, Gasper, 1995]. Авторы при этом признавали необходимость дальнейших исследований в этом направлении.

Следует учитывать, что ВИЧ мало толерантен к температурам, легко достижимым при ОУГ. Так, по данным McDougal et al. [1985], концентрация вирусов в лиофилизированном виде при 60 °С снижалась в 10 раз через 32 мин, а в жидкой среде — через 24 мин. Сроки инаktivации вируса были обратно пропорционально индуцируемой температуре. Имеются сведения, что обратная транскриптаза ВИЧ-1 практически полностью инаktivируется при 56 °С через 20–30 мин экспозиции гипертермии [Nagumo et al., 1992].

Доказано, что клетки, содержащие вирусы, более чувствительны к внешним повреждающим факторам, чем неинфицированные. Это происходит вследствие накопления в клетках не интегрированной ДНК, а также составных частей вируса [Pauza et al., 1990]. По данным, представленным S. K. Stanley et al. [1990], инкубация *in vitro* в течение 15 мин инфицированных ВИЧ лимфоцитов при температуре 45 °С приводит к гибели 90 % зараженных клеток. Температура 43,7 °С не приводила к гибели лимфоцитов и увеличению титра вирусов. В диапазоне 41,6–42,5 °С регистрировали шестикратное увеличение концентрации вирусов в крови и 8–16-кратное — в интервале 37,5–41,6 °С. Другими словами, вирусы «уклоняются» из погибших клеток. Установлено, что повреждающее действие гипертермии на инфицированные клетки пропорционально продолжительности и степени нагрева [Vertrees et al., 2002].

Положительные результаты были получены в предварительных исследованиях, проведенных Steinhart et al. [1996]. Целью исследования была оценка безопасности и потенциальных санирующих эффектов процедуры ОУГ. Шести ВИЧ-инфицированным мужчинам гомосексуалистам в возрасте 20–50 лет, не имеющим условно-патогенных инфекций, проводилась процедура экстракорпорального нагрева крови. Для нормализации электролитного состава крови использовалась автоматическая система ThermoChem. Температура тела повышалась до 40 или 42 °С и поддерживалась в течение 1 ч. В случаях нагрева организма до 40 °С отмечено снижение уровня CD4 лимфоцитов в течение 8 нед после проведения ОУГ, уровень вирусной нагрузки не изменялся. Напротив, при нагреве до 42 °С количество CD4 не изменялось, вирусная нагрузка сразу же после процедуры снижалась. Осложнений ОУГ зафиксировано не было. Заслуживает внимания тот факт, что выраженность проявлений саркомы Капоши, которая имела у всех пациентов, участвующих в исследовании, регрессировала в первые часы после проведения ОУГ. Дальнейшее изучение этого вопроса той же группой ученых показало, что большей санирующей эффективности можно достичь при применении двух процедур ОУГ, проведенных с интервалом в 96 ч. В этом случае снижение вирусной нагрузки и повышение уровня CD4-лимфоцитов сохранялось в течение 6 мес после проведения лечения [Ash et al., 1997]. Безопасность применения экстракорпоральной технологии нагрева организма у шести пациентов с ВИЧ-инфекцией обсуждена также в работе Zablow et al. [1997].

В последние годы заслуживают внимания публикации, свидетельствующие о том, что в процессах регуляции иммунного ответа большую роль играют белки теплового шока [Ito et al., 2006]. Белки теплового шока (стресс-протеины, HeatShockProteins — HSP) — наиболее распространенные растворимые внутриклеточные белки, существующие во всех клетках, прокариотах и эукариотах. Впервые они были обнаружены в клетках, подвергнутых нагреву, поэтому они так и называются.

Существует три основных семейства белков теплового шока: с молекулярной массой 25, 70 и 90 кДа (соответственно HSP25, HSP70 и HSP90). В нормальных клетках было обнаружено множество очень похожих между собой белков из каждого семейства. В организмах с единственной клеткой, а также у беспозвоночных и позвоночных, они исполняют множество функций, которые являются необходимыми для жизнедеятельности клетки. Белки теплового шока способствуют трансформации белковых структур в растворимую форму и восстановлению денатурированных белков путем нескольких циклов присоединения и гидролиза АТФ. Белки теплового шока участвуют во многих биохимических реакциях белкового синтеза, функционируют постоянно в течение нормального клеточного гомеостаза и при стрессовых ситуациях. Исследования *in vivo* и *in vitro* показали, что различные стрессоры увеличивают продукцию HSP-компонентов как защиты против повреждающих факторов. Функции HSP имеют большое значение и в запрограммированной смерти клетки — апоптозе (патофизиологическом процессе, обеспечивающем реконструкции в многоклеточном организме).

Так как стресс-протеины играют большую роль в распознавании дефектных белков, то в последние годы стала активно изучаться их роль в процессах некроза и апоптоза опухолевых клеток в формировании противоопухолевого иммунитета. Так, на трех линиях клеток рака желудка человека (MKN-28, MKN-74 и КАТО-III) было показано, что длительная гипертермия приводила к некрозу, а кратковременная стимулировала апоптоз раковых клеток. Указанные процессы были связаны с индукцией синтеза HSP70 [Gata et al., 1999]. Дальнейшие исследования в этом направлении также показали большое значение стресс-протеинов семейства HSP70 в распознавании опухолевых клеток иммунной системой и запуске механизмов клеточного иммунитета [Clark, Menoret, 2001; Faure et al., 2004]. В эксперименте у лабораторных мышей с различными внутрикожно привитыми опухолями (меланома В16, колоректальный рак СТ26, опухоль простаты TrampC2, глиобластома 9L) введение рекомбинантного аденовируса-HSP72 непосредственно в опухоль приводило к развитию противоопухолевого иммунитета уже через 72 ч после введения [Krewet et al., 2005].

К настоящему времени получены доказательства, согласно которым накопление стресс-протеинов является естественным защитным механизмом, помогающим клеткам пережить стресс гораздо более сильный, чем тот, который инициировал синтез самих HSP. Например, у мышей повышенный уровень HSP, вы-

званный предварительной искусственной гипотермией, способствовал адаптации миокарда к состоянию ишемии [Goie et al., 2001; Patel et al., 2001; Tan et al., 2001]. Повышение резистентности органов к внешним повреждающим воздействиям после нагрева лабораторных животных показана также для кишечника, поджелудочной железы и печени крыс [Fleming et al., 2002; Tashiro et al., 2002; Yamagami et al., 2003], спинного мозга кролика [Perdrizet et al., 2002]. В эксперименте на грызунах найдена корреляция между толерантностью ЦНС к повреждающему воздействию высокой температуры и продукцией HSP70 [Haveman et al., 2005].

Стимуляция синтеза HSP и повышение устойчивости органов к ишемии-реперфузии привлекает интерес трансплантологов. Предполагается, что эти эффекты можно использовать для улучшения результатов пересадки органов. В частности, в опытах на крысах показано, что проведение ОУГ донорам-крысам при температуре тела 42,5 °С в течение 10 мин приводило к значительному увеличению продукции HSP70 и HSP27. Результатом подобной закономерности было увеличение выживаемости реципиентов печени более чем в 8 раз [Mokuno et al., 2004]. Статистически значимое улучшение функции трансплантатов получено и при трансплантации почек от доноров-мышей, перенесших ОУГ, в сравнении с контрольной группой, что также связывается с повышением уровня стресс-протеинов [Redaelli et al., 2001, 2002].

Изучению механизмов противовирусного эффекта HSP в настоящее время уделяется большое внимание. Прежде всего это связано с отсутствием высокоэффективных методов и средств борьбы с ВИЧ. При клеточном стрессорном ответе на внедрение вируса эндоплазматические уровни HSP возрастают. На примере инфицирования культуры астроцитомы (U373) вирусами чумки и кори было показано, что увеличенный уровень HSP70 является достаточным для эффектов индукции противовирусного ответа [Vasconeelos et al., 1998]. Предполагается, что один из механизмов антивирусной активности HSP70 — стабилизация информационной РНК клетки, что предотвращает репликацию и белковый синтез вируса HTV-1 внутри клеток [Schehouring et al., 1998]. В недавних исследованиях показано, что белки теплового шока HSP16, HSP27 и HSP70 в HTV-1 инфицированных клетках взаимодействуют с вирусным белком R и блокируют его перемещение к ядру клетки, подавляя цикл развития вируса. С этой точки зрения есть основание рассматривать белок теплового шока HSP70 как фактор врожденного противовирусного иммунитета [Benko et al., 2004; Bukrinsky, Zhao, 2004; Iordanskiy et al., 2004].

Стимулом для увеличения продукции HSP, наиболее близким к нормальному функционированию организма, является повышение температуры тела. Некоторые белки теплового шока могут быть активизированы при нагреве клеток в течение нескольких секунд. Повышение уровней различных стресс-протеинов

в клетках зависит от многих факторов: исходное состояние тканей, вид клеток, температура и срок нагрева, локальное проведение нагрева культуры тканей или всего организма. Нагрев культуры клеток опухоли простаты PC-3 в различных температурно-экспозиционных режимах показал статистически значимое увеличение содержания HSP70 после 90 и 120 мин при 43 °С, а также после 30 и 60 мин при 44 °С. При увеличении длительности нагрева и температуры нагрева культуры PC-3 путь гибели клеток изменялся от апоптоза до некроза [Moriyama-Gonda et al., 2002].

Искусственная гипертермия у крыс с использованием физиологического раствора с температурой 42 °С в течение 5, 30 и 60 мин приводила к увеличению содержания HSP70 в миокарде соответственно в 1,2; 2,0 и 2,3 раза [Grunenfelder et al., 2001]. В клетках поджелудочной железы крыс после проведения ОУГ содержание HSP70 возрастало в 26 раз, HSP27 — в 6 раз, при этом уровни HSP60, HSP90 и GRP78 оставались без изменений [Tashiro et al., 2002]. Сходные результаты были получены в тканях почек мышей [Redaelli et al., 2001, 2002].

В лейкоцитах человека *in vitro* и *in vivo* изучалась продукция HSP70 при физиологических температурах. Содержание HSP70 определялось в пробах цельной крови с помощью метода поточной цитометрии. Температурная обработка крови *in vitro* в течение 2 ч при различных температурах показала, что содержание HSP зависело от типа клеток и температуры. До 41 °С в лимфоцитах и полиморфоядерных лейкоцитах уровни HSP70 незначительно увеличивались. В моноцитах значительное повышение было отмечено уже при 39 °С, а при достижении температуры 41 °С прирост содержания HSP70 был в 10 раз больше, чем в контрольных образцах при 37 °С. У здоровых добровольцев при нагреве тела до 39 °С были получены такие же результаты [Oehler et al., 2001]. Следует отметить, что *in vitro* прогрев лимфоцитов ВИЧ-инфицированных больных сопровождался возрастанием уровней HSP70 в $4,5 \pm 3,0$ раза, а у здоровых людей только в $2,60 \pm 1,3$ раза [Agnew et al., 2003]. Установлено также, что синтез HSP в клетках зависит не от температуры и продолжительности ее действия, а от степени денатурации белков [Lereck, 2005].

После восстановления нормальной температуры клеток уровень HSP возвращался к исходному не сразу. Проведение ОУГ у крыс приводило к увеличению содержания HSP70 в нейронах спинного мозга, которое сохранялось в течение 2 ч, а у человека — 30 мин [Xia et al., 1998]. Уровень HSP70, увеличение продукции которого было вызвано с помощью фотодинамической терапии в культуре опухоли мыши SCCVII, оставался неизменно высоким спустя 6 ч после воздействия. Постепенное его снижение до необходимого уровня происходило в течение 18 ч [Korbelik et al., 2005]. Нагрев культуры клеток опухоли печени HepCr2 при температуре 41,8 °С в течение 60 мин приводил к увеличению уровней HSP70 и HSP90 в течение последующих 5 ч [Schueller et al., 2001].

Одним из возможных механизмов запуска продукции стресс-протеинов является активация промоторов. Известно, что промотор HSE70 имеет низкую активность при 37 °С, которая возрастает в 950 раз после нагрева клеток до 43 °С и возвращается к базовому уровню в течение 12–24 ч после активации [Brade et al., 2003]. Milani и Noessner [2006] акцентируют внимание на том факте, что реакция организма на нагрев, начинаясь с момента повышения температуры, заканчивается через несколько дней.

Таким образом, к настоящему времени собрано большое количество сведений о потенциальных механизмах действия ОУГ на злокачественные опухоли и вирусные заболевания. Это и прямой цитотоксический эффект нагрева, вызванный высокой температурой изменения микросреды опухолевых тканей и иммунологические сдвиги [Hildebrandt et al., 2002].

Несмотря на определенные риски, представляется перспективным использование ОУГ и при лечении вирусных инфекций, опасных для человека и наиболее трудно поддающихся другим видам терапии. Предполагается, что терапевтический эффект ОУГ связан не только с непосредственным повреждающим действием температуры на вирус или инфицированные вирусом клетки (индукция некроза/апоптоза), но и с потенцированием эффектов иммунологической защиты организма.

Следует учитывать, что подъем температуры тела млекопитающих выше 43 °С приводит к малоуправляемым расстройствам гемодинамики, периферической вазодилатации и опасным нарушениям сердечного ритма [Vertrees et al., 2000]. Однако это не является поводом для исключения использования ОУГ высокого уровня в медицинской практике. Далее приводятся результаты нашего и интернационального опыта, опровергающие указанное утверждение.

5.3. ОСОБЕННОСТЬ РЕАЛИЗАЦИИ МЕТОДИКИ ОУГ ВЫСОКОГО УРОВНЯ

Для проведения ОУГ необходим внешний источник тепла. Теоретически организм может обеспечить теплопродукцию за счет метаболизма, приводящего к повышению температуры до 42 °С и выше за короткий промежуток времени. В качестве клинического примера можно привести злокачественную гипертермию, вызванную ингаляционными анестетиками и другими факторами (синдром Омбредана). Однако высокая скорость теплопродукции приводит к глубоким метаболическим расстройствам и этот процесс вряд ли может быть управляемым. Способ нагревания организма должен позволять передавать максимально возможное количество тепла за короткий промежуток времени, не допуская локаль-

ного перегрева тканей. Следовательно, должна быть обеспечена максимальная площадь теплопереноса.

Другим требованием к способу внешнего нагревания является его управляемость, позволяющая быстро изменять количество передаваемого тепла. Другими словами, необходимо обеспечивать темп повышения температуры «ядра» (°C/мин). Кроме того, применяемый способ внешнего (физического) нагревания не должен препятствовать мониторингу параметров организма. Способ нагревания организма должен быть достаточно простым и по возможности не требовать участия дополнительного технического персонала. Естественно, что в интересах научных поисков не должны игнорироваться другие технологии (СВЧ, диатермия и т. д.). В клинической практике впервые для проведения ОУГ была использована двухкамерная ванна, в которую помещался пациент [von Ardenne, 1967]. Изолирующая манжета между камерами, располагающаяся в области шеи пациента, позволяла проводить нагревание туловища и конечностей одновременно с охлаждением головы пациента. При таком способе физического нагревания организма повышение температуры «ядра» происходит за счет конвекции тепла через кожу и подкожно-жировую клетчатку, а также за счет переноса тепла кровью из венозных синусов кожи.

Некоторое время шли дискуссии, действительно ли необходимо при проведении ОУГ локальное охлаждение головы. Выяснено, что повреждение ЦНС во время ОУГ не является результатом прямого действия высокой температуры, а может происходить прежде всего вследствие гемодинамических расстройств [Sminia et al., 1994]. В опытах, проведенных на кроликах, было показано, что головной мозг не повреждается при его нагревании до 45 °C [Yamada, 1989]. В других работах установлено, что применение ОУГ до 43 °C в течение 30 мин безопасно с точки зрения повреждения ЦНС [Haveman et al., 2005]. Вместе с тем сомнительным представляется эффект охлаждения головного мозга от погружения затылочной области в холодную воду. В частности, при исследовании возможностей применения краниocereбральной гипотермии у человека выяснено, что охлаждение всей поверхности головы и шеи до 0 °C (обкладывание льдом) приводит к снижению температуры головного мозга всего на 1,1 °C [Bommadevara, Zhu, 2002]. Поэтому одним из вариантов ОУГ с помощью погружения пациента в ванну с теплоносителем стало иммерсионно-конвекционное нагревание пациента без специального охлаждения головы [Леляк и др., 1996, 1997; Сувернев А. В. и др., 2000].

Один из вариантов разработанных нами устройств приведен на рис. 5 (патент РФ № 2090163). Основное преимущество подобного иммерсионно-конвекционного физического способа нагревания организма при ОУГ очевидно — возможность высокой скорости нагрева за счет большой площади теплопереноса. Другим несомненным достоинством нагревания организма в ванне с теплоно-

сителем является увеличение сердечного выброса за счет повышения венозного возврата и уменьшение работы сердца против гравитационных сил. К недостаткам метода следует отнести относительно малую управляемость скоростью нагрева в связи с невозможностью мгновенного изменения температуры теплоносителя и некоторая сложность защиты раненых и язвенных дефектов кожи [Баллюзек и др., 2001]. Однако использование влагонепроницаемых повязок в зоне повреждения не препятствует процессу нагревания организма. Наш собственный опыт проведения ОУГ высокого уровня показал хорошую эффективность и достаточную безопасность такого способа реализации ОУГ высокого уровня.

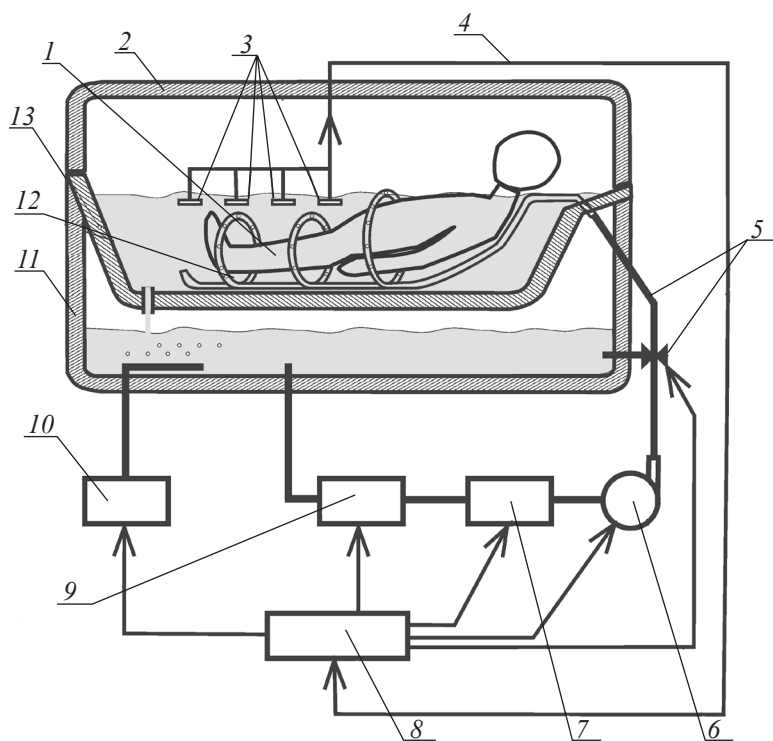


Рис. 5. Вариант устройства для проведения процедур общей управляемой гипертермии в ванне с теплоносителем [Леляк и др., 1996]:

1 — пациент; 2 — термостат; 3 — датчики температуры, pH и состава газов; 4 — передача информационных сигналов и управляющих воздействий; 5 — гидравлическая арматура (трубопроводы и краны); 6 — насос; 7 — блок нагрева и охлаждения теплоносителя; 8 — измерительно-управляющая система; 9 — блок регулирования pH; 10 — система регулирования газового состава теплоносителя; 11 — буферная емкость с теплоносителем; 12 — струйный распределитель с кольцевыми трубками и форсунками; 13 — емкость с теплоносителем

Нагревание организма можно обеспечить также с помощью инфракрасного излучения. Специально для этих целей была создана модель IRATHERM-2000,

позволяющая генерировать инфракрасное излучение с длиной волны в пределах 760–1400 нм, проходящее через водяной фильтр [Wust et al., 2000]. Излучение с такой длиной волны проникает достаточно глубоко в кожу до капиллярной области кориума. Модель IRATHERM-2000 обеспечивает скорость нагрева организма с 37,5 до 41,5 °С за 87 ± 19 мин и позволяет достичь температуры тела $42,3 \pm 0,1$ °С. К преимуществам использования инфракрасного излучения следует отнести хорошую управляемость скоростью нагрева и поддержания температуры на стадии плато. Однако имеются сообщения, что при применении указанной инфракрасной технологии из 80 пациентов ожоги кожи I, II и III степени получили соответственно 20, 15 и 1 пациент (в среднем 0,08 % поверхности тела) [Wehner et al., 2001]. Следует признать, что технология инфракрасного излучения в реализации общей и локальной гипертермии наиболее обоснована для спортивной медицины и травматологии-ортопедии.

Другим способом внешнего, физического нагревания организма является нагрев электромагнитными полями сверхвысокой частоты, который используется более 20 лет [Estes et al., 1986]. Для этих целей в нашей стране и за рубежом разработаны и выпускаются специальные технические установки («Яхта-5», ЮГ-ВЧ, Jasmin), которые позволяют обеспечивать нагревание тела пациента до 43–44 °С за 30–35 мин. Внешний вид установки «Яхта-5» приведен на рис. 6.

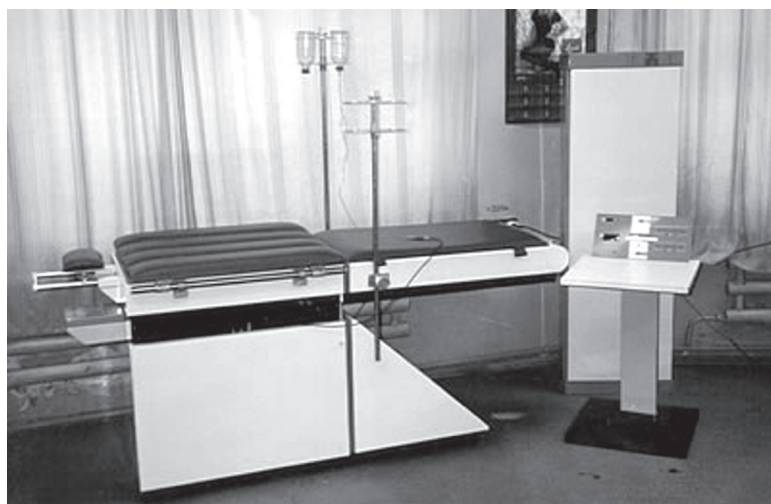


Рис. 6. Установка для проведения общей управляемой гипертермии «Яхта-5»

Достоинства таких установок — управляемость процессом и темпом нагревания, недостатки — технологическая и техническая загруженность, а также сложность управления аппаратурой. Недостатком можно также считать неравномерный нагрев тканей и, как следствие, риск локального перегрева. Один из путей обеспечения равномерного нагрева тканей — приложение электромагнитно-

го поля короткими (менее 10 с) импульсами [Shera et al., 2004]. Следует также отметить, что подобное обеспечение общей гипертермии в условиях электромагнитного поля сверхвысокой частоты опасно для персонала при постоянной работе. На этом фоне традиционный мониторинг безопасности пациента с использованием ЭКГ, пульсоксиметрии и т. д. утрачивает информационную ценность. Указанный способ реализации искусственной гипертермии научно обоснован и оправдан в типичных клинических ситуациях.

Принципиально иной способ доставки тепла в организм — экстракорпоральный нагрев крови [Katschinski et al., 1997; Zablow et al., 1997; Vertrees et al., 2001; Cremer et al., 2004], при котором производится перфузия крови пациента через теплообменник. Как правило, для этой цели используются стандартные аппараты искусственного кровообращения. Для снижения риска гемодинамических нарушений и равномерности нагрева органов грудной и брюшной полостей целесообразно использовать не артерио-венозную, а вено-венозную перфузию [Vertrees et al., 2002]. Экстракорпоральный нагрев крови позволяет точно учитывать параметры теплообмена, а также проводить параллельный диализ для коррекции биохимических сдвигов [Vertrees et al., 1997]. Схема осуществления ОУГ при экстракорпоральном нагреве приведена на рис. 7. Недостатками способа является развитие тромбоцитопении и коагулопатии [Diehl et al., 2000], также следует учитывать риски разгерметизации магистралей.

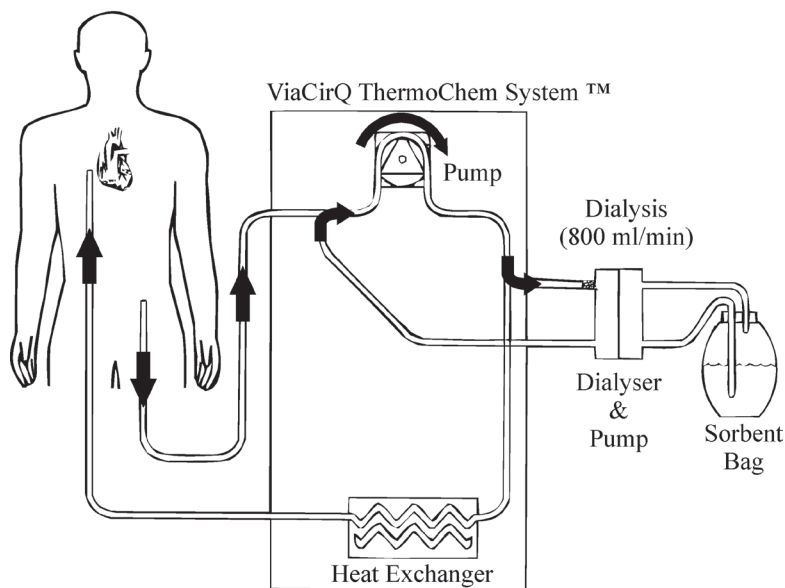


Рис. 7. Схема клинического применения экстракорпорального нагрева крови для реализации ОУГ (кровь из катетера, установленного в бедренной вене, с помощью роликового насоса подается в диализатор, теплообменник и возвращается в правое предсердие) [Vertrees et al., 2002]

Недостатком подобного способа реализации общей искусственной гипертермии является необходимость участия сосудистого хирурга для канюлирования магистральных сосудов и обеспечения перфузии с использованием роликовых насосов. В научном плане эта технология заслуживает обоснованной поддержки на всех уровнях.

Проводятся исследования по созданию растворов ферромагнетиков, стабилизированных декстраном. Предполагается, что такие растворы, введенные в кровь, под воздействием внешних высокочастотных электромагнитных полей позволят обеспечивать быстрое управляемое нагревание организма [Babincova et al., 2000]. Проведенные на животных эксперименты показали перспективность этого способа реализации ОУГ [Jordan et al., 1997]. Однако до настоящего времени не решены задачи равномерного распределения ферромагнетика в организме. Применение способа в медицинской практике вызывает и другие вопросы. В частности, последствия электрохимических и электрофизических эффектов проникновения ионов ферромагнетика через клеточные мембраны, а также выведения ферромагнетика из организма.

Во время проведения ОУГ необходимо также учитывать возможные пути теплоотдачи организма. Понятно, что при нагревании организма в ванне с теплоносителем теплоотдачи с испарением пота трудно контролируемы, так же, как и потери воды. Попытки нагревания дыхательной смеси для минимизации потерь тепла через дыхательные пути, по всей вероятности, не имеют перспективы. Простые расчеты показывают, что при проведении ОУГ потери тепла через дыхательные пути незначительны в сравнении с количеством тепла, потраченным на нагрев организма. Более подробно эти вопросы освещены на с. 109–110. Естественно, ИВЛ с температурой вдыхаемой смеси ниже температуры организма приводит к локальному охлаждению функционирующих альвеол. Вместе с тем в поврежденных участках легких, например опухолевый процесс, газообмен и соответственно охлаждение происходят менее интенсивно и в меньшей мере влияют на конечный терапевтический эффект. В экспериментах на животных установлено, что увлажнение и подогрев вдыхаемой смеси до 42 °С обеспечивало у собак более однородный нагрев областей тела вблизи пищевода, но приводило к временному угнетению функции реснитчатого эпителия трахеи [Meyer et al., 1995].

Есть основания утверждать, что различные способы и устройства для реализации ОУГ высокого уровня имеют клинически значимые преимущества и недостатки. На наш взгляд, оптимальным способом для реализации ОУГ высокого уровня (42,5–44,0 °С) является иммерсионно-конвекционная технология, в которой в качестве теплоносителя используется вода, а погружение пациентов и конвекция теплоносителя не требуют сложных технологических приемов. Этот способ реализации ОУГ высокого уровня не имеет технологической загруженности,

экономически мало затратен, так как для него требуется только ванна санаторного предназначения, аппараты для объемной и ВЧ ИВЛ и современные кардиомониторы.

Среди вышеперечисленных вариантов осуществления ОУГ высокого уровня модифицированный нами метод иммерсионно-конвекционной реализации ОУГ высокого уровня не влечет осложнений для здоровья персонала, участвующего в проведении ОУГ. Ниже приводятся основные технологические положения, которые необходимо соблюдать в предлагаемом нами методе иммерсионно-конвекционной реализации ОУГ (42,5–44,0 °C).

5.4. ПРИНЦИПИАЛЬНО ВАЖНЫЕ АСПЕКТЫ АНЕСТЕЗИОЛОГИЧЕСКОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ БЕЗОПАСНОСТИ ОУГ ВЫСОКОГО УРОВНЯ

Конечной целью реализации ОУГ является:

1. Обеспечение управляемого нагрева всех органов и тканей организма до высокого температурного уровня (42,5–44,0 °C).
2. Поддержание уровня гипертермии в течение времени, достаточного для необратимого повреждения дефектных клеток.
3. Защита здоровых тканей и поддержание жизнеспособности организма в условиях высокотемпературного воздействия.
4. Управляемое восстановление нормотермии и функций органов и систем, обеспечивающих гомеостаз.

Если отвлечься от технологических аспектов передачи тепла в организме, то поставленные задачи решаются с помощью анестезиологического обеспечения процедуры ОУГ. При анестезиологическом обеспечении ОУГ следует учитывать, что реакция организма на тепловой стресс выражается в резком усилении продукции и высвобождении в кровь гормонов гипофиза, усилении выброса катехоламинов и кортикостероидов. Как следствие происходит резкое возрастание энергетических потребностей организма [Прохорова и др., 1996]. Подъем температуры тела выше 43 °C приводит к малоуправляемым расстройствам гемодинамики — периферической вазодилатации и опасным нарушениям сердечного ритма [Vertrees et al., 2000]. Выше уже указывалось, что повышение температуры головного мозга до 45 °C не вызывает теплового повреждения ЦНС, а смерть животных наступает вследствие гемодинамических нарушений [Yamada, 1989]. Эти факторы указывают на необходимость совершенствования анестезиологической защиты [Литвинов И. В., 1998] (Д. В. Ушаков, Д. Н. Киншт, 2005).

Далее представлена информация, базирующаяся на опыте авторов в проведении более 500 наблюдений анестезиологического обеспечения ОУГ высокого уровня у пациентов с различной патологией. Использовалась технология иммерсионно-конвекционного погружения организма пациента (кроме головы) в ванну с водой, разогретой до 45 °С.

ПРЕДПРОЦЕДУРНАЯ ПОДГОТОВКА

Известно, что основными нутриентами, потребляемыми организмом при высокой температуре, являются углеводы. В этой связи перед процедурой ОУГ осуществлялось стимулирование неогликогенеза путем создания гипергликемического фона. Поскольку ОУГ применяется при лечении пациентов высокого риска, на этапе предпроцедурной подготовки осуществлялась коррекция гемореологических расстройств с использованием общепринятых в анестезиологии подходов.

ОСОБЕННОСТИ ПРЕМЕДИКАЦИИ ПРИ ОУГ

Премедикация осуществлялась с соблюдением существующих в анестезиологии подходов. Однако у больных, имеющих зависимость от опиоидов, признается нецелесообразным применение наркотических анальгетиков. В этой связи в качестве стресс-протектора мы включали в премедикацию α_2 -агонист клофелин. Его использование позволяло клинически значимо снижать дозы анестетиков и анальгетиков, а также оказывать стабилизирующее влияние на гемодинамику на этапах ОУГ.

ВЫКЛЮЧЕНИЕ СОЗНАНИЯ

Учитывая хорошую управляемость, простоту дозирования, эффект быстрого пробуждения, оптимальным препаратом для исключения сознания является пропфол. Однако необходимо учитывать его способность снижать общее периферическое сопротивление сосудов, сократимость миокарда и преднагрузку. Больным, у которых отсутствуют миокардиальная недостаточность и серьезные дисфункции печени и почек, исключение сознания при индукции общей анестезии допустимо использование барбитуратов, в частности, тиопентала натрия. Поскольку на начальном этапе процедуры ОУГ характерна гиперкинетическая реакция сердечно-сосудистой системы [Kerner et al., 1999], ее выраженность вначале проведения процедуры удастся значительно снизить при использовании барбитуратов для индукции анестезии.

ОСОБЕННОСТИ ПОДДЕРЖАНИЯ АНАЛЬГЕЗИИ ПРИ ОУГ

В процессе реализации ОУГ высокого уровня необходима эффективная анальгезия для центральной блокады импульсации с кожных механотермических ноцицепторов. Однако опиаты, угнетая симпатическую нервную систему и вызывая вазодилатацию, могут приводить к снижению артериального давления. В этой связи нецелесообразно использовать только опиаты для поддержания анальгезии. В условиях ОУГ для обеспечения достаточной анальгезии необходимо сочетать опиаты с кетамином, способным повышать артериальное давление и сердечный выброс.

Другим вариантом эффективной анальгезии является использование агонистов-антагонистов опиоидных рецепторов. В частности, буторфанол (стадол), являясь агонистом каппа-рецепторов и смешанным агонистом-антагонистом мю-рецепторов, способен повышать системное артериальное давление и ОПСС при ОУГ.

ОБЕСПЕЧЕНИЕ НЕЙРОВЕГЕТАТИВНОГО БЛОКА ПРИ ОУГ

Блокатором нейровегетативных реакций, широко используемым в анестезиологии, является дроперидол. Казалось вполне оправданным его применение при анестезиологическом обеспечении безопасности ОУГ высокого уровня с целью снижения гиперкинетической реакции сердечно-сосудистой системы. Однако использование дроперидола даже в минимальных дозировках при температурах организма выше 42 °С усугубляет проявления феномена «диастолической дисфункции», при этом диастолическое артериальное давление резко снижается, иногда до 0 мм рт. ст. даже при удовлетворительном уровне систолического давления. Известно, что коронарное кровообращение (по крайней мере в бассейне левой коронарной артерии) осуществляется преимущественно во время диастолы желудочков и напрямую зависит от разности диастолического артериального давления и конечного диастолического давления в левом желудочке. Очевидно, что при развитии феномена «диастолической дисфункции» кровоснабжение миокарда будет страдать, что подтверждается депрессией сегмента *ST* при ЭКГ-контроле. В этой связи мы отказались от применения дроперидола во время реализации ОУГ высокого уровня.

Показано, что из препаратов, используемых для нейровегетативного блока, минимальным влиянием на гемодинамику обладают бензодиазепины (А. А. Бунатян и др., 1988). Благодаря этому их целесообразно применять при высоких рисках гемодинамических расстройств, в частности, при проведении ОУГ высокого уровня. Следует учитывать, что сочетанное применение больших доз опиатов и бензодиазепинов может сопровождаться депрессией миокарда и значитель-

ным снижением ОПСС, поэтому использование бензодиазепинов (выбор их доз, кратности применения) должно решаться с учетом конкретной клинической ситуации и индивидуальных факторов.

Перспективным представляется применение нейрпептидов как стресс-лимитирующих агентов. Например, отечественный препарат даларгин (синтетический аналог лейэнкефалина) предотвращает возбуждение симпатно-адреналовой системы, обладает стабилизирующим действием на системную гемодинамику и функциональное состояние миокарда (С. В. Васильев, 1993) [Слепушкин, Васильев, 1999]. Даларгин не утрачивает указанные эффекты в условиях ОУГ. Более того, сохраняются его цитопротекторные эффекты в отношении тканевых структур организма. Следует, однако, учитывать, что скорость метаболизма бенздиазепинов, даларгина, опиоидов при ОУГ возрастает в несколько раз, поэтому даларгин рекомендуется вводить каждые 7–10 мин.

ОБЕСПЕЧЕНИЕ МИОПЛЕГИИ ПРИ РЕАЛИЗАЦИИ ОУГ ВЫСОКОГО УРОВНЯ

Обеспечение миоплегии в процессе ОУГ высокого уровня особых проблем не представляет. Отсутствие побочного влияния на гемодинамику позволяет использовать широко распространенный в клинической практике ардуан в обычных дозировках. Следует учитывать, что скорость метаболизма ардуана при гипертермии также возрастает, что необходимо учитывать в конкретных клинических ситуациях. В ряде случаев ардуан вводился каждые 20 мин.

ОСОБЕННОСТИ ОБЕСПЕЧЕНИЯ БАЛАНСА ЖИДКОСТИ У ПАЦИЕНТОВ НА ЭТАПАХ ОУГ

При обеспечении баланса жидкости в процессе реализации ОУГ необходимо учитывать следующие факторы. Кроме потерь жидкости при ИВЛ и депонирования ее в желудочно-кишечном тракте, большое количество электролит-содержащей жидкости теряется при неизбежном потоотделении. Потери жидкости требуют своевременной экзогенной коррекции. Однако индуцированная температурным фактором гиперкинетическая реакция сердечно-сосудистой системы создает предпосылки для объемной перегрузки правых отделов сердца. Следовательно, объем инфузии и ее темп должны корректироваться с учетом показателей центральной и периферической гемодинамики, под постоянным ЭКГ-контролем. Исследования М. Deja et al. [2005] показали, что пациенты, получившие больший объем инфузии кристаллоидов во время ОУГ, нуждались в значительно меньших количествах вазопрессорных препаратов.

При проведении инфузионной терапии следует отдавать предпочтение полиионным растворам. Во время ОУГ в связи с большими энергозатратами организма необходимо вводить достаточное количество глюкозы, достигая уровней гликемии на пике гипертермии не менее 15 ммоль/л. Этот уровень является «стресс-нормой» при реализации ОУГ. Опасность развития гипергликемической комы, на наш взгляд, слишком преувеличена, о чем предупреждали Ф. А. Балюзек и коллеги [2001]. На фоне общей анестезии и адекватной вентиляции легких оправдана превентивная инфузия кристаллоидов и коллоидов.

ОСОБЕННОСТИ ВЫБОРА РЕЖИМА ИВЛ ПРИ РЕАЛИЗАЦИИ ОУГ ВЫСОКОГО УРОВНЯ

Одной из задач, которую приходится решать при осуществлении ОУГ анестезиологам, является обеспечение адекватной искусственной вентиляции легких. При выборе режима ИВЛ требуется учитывать патофизиологические сдвиги, происходящие в организме на фоне физического нагревания при реализации искусственной гипертермии высокого уровня. Статистически значимо ИВЛ способна увеличивать насыщение кислородом артериальной крови, при этом закономерно возрастает артерио-венозная разница по кислороду и увеличивается парциальное напряжение углекислого газа в венозной крови. Однако насыщение кислородом венозной крови уменьшается, а также снижается показатель венозного рН.

Эти данные свидетельствуют о том, что искусственная гипертермия высокого уровня может приводить к клеточной гипоксии и метаболическому напряжению в висцеральных тканях [Hall et al., 1999]. В опытах на животных установлено, что при искусственной гипертермии (41,8 °С) возрастает шунтирование кровотока в легких, а к концу процедуры физического нагревания увеличивался объем интерстициальной жидкости [Kerner et al., 1999]. Возникающая на этапах реализации искусственной гипертермии высокого уровня дисфункция сердечно-сосудистой системы в виде тахикардии, аритмии, относительной и абсолютной гиповолемии особенно выражена при использовании традиционной объемной ИВЛ. В фазе вдоха повышение давления в дыхательных путях и транспульмонального давления усугубляет неравномерность вентиляции и кровотока в легких, снижает венозный возврат [Литвинов, 1998].

Кроме того, спонтанная и обусловленная гипертермическим фактором гипervентиляция закономерно влечет развитие респираторного алкалоза. В клиническом плане для этого патофизиологического состояния характерны такие неблагоприятные последствия, как снижение мозгового кровотока (1), нарушение процессов деоксигенации в тканях (2), угнетение цикла Кребса (3), что вызывает биоэнергетический дефицит. При достаточно продолжительном проявлении ре-

спираторного алкалоза вероятны такие опасные осложнения, как «респираторный мозг», нагноение раны, сепсис и полиорганные дисфункции. Столь грозные последствия длительного респираторного алкалоза в патофизиологическом плане обусловлены сдвигом кривой диссоциации оксигемоглобина «влево и вверх». Подобное патофизиологическое явление характеризуется нарушением десатурации кислорода в микроциркуляторном русле, при этом возникает парадоксальная ситуация, когда регистрируются признаки ишемии на фоне физиологически допустимых уровней кислородного насыщения гемоглобина и плазмы крови. Следовательно, неуправляемые (патологические) и управляемые искусственные гипертермические состояния оправдано контролировать и ограничивать рамками временной физиологической дозволенности.

Исследователям, пытавшимся решить проблему адекватного обеспечения газообмена в процессе увеличения температуры тела, предпринимаемые технические решения не приносили ожидаемых результатов. При общем согревании организма в пределах 41,5–42 °С возникал гипоксический коллапс: гипертермическо-гипоксическая остановка сердца.

Наиболее оптимальным оказалось включение в технологию ОУГ возможностей высокочастотной ИВЛ. Разрешающие возможности существующих моделей ВЧ аппаратов позволили надежно и управляемо поддерживать уровни сатурации в пределах 97–99 % даже при повышении температуры «ядра» тела до 43,5–44,0 °С. В частности, впервые была обоснована целесообразность обеспечения параметров струйной ВЧ ИВЛ в пределах: частота циклов 100–110 в минуту, минутный объем вентиляции до 200 % [Литвинов, 1998]. Этот параметр ВЧ ИВЛ регулировался таким образом, чтобы давление на вдохе удерживалось в пределах 10–15 мм водного столба.

Эти данные согласуются с установленными закономерностями других отечественных исследователей [Зислин, 2001]. Опыт проведения ОУГ высокого уровня даже у больных с онкопатологией свидетельствует о том, что ВЧ ИВЛ позволяет обеспечивать физиологические параметры газообмена [Зислин, 2001]. Поскольку доставка кислорода тканям является одним из принципиальных элементов обеспечения метаболической поддержки в условиях ОУГ, необходимо на всех этапах физического нагревания и восстановления нормотермии использовать режимы ВЧ ИВЛ, обеспечивающие уровень сатурации кислорода в пределах 97–99 %.

Реальные теплотери, при высокой скорости нагрева организма, невелики, и во многих случаях ими можно пренебречь. Следует, однако, иметь в виду, что эти теплотери происходят локально и могут приводить к снижению температуры в вентилируемых участках трахеобронхиального дерева [Meyer et al., 1995]. Вместе с тем патологические процессы в легких, например опухоль, как правило, приводят к снижению вентиляции в пораженных отделах, поэтому теплотери в этих участках малозначимы.

ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ ПОДДЕРЖКИ ПРИ РЕАЛИЗАЦИИ ОУГ ВЫСОКОГО УРОВНЯ

Сложность обеспечения адекватной метаболической поддержки при реализации ОУГ связана со следующими факторами:

1. В соответствии с основными биологическими и биохимическими законами (уравнение Аррениуса, правило Вант — Гоффа) потребность тканей в энергетических субстратах возрастает с ростом температуры. В опытах на животных подтверждено достоверное увеличение транспорта и потребление кислорода тканями при температуре 41,8 °С [Kerner et al., 1999].

2. При изменении температуры тела ферментативные реакции ускоряются в различной степени. Вследствие этих различий в температурной чувствительности ферментативных реакций изменение температуры тела может приводить к серьезным нарушениям баланса между скоростями различных метаболических процессов [Хочачка, Сомеро, 1977], особенно за пределами физиологических температур.

3. На фоне гипертермии необходимо обеспечивать доступность энергетических субстратов [Ньюхолм, Старт, 1977], доставку их в капилляры и поддержание в капиллярах градиента гидростатического давления, оптимального для переноса энергетических субстратов в ткани, а продуктов метаболизма — из тканей. Поэтому для обеспечения эффективности и безопасности проведения ОУГ особенно важно обеспечивать стабильность параметров гемодинамики в условиях температурного гиперметаболизма.

ОСОБЕННОСТИ ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ ПРИ ТЕМПЕРАТУРНО-ОБУСЛОВЛЕННОМ ГИПЕРМЕТАБОЛИЗМЕ

Известно, что транспорт глюкозы через мембраны различных типов клеток осуществляется путем диффузии с участием переносчика и не требует энергии. Исключением из этой закономерности являются особенность транспорта глюкозы в стенке желудка и реабсорбация глюкозы в почечных канальцах. При низких внеклеточных концентрациях глюкозы скорость ее транспорта прямо пропорциональна концентрации, при высоких — скорость транспорта резко возрастает. Процесс транспорта характеризуется высоким температурным коэффициентом (Q). Другими словами, при увеличении температуры на 10 °С скорость транспорта глюкозы увеличивается значительно сильнее, чем это должно происходить при простой диффузии. Изменение скорости транспорта глюкозы в этом случае соответствует величине Q_{10} , характерной для ферментативного катализа. Такая кинетика насыщения обусловлена механизмом, включающим участие перенос-

чика [Ньюхолм, Старт, 1977]. Учитывая возрастание потребности органов и тканей в энергетических субстратах во время ОУГ, необходимо поддерживать высокий уровень гликемии [von Ardenn, 1994] и при этом не менять режим ВЧ ИВЛ.

При высоких уровнях патологической и искусственной гипертермии происходит запуск протеолитических процессов. Использование для их предотвращения ингибиторов протеолиза, которые сами являются полипептидами, неэффективно (А. В. Сувернев, Г. К. Глейм, 2000). В этой ситуации с целью уменьшения степени протеолиза оправдано использование гексаметилентетрамина, конечным продуктом метаболизма которого является формальдегид. Этот феномен впервые был установлен Кованевым и коллегами (1970), Е. Н. Мешалкиным и коллегами (1979), а затем был подтвержден R. S. Jsmail-Zade [2005].

5.5. ПРОБЛЕМЫ ОБЕСПЕЧЕНИЯ СТАБИЛЬНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ ПРИ РЕАЛИЗАЦИИ ОУГ ВЫСОКОГО УРОВНЯ

Поддержание стабильных параметров гемодинамики при воспроизведении ОУГ высокого уровня является достаточно сложной задачей. Во время экспериментов на здоровых добровольцах установлено, что изменения гемодинамики при ОУГ связаны в большей степени с уменьшением ОПСС, чем со снижением минутного объема сердца [Yamazaki et al., 2000]. Существенное снижение ОПСС при высоких температурах тела, вероятнее всего, связано с резким увеличением кожного кровотока [Crandall et al., 1997].

Вызываемая гистамином, оксидом азота, фактором активации тромбоцитов и простагландинами дилатация артериол, а также увеличение сосудистой проницаемости играют не последнюю роль в развитии теплового шока. Поэтому в снижении тонуса артериол нельзя исключить роль высвобождения гистамина из поврежденных клеток кожи, тканевых тучных клеток и циркулирующих базофилов. С этой точки зрения просматриваются определенные аналогии между механизмами вазодилатации при ОУГ и анафилактическим шоком.

Однако наиболее важным механизмом снижения ОПСС при ОУГ высокого уровня является нейрогенный фактор. В опытах на кроликах зафиксирована связь между снижением АД и уменьшением потенциалов действия в нервных окончаниях крупных артерий [Samek et al., 1981]. При температуре тела выше 42 °С значительно уменьшается действие симпатической регуляции сосудистого тонуса. Возможными причинами «тепловой денервации» сосудов являются:

- нарушение высвобождения норадреналина из симпатических волокон (повышение концентрации внеклеточного К, аденозина, простагландинов, ацетилхолина и норадреналина вследствие стрессорного влияния температуры);

- блокада адренэргических рецепторов;
- повышение температуры гипоталамуса, блокада симпатических импульсов сосудодвигательного центра продолговатого мозга и термальное подавление вазопрессорных рефлексов.

Важным подтверждением значимой роли ретикулярной формации ЦНС может служить эффект малых доз кетамина (1–2 мг/кг внутривенно). Даже в таких дозах кетамин, введенный при температуре «ядра» тела, восстанавливает ОПСС. Напротив, эффективность вазопрессоров (фенилэфрина, норадреналина, допамина) при температуре «ядра» тела более 42 °С снижается пропорционально росту температуры. Например, для достижения инотропного эффекта при температуре более 42 °С требуется применение весьма высоких доз допамина (до 20 мкг/кг/мин).

Параметром, влияющим на изменение ОПСС, является также вязкость крови. В частности, некоторые авторы указывают на значительное (почти в 2 раза при изменении температуры тела с 37 до 42 °С) уменьшение вязкости крови при ОУГ [Баллюзек и др., 2001]. Это явление должно приводить к уменьшению ОПСС и среднего артериального давления также в 2 раза. Другие исследователи указывают на значительно меньшее снижение вязкости крови при возрастании температуры, в частности на 10 % при повышении температуры на 5 °С [Каро и др., 1981; Левтов и др., 1982], что более соответствует нашим клиническим наблюдениям.

С точки зрения облегчения функционирования сердечно-сосудистой системы важно, что нагревание организма происходит при погружении в ванну с теплоносителем. Физические силы, действующие на пациента в емкости с H₂O теплоносителем, схематически представлены на рис. 8.

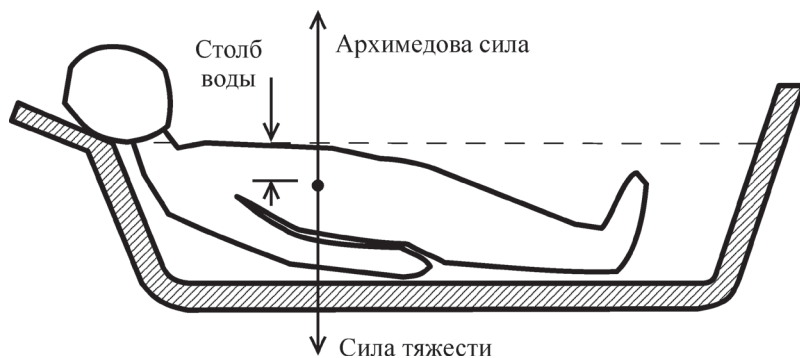


Рис. 8. Физические силы, действующие на погруженный в жидкость организм

Так как плотность организма человека близка к плотности воды, сила тяжести уравнивается архимедовой силой, и в этих условиях относительная плотность также увеличивается. При температурной вазодилатации происходит уменьшение венозного возврата за счет депонирования крови в венах. В соответствии с

законом Франка — Старлинга это приводит к уменьшению сердечного выброса. Но на погруженный в воду организм действует давление воды, уменьшающее эффект депонирования крови.

Другим серьезным осложнением в процессе реализации ОУГ высокого уровня могут быть аритмии. В соответствии с современными представлениями при стрессовых состояниях дестабилизация клеточных мембран и нарушения сердечного ритма происходят вследствие воздействия избытка свободных жирных кислот, обладающих детергентным действием [Меерсон, 1984]. Одним из методов скрининговой оценки эндогенных детергентов является измерение коэффициента поверхностного натяжения сыворотки крови. Характерно, что значения КПН сыворотки крови у человека не отличаются от значения для других теплокровных [Верещагин и др., 2003]. Нами были проведены измерения КПН сыворотки крови у 17 пациентов на этапах ОУГ при максимальной температуре нагрева. Результаты измерения представлены в табл. 14.

Т а б л и ц а 14

Изменение коэффициента поверхностного натяжения сыворотки крови при ОУГ высокого уровня (указаны медианы и 80 % интерперцентильных размахов)

Показатели	Температура (°С)	КПН сыворотки крови ($\cdot 10^{-3}$ н/м ²)
Исходные значения	36,6 (36,1–36,9)	67,0 (66,9–67,1)
Пик температуры	43,9 (43,6–44,1)	58,9 (49,5–51,7)

Сравнение исходных значений коэффициента поверхностного натяжения сыворотки крови с таковыми на пике температуры проводилось с помощью критерия Вилкоксона для зависимых групп, при этом выявлены статистически достоверные различия между группами ($p = 0,0003$). Таким образом, достоверные изменения одной из важных констант организма — коэффициента поверхностного натяжения сыворотки крови — могут указывать на одну из наиболее вероятных причин возникновения аритмии. Однако отсутствие к настоящему времени средств, позволяющих активно воздействовать на метаболизм жирных кислот, побуждает применять антиаритмические препараты. Существующая в анестезиологии концепция «аритмии, возникшие во время анестезии, купируются анестезией» неприемлема при проведении ОУГ. С целью предупреждения возникновения аритмий целесообразно превентивное назначение лидокаина или амиодорона в сочетании с лидокаином [Нельсон и др., 1989]. Другими исследователями рекомендуется применение β -блокаторов с коротким периодом действия, например, эсмолола [Berry et al., 1997].

При развитии аритмий адекватный выбор антиаритмиков затруднен в связи со сложностью интерпретации ЭКГ на кардиомониторе, внезапно возник-

новения и быстротой развития гемодинамических расстройств. По нашим наблюдениям, во время проведения ОУГ чаще развиваются желудочковая экстрасистолия, наджелудочковая и желудочковая тахикардия. Следует учитывать, что в условиях ОУГ, при напряженной работе компенсаторных механизмов сердечно-сосудистой системы, любые нарушения ритма могут приводить к опасному снижению АД. В случае развития наджелудочковой тахикардии эффективным способом ее купирования может оказаться резкое изменение положения пациента в ванне с теплоносителем. Из медикаментозных средств эффективны блокаторы кальциевых каналов, β -блокаторы. Желудочковые экстрасистолы купируются применением лидокаина и амиодорона, а желудочковая тахикардия — лидокаином. В случае неэффективности попыток медикаментозной коррекции аритмии и прогрессирующими гемодинамическими расстройствами необходимо прекращение процедуры ОУГ и проведение электроимпульсной терапии. Противопоказаний к проведению электроимпульсной терапии у пациентов в критическом состоянии не существует [Фомина, 1997].

Итак, с точки зрения обеспечения адекватной метаболической поддержки при реализации ОУГ высокого уровня обоснованы поддержание гипергликемии, осуществление адекватной вентиляции легких с помощью одной из моделей ВЧ ИВЛ, применение медикаментов, обладающих минимальным вазодилатирующим эффектом, коррекция выраженного снижения ОПСС кетамин (1–2 мг/кг) и вазопрессорами, превентивное применение уротропина и антиаритмических препаратов.

5.6. МИНИМАЛЬНО НЕОБХОДИМЫЙ УРОВЕНЬ МОНИТОРИНГА БЕЗОПАСНОСТИ ОУГ

Некоторую специфику при анестезиологическом обеспечении безопасности ОУГ высокого уровня имеет мониторинг. Оценивать адекватность проводимой анестезии общепринято по степени выраженности сдвигов в основных системах поддержания гомеостаза пациента. Признается, что чем они меньше, тем эффективнее анестезиологическая защита [Жоров, 1964]. Однако повышение внутренней температуры тела свыше 42 °С одновременно является не только необходимой целью гипертермии, но и критическим уровнем для большинства систем жизнедеятельности организма. Поэтому известные критерии оценки адекватности общей анестезии (критерии Гведела, стабильность параметров гемодинамики и др., АД, уровень глюкокортикоидов в сыворотке крови) при проведении процедуры ОУГ утрачивают свою информативную ценность. Нами подтверждено,

что при проведении ОУГ необходимы дополнительные критерии в структуре общепринятого стандарта интраоперационного мониторинга.

Во время устойчивых состояний терморегуляции организма и при стабильной гемодинамике температурные градиенты головного мозга, носоглотки, пищевода и прямой кишки быстро выравниваются. Для клинического контроля температуры мозга при быстротекущих процессах нагревания или охлаждения наиболее рационально измерять носоглоточную или пищеводную, но не ректальную температуру [Eshel, Safar, 1999]. Практический опыт показывает, что в процессе нагревания организма до температуры 42 °С температура в пищеводе ниже, чем температура в носоглотке, на 0,2–0,5 °С, и их показания выравниваются лишь к 43,0–43,5 °С. В принципе, с точки зрения обеспечения безопасности пациента, для измерения температуры организма необходимо применять тройное дублирование, при этом показания трех датчиков должны интерпретироваться по мажоритарной схеме. Если показания одного из датчиков значительно отличаются от остальных, показания остальных двух должны считаться верными. При отсутствии дублирования возникновение неисправности в канале измерения температуры во время проведения процедуры ОУГ несет реальную опасность для здоровья и жизни пациента. Эти принципы также справедливы при измерении температуры теплоносителя.

Отдельно необходимо акцентировать внимание на казалось бы доказанном стандартном измерении артериального давления. Обычно АД измеряется неинвазивным методом по Короткову. Но во время проведения ОУГ показатели артериального давления, измеренные неинвазивным методом, могут быть значительно ниже реальных, измеренных инвазивно в лучевой или бедренной артерии [Kerner et al., 2002].

Мониторинг выделения углекислоты и потребления кислорода позволяет рассчитать респираторный коэффициент RQ , который характеризует процессы окисления энергетических субстратов в организме:

$$RQ = VCO_2 / VO_2,$$

где VCO_2 — количество выделенной углекислоты;

VO_2 — количество потребленного кислорода.

Зависимость респираторного коэффициента от преобладающих энергетических процессов представлена в табл. 15.

Таким образом, с целью обеспечения безопасности пациента дополнительно к стандартному минимуму интраоперационного мониторинга во время ОУГ необходимы:

- измерение температуры организма не менее чем в трех точках;
- измерение температуры теплоносителя;
- контроль потребления кислорода и выделения углекислоты.

На наш взгляд, для обеспечения удовлетворительного уровня безопасности проведения ОУГ необходима как минимум регистрация перечисленных параметров, особенно это относится к больным группы высокого риска.

Непрерывный контроль ЭКГ при ОУГ позволяет наиболее надежно и эффективно оценивать состояние кровообращения пациента и управляемость процедуры ОУГ. Вместе с тем при регистрации ЭКГ у пациента в этой ситуации возникают технические проблемы, связанные с изоляцией точек присоединения электродов и искажением ЭКГ за счет электрической проводимости жидкоститеплоносителя. Известные ранее попытки решения этих проблем в основном сводились к значительному усложнению регистрирующей аппаратуры — от электрической изоляции электродов от окружающей жидкости до использования радиопередатчиков [Бакусов, Шестаков, 1999].

Т а б л и ц а 1 5

Зависимость респираторного коэффициента от преобладающих энергетических субстратов организма

RQ	Преобладающие энергетические процессы
$> 1,0$	Липогенез
1,0	Утилизация углеводов
0,74–0,85	Утилизация углеводов и жиров
0,7	Утилизация жиров

Стандартный набор отведений предложен более века назад Эйнтховеном (так называемый треугольник Эйнтховена) и позволяет делать предварительные выводы о работе сердца. В частности, регистрировать частоту и регулярность сердечных сокращений, выявлять нарушения внутрисердечной проводимости и наличие очагов ишемии.

Попытка снятия ЭКГ у пациента в ванне при использовании электродов, фиксированных на конечностях пациента, обречена на неудачу. Связано это с тем, что жидкость, в которую погружается пациент (в простейшем случае — водопроводная вода), имеет электропроводность одного порядка с электропроводностью тела пациента. Цель регистрации ЭКГ была достигнута путем фиксации электродов регистратора электрокардиографического сигнала на внутренней поверхности емкости, наполненной электропроводной жидкостью, в которую погружено тело пациента в плоскости, параллельной фронтальной плоскости тела пациента. Стандартные одноразовые электроды фиксируются липкой поверхностью на ванну и соединяются с проводами электрокардиографов любой модели (рис. 9). Расположение электродов соответствовало предполагаемым направлениям вершин треугольника Эйнтховена погруженного в ванну тела пациента.

Пример записи ЭКГ пациента в ванне с водой представлен на рис. 10. Здесь в отведениях 1–6 записана электрокардиограмма пациента в стандартных и усиленных отведениях в обычных условиях; в отведениях 7–12 — электрокардиограмма записана тем же аппаратом ЭКГ, у того же пациента, погруженного в ванну, наполненную водопроводной водой с использованием электродов, фиксированных на внутренней поверхности диэлектрической ванны в плоскости, параллельной фронтальной плоскости тела пациента. Данные приводятся ниже.

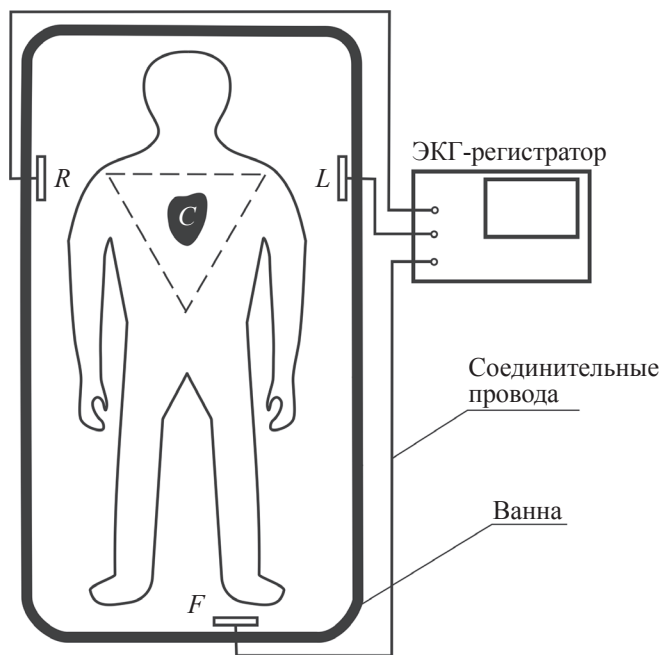


Рис. 9. Схема расположения пациента и электродов для регистрации ЭКГ в ванне с теплоносителем (разогреваемой водой)

В результате погружения пациента в ванну с водой регистрируются в полной мере информативные, несколько ослабленные сигналы ЭКГ, что вполне согласуется с указанными выше представлениями современных исследователей о характере электрофизических процессах в миокарде при некоторых состояниях.

Таким образом, с помощью применяемого нами способа регистрации ЭКГ у пациентов, находящихся в электропроводной жидкости, удастся осуществлять мониторинг ЭКГ на этапах реализации ОУГ, при этом очевидна простота применения и повышение надежности результатов ЭКГ в полном соответствии с концепцией электрофизиологии. Кроме того, удастся устранять искажение формы сигналов, уменьшать количество непосредственных механических контактов датчиков аппаратуры с телом пациента в процессе проведения лечебной или исследовательской процедуры. Способ защищен патентом РФ № 2316250.

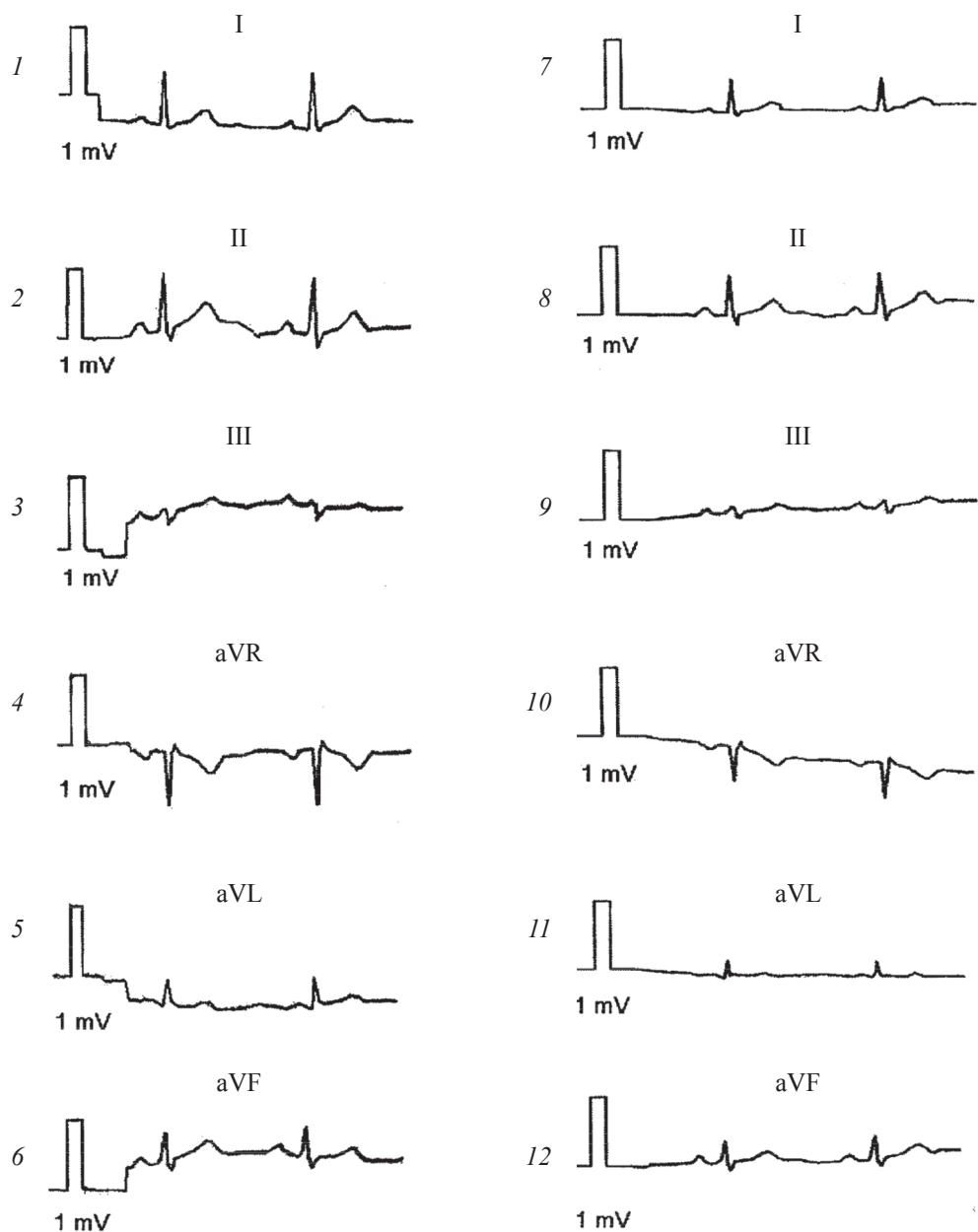


Рис. 10. Сравнение ЭКГ в обычных условиях (1–6) с ЭКГ, записанной в ванне с электропроводной жидкостью (7–12)

Следует отметить, что проблема предупреждения вероятной гемодинамической катастрофы на этапах воспроизведения ОУГ высокого уровня является клю-

чевой в системе обеспечения безопасности ОУГ у больных с факторами высокого риска.

При решении следующей проблемы — преодоления гипертермического и постгипертермического феномена диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови — мы не столкнулись со сколько-нибудь значимыми затруднениями. Известно, что система гемостаза у гомойотермных организмов жестко детерминирована температурным фактором. В меньшей степени это касается сосудисто-тромбоцитарного компонента системы гемостаза. Ферментативно-коагуляционный компонент системы гемостаза, в котором участвуют 13 плазменных факторов, продуцируемых в печени и эндотелии сосудов, представлен белковыми структурами с коротким периодом существования. Их ферментные взаимодействия реализуют конкретный статус агрегатного состояния крови. Естественно, что скорость ферментативно-коагуляционных реакций в той или иной степени подчиняется закону Аррениуса. Другими словами, при увеличении температуры тела и крови скорость фермент-обусловленных реакций в каскаде системы гемостаза, естественно, ускоряется, что выражается в развитии феномена гиперкоагуляции. Степень выраженности температурно обусловленного гиперкоагуляционного сдвига в системе гемостаза может увеличить степень вероятности развития диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови.

Простейшее решение этого аспекта проблемы обеспечения безопасности ОУГ высокого уровня заключалось в реализации искусственной, контролируемой гипокоагуляции с помощью гепарина. В частности, у взрослых пациентов перед погружением их в воду с $t + 45^{\circ}\text{C}$ внутривенно вводили 5 000 ед. (60 мг) нефракционированного гепарина. Эта акция надежно блокировала вовлечение механизмов системы гемостаза в стресс-обусловленный запуск процесса диссеминированного свертывания крови. Отметим, что при анализе более 500 клинических наблюдений у пациентов с различными заболеваниями и состояниями не было зарегистрировано клинически значимых повреждений системы гемостаза. В двух случаях постпроцедурное введение протаминсульфата потребовалось для нейтрализации избыточных явлений кровоточивости из слизистых ротоглотки.

Как указывалось выше, одним из основных факторов риска при реализации ОУГ высокого уровня являются закономерно возникающие реакции со стороны сердечно-сосудистой системы. Их клинические проявления чаще всего регистрируются в виде гиперкинетической реакции системы кровообращения (увеличение АД, ЧСС), сменяющейся гипокинетическим типом кровообращения без увеличения ОПСС (снижение систолического и пульсового АД на фоне тахикардии). Кроме того, после повышения центральной температуры тела у пациентов выше $41,5\text{--}42,0^{\circ}\text{C}$ развиваются аритмии. Чаще всего они проявляются в виде мерцательной аритмии, фибрилляции предсердий и желудочной экстрасистолии. Указанные негативные реакции со стороны сердечно-сосудистой систе-

мы отличаются непредсказуемостью, быстротечностью и без патогенетически обоснованной фармакологической коррекции могут привести к гемодинамической катастрофе: гипосистолии, фибрилляции желудочков и асистолии. В этой связи становится понятным, почему в рабочих и законодательных документах европейских стран разрешено общее искусственное согревание пациентов только до уровня 41,5–41,7 °С.

В результате анализа материалов регистрации параметров гемодинамики на этапах реализации ОУГ высокого уровня мы пришли к следующему заключению: негативные реакции со стороны сердечно-сосудистой системы можно контролировать и демпфировать путем использования компонентов анестезиологической защиты. В частности, используя предложенную нами концепцию анестезиологической защиты пациентов на этапах предоперационной подготовки (1), активного физического согревания (2), поддержания «плато» достигнутого пикового уровня ОУГ (3) и управляемого восстановления нормотермии (4), оправдано соблюдать ряд принципиально важных методических требований. Так, на этапе предпроцедурной подготовки принципиальным положением концепции анестезиологической защиты пациентов, которым предстоит реализация ОУГ высокого уровня, является создание физиологически избыточного уровня гликемии, что является частью триады von Ardenн. Обоснование подобной методической установки заключается в том, что у теплокровных организмов при охлаждении их тела для сохранения температурного гомеостаза в качестве энергетического субстрата используются эндогенные бурые и менее специализированные жиры. Напротив, при высокотемпературной агрессии основным субстратом для обеспечения температурного гомеостаза являются углеводы, поэтому для достижения указанной цели на этапе предпроцедурной подготовки ежедневно внутривенно вводят концентрированные растворы глюкозы с соответствующей дозой инсулина.

Кроме того, осуществляется инфузия р-ра аспаркама (аспарагината, панангина) с целью коррекции неизбежной у тяжелобольных гипокалиемии. Известно, что гипокалиемия является одним из факторов возникновения электрической нестабильности миокарда. Есть основания полагать, что дефицит калия и магния на этапах общего искусственного физического разогрева, в результате потребления и потоотделения, может способствовать увеличению вероятности развития электрической нестабильности миокарда.

Следующим принципиально важным положением анестезиологической защиты пациента, соблюдение которого уменьшает вероятность сердечно-сосудистых дисфункций на этапах реализации ОУГ высокого уровня, является рациональный выбор препаратов для общей анестезии. Для того, чтобы на этапах вводного и основного наркоза, а также в процессе достаточно агрессивного высокотемпературного стрессирующего воздействия сохранить сердечно-сосудистую стабильность, оправдано соблюдать следующее условие: для профи-

лактики снижения сердечного выброса на этапе вводного наркоза нужно свести до минимума использование анестетиков и других медикаментозных средств, обладающих при нормотермии кардиодепрессивными свойствами.

Следует отметить, что при искусственном нагревании тела пациента до уровней «пиковой» гипертермии категорически недопустимо применение газовых анестетиков — этилового эфира, фторотана, закиси азота, севорана и др. Связано это с тем, что растворимость газов, согласно законам Генри и Генри — Дальтона, меняется под воздействием температурного фактора. Это в клинической практике влечет за собой не только утрату управляемости анестезиологического обеспечения безопасности пациента, но и грозит развитием жизненно опасных осложнений. В этой связи при обосновании концепции анестезиологического обеспечения безопасности пациентов на этапах осуществления ОУГ высокого уровня отдается предпочтение использованию одного из вариантов тотальной внутривенной анестезии.

Известно, что применяемые в вариантах ТВА препараты не обладают эмболизирующим эффектом, а их фармакодинамические и фармакокинетические эффекты предсказуемы. В настоящее время препаратами выбора для анестезиологического обеспечения являются пропофол, фентанил, кетамин и тиопентал натрия. При реализации ОУГ допустимо применение классического варианта нейролептанальгезии с использованием фентанила и дроперидола, однако дроперидол оправдано применять однократно, так как продолжительность его фармакологического эффекта в несколько раз превышает таковую у фентанила. Кроме того, обусловленная дроперидолом блокада α_1 -адренорецепторов способна отрицательно повлиять на базальный сосудистый тонус и усугубить температурно обусловленное снижение диастолического и пульсового давления. Напротив, фентанил буквально «сгорает» при температуре «ядра» тела более 41 °С, поэтому этот препарат приходится вводить через каждые 10–15 мин. Использование кетамина в анестезиологическом обеспечении связано с контролем центральной гемодинамики, благодаря даже малым дозам этого препарата удается поддерживать ОПСС на безопасном уровне даже при температурах 42,5–44,0 °С.

Рассмотрим подробнее *особенности кардиомониторинга* при осуществлении ОУГ (42,5–44,0 °С). В связи с тем, что сама процедура ОУГ высокого уровня является не только высокотехнологичной анестезиологической методикой, но и методикой, потенциально опасной для больных с инкурабельной патологией, требуется особый режим мониторинга безопасности пациентов.

Прежде всего необходимо в режиме реального времени регистрировать у пациента ЭКГ, показатели пульсоксиметрии и плетизмографии, ЧСС и АД, при этом, в связи с явлениями стремительности и быстротечности событий, измерение АД оправдано осуществлять через каждые 30 с и регистрировать темп повышения температуры (в пищеводе). Подобный, минимально необходимый, ре-

жим «супермониторинга» необходим для быстрого реагирования с целью коррекции опасных гемодинамических и метаболических сдвигов. Но следует учитывать, что на фоне гиперэргии и гиперметаболизма резко уменьшается продолжительность фармакологических эффектов применяемых препаратов в связи с их быстрым разрушением. Так, если в условиях нормотермии анальгетический эффект 1 мл 0,005% р-ра фентанила проявляется в течение 10–15 мин, то при искусственной гипертермии требуется вводить 2 мл 0,005% р-ра фентанила каждые 5 мин на фоне непрерывной инфузии 1% р-ра пропофола в дозе 10 мг/кг/ч, при этом через каждые 5–10 мин оправдано болюсное введение даларгина. Состояние гиперметаболизма способствует форсированному «сгоранию» углеводов. Это вынуждает непрерывно вводить 20% р-р глюкозы со скоростью 400 мл/ч. Кроме того, необходимо периодически болюсом вводить 10 мл 40% р-ра глюкозы в ответ на повышение температуры тела на каждый градус Цельсия.

Эмпирически было установлено, что при реализации ОУГ (42,5–44,0 °С) оптимальный уровень гликемии — 10–15 ммоль/л. Эта гипертермическая «стресс-норма» гликемии позволяет обеспечивать возросшие биоэнергетические потребности организма. При снижении уровня гликемии ниже указанных пределов у пациента внезапно начинает сокращаться диафрагма, даже на фоне адекватной миорелаксации. Указанный феномен — «крик души» — анестезиологи иногда регистрируют в критических клинических ситуациях, когда возникает разгерметизация дыхательного контура и другие причины гипоксии. В этой связи есть основание полагать, что при снижении уровня гликемии не удовлетворяются метаболические запросы организма, что влечет развитие дополнительного стресса.

Для обеспечения адекватной миорелаксации на этапах индукции общей анестезии, интубации трахеи и последующего осуществления вначале объемной, а затем ВЧ ИВЛ оправдано использование деполаризующих миорелаксантов (миорелаксин, дитилин, листенон). Их непродолжительный фармакологический эффект увеличивает управляемость процедуры ОУГ высокого уровня. Однако допустимо сразу применение миорелаксантов однофазного (недеполаризующего) типа действия. Наилучшим образом себя зарекомендовал тракриум. Связано это с тем, что разрушение тракриума осуществляется путем температурной метаболической деградации (элиминация Хоффмана). Эта фармакологическая особенность тракриума очень важна при осуществлении ОУГ высокого уровня у больных с инкурабельными онкозаболеваниями, когда имеются явления вторичной миастении. Предсказуемый миорелаксирующий эффект тракриума позволяет увеличить управляемость процедуры ОУГ высокого уровня.

В заключение следует отметить особенности мониторинга безопасности пациента на этапах реализации ОУГ высокого уровня. Одним из принципиальных требований безопасности пациента во время осуществления ОУГ высокого уровня

ня является исключение электротравмы. Учитывая, что процедура ОУГ осуществляется в водной среде, необходимо надежное заземление, исключающее короткое замыкание в ванне и в аппаратуре мониторинга. Указанное требование безопасности пациента во время процедуры ОУГ высокого уровня также позволяет исключить артефакты при регистрации ЭКГ, плетизмоскопии и пульсоксиметрии.

5.7. ПРОБЛЕМЫ ФАРМАКОКИНЕТИКИ, ФАРМАКОДИНАМИКИ И КЛИНИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ ПРИМЕНЯЕМЫХ ПРЕПАРАТОВ НА ФОНЕ ИСКУССТВЕННОЙ ГИПЕРТЕРМИИ

Следует обратить внимание, что при ОУГ может изменяться фармакодинамика и фармакокинетика вводимых препаратов. В частности, продолжительность действия фентанила и миорелаксантов на фоне ОУГ значительно снижается. В экспериментах на собаках показано, что перфторан при высоких температурах теряет свойства транспорта кислорода, при этом резко возрастает его токсичность [Литвинов, 1998]. Поэтому активно изучаются вопросы изменения свойств медикаментов при ксенотемпературах. Прежде всего, в связи с применением ОУГ у пациентов с онкопатологией исследуются свойства противоопухолевых препаратов. Установлено, что на фоне искусственной гипертермии, как правило, возрастает активность некоторых цитостатиков. Вместе с тем при повышении температуры может возрастать не только цитостатический эффект химиопрепаратов, но и их токсичность. Например, L. P. Brauer et al. [1998] показали значительное возрастание нефротоксичности у фосфамида и карбоплатина при применении этих препаратов в сочетании с ОУГ. A. M. Pereira et al. [1999] описали случай развития полиорганной недостаточности у пациента после ОУГ в сочетании с полихимиотерапией. Поэтому при проведении ОУГ часто используются редуцированные дозировки противоопухолевых препаратов. Более подробно вопросы изменения свойств цитостатиков изложены у M. Urano et al. [1999].

5.8. ОСОБЕННОСТИ ВОССТАНОВЛЕНИЯ НОРМОТЕРМИИ, ПРОБУЖДЕНИЯ И ТЕЧЕНИЯ НЕПОСРЕДСТВЕННОГО ПОСТПРОЦЕДУРНОГО ПЕРИОДА

Как правило, сознание и адекватное самостоятельное дыхание регистрировались в пределах 20–40 мин после восстановления нормотермии. За исключени-

ем нарушений сердечного ритма при температуре тела выше 42 °С, во время проведения ОУГ и в ближайшем послеоперационном периоде каких-либо нарушений функций жизненно важных органов и систем, связанных с высокой температурой тела, нами не было отмечено.

Серьезным вопросом постпроцедурного периода у больных с онкопатологией остается эндогенная интоксикация, развивающаяся на 1-е — 3-и сут после проведения ОУГ. Интоксикация, вероятно, связана с разрушением большого количества опухолевых клеток. В этих случаях оправдано применять весь арсенал средств и методов, имеющихся в современной реаниматологии, начиная от энтеросорбентов, инфузионной терапии и заканчивая экстракорпоральными методами детоксикации [Войницкий, 1999].

Подведем итоги сказанному в главе 5. Попытки минимизировать риски гипертермического воздействия привели к тому, что в настоящее время врачи вынуждены либо отказываться от общего воздействия на организм, склоняясь в сторону регионарной гипертермии [Hildebrandt et al., 2004], либо ограничиваться более низкими температурами режимами [Song et al., 2005]. Ясно, что эти вынужденные меры не позволяют достичь максимально возможного терапевтического эффекта. Такой идеологический тупик привел к тому, что основным направлением развития ОУГ надолго стала разработка сложных и дорогостоящих систем для нагрева организма, т. е. подмена реального прогресса коммерчески привлекательными предложениями. Новый прорыв был совершен Междисциплинарной рабочей группой по гипертермии (подгруппой Германского общества онкологов), которой был разработан протокол совместного безопасного применения ОУГ у онкологических больных (до 42,0 °С в течение 60 мин) совместно с химиотерапией. В настоящий момент по этому протоколу успешно завершена III фаза мультицентрового исследования в ФРГ, идет широкомасштабное внедрение этого метода в клиническую практику в Европе, и отмечено существенное оживление интереса к ОУГ во всем мире (B. Hildebrandt et al., 2005).

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК К ГЛАВЕ 5

1. Бакусов Л. М., Шестаков М. В. Способ Л. М. Бакусова мониторинга физиологических сигналов в жидких средах : пат. РФ № 2177246 с приоритетом от 7 октября 1999 г.
2. Баллюзек Ф. В. Управляемая гипертермия / Ф. В. Баллюзек, М. Ф. Баллюзек, В. И. Виленский [и др.]. — СПб. : Невский диалект, 2001. — 128 с.
3. Бунатян А. А. Атаралгезия / А. А. Бунатян, А. В. Мещеряков, В. Н. Цибуляк. — Будапешт : Медицина, 1983. — 171 с.

4. *Верещагин Е. И.* Липидные метаболиты как факторы танатогенеза при гнойно-септических заболеваниях / Е. И. Верещагин, А. В. Ефремов, С. Г. Волков, В. В. Баковец // Вестн. интенсивной терапии. — 2003. — № 4. — С. 23–26.
5. *Войницкий В. Е.* Сорбционная коррекция интоксикационного синдрома при гипертермии и химиотерапии злокачественных опухолей (Клинико-эксперим. исслед.) : автореф. дис. ... канд. мед. наук / В. Е. Войницкий. — Новосибирск, 1999. — 21 с.
6. *Джонсон П.* Периферическое кровообращение / П. Джонсон. — М. : Медицина, 1982. — 440 с.
7. *Дощицин В. Л.* Клинический анализ электрокардиограммы / В. Л. Дощицин. — М. : Медицина, 1982. — 208 с.
8. *Жоров И. С.* Общее обезболивание / И. С. Жоров. — М. : Медицина, 1964. — 686 с.
9. *Зислин Б. Д.* Высоочастотная вентиляция легких / Б. Д. Зислин. — Екатеринбург, 2001. — 156 с.
10. *Камышников В. С.* Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике / В. С. Камышников. — Минск : Беларусь, 2000. — 496 с.
11. *Караськов А. М.* Методы обеспечения операций на открытом сердце : препринт № 01-96 / А. М. Караськов. — Новосибирск, 1996. — 27 с.
12. *Каро К.* Механика кровообращения / К. Каро, Т. Педли, Р. Шротер, У. Сид. — М. : Мир, 1981. — 624 с.
13. *Киншт Д. Н.* Принципы моделирования гемодинамики и теплопереноса при общей управляемой гипертермии / Д. Н. Киншт, Н. В. Киншт // Информатика и системы управления. — 2004. — № 1(7). — С. 43–51.
14. *Киншт Д. Н.* Общая управляемая гипертермия: теория, практика, моделирование процессов / Д. Н. Киншт, Н. В. Киншт. — Владивосток : Дальнаука, 2006. — 193 с.
15. *Киншт Д. Н.* Теплоперенос при общей управляемой гипертермии: моделирование процессов / Д. Н. Киншт // Сибирский консилиум. — 2006. — № 1(48). — С. 35–37.
16. *Киншт Д. Н.* Моделирование процессов теплопереноса при общей управляемой гипертермии / Д. Н. Киншт // Биофизика. — 2006. — Т. 51, № 4. — С. 738–742.
17. *Киншт Д. Н.* Электрокардиография пациентов в электропроводной жидкости / Д. Н. Киншт, Н. В. Киншт, Н. Н. Петрунько // Медицинская техника. — 2009. — № 2. — С. 43–45.
18. *Киншт Д. Н.* Математический аппарат теории цепей в моделировании теплопереноса при экстремальном нагреве организма / Д. Н. Киншт // Биофизика. — 2010. — Т. 55, № 2. — С. 343–349.

19. *Киншт Д. Н., Киншт Н. В., Петрунько Н. Н.* Способ регистрации электрокардиосигнала пациента, находящегося в электропроводной жидкости : пат. Российской Федерации № 2316250 с приоритетом от 30 марта 2006 г.

20. *Киншт Д. Н.* Принципы моделирования теплопереноса при общей управляемой гипертермии / Д. Н. Киншт, Н. В. Киншт // *Вычислительные технологии*. — Т. 9, Ч. 2. — С. 342–345.

21. *Киншт Н. В.* Гемодинамика и теплоперенос при общей управляемой гипертермии: моделирование процессов / Н. В. Киншт, Д. Н. Киншт // *Инженерно-физический журн.* — 2008. — Т. 81, № 6. — С. 1188–1197.

22. *Лайтфут Э.* Явления переноса в живых системах / Э. Лайтфут. — М. : Мир, 1977. — 520 с.

23. *Левтов В. А.* Реология крови / В. А. Левтов, С. А. Регирер, Н. Х. Шадрина. — М. : Медицина, 1982. — 272 с.

24. *Лемяк А. И., Горбатов А. Ф., Мистюрин Ю. Н., Родионов С. Ю.* Устройство для проведения процедур общей управляемой гипертермии : пат. Российской Федерации № 94025419 с приоритетом от 20 мая 1996 г.

25. *Лемяк А. И., Горбатов А. Ф., Мистюрин Ю. Н., Родионов С. Ю.* Устройство для проведения процедур общей управляемой гипертермии : пат. Российской Федерации № 2090163 с приоритетом от 20 сентября 1997 г.

26. *Литвинов И. В.* Выбор способа ИВЛ при общей управляемой гипертермии у онкологических больных : автореф. дис. ... канд. мед. наук / И. В. Литвинов. — Новосибирск, 1998. — 20 с.

27. *Меерсон Ф. З.* Патогенез и предупреждение стрессорных и ишемических повреждений сердца / Ф. З. Меерсон. — М. : Медицина, 1984. — 269 с.

28. *Морган Дж. Э., мл.* Клиническая анестезиология / Дж. Э. Морган, мл., М. С. Михаил. — М. : Бином, 2001. — Кн. 1. — 396 с.

29. *Морган Дж. Э., мл.* Клиническая анестезиология / Дж. Э. Морган, мл., М. С. Михаил. — М. : Бином, 2001. — Кн. 2. — 366 с.

30. *Морман Д.* Физиология сердечно-сосудистой системы / Д. Морман, Л. Хеллер. — СПб. : Питер, 2000. — 250 с.

31. *Нельсон С. Е.* Антиаритмическая терапия в экстремальных режимах искусственной общей гипертермии и искусственной гипергликемии у онкологических больных / С. Е. Нельсон, М. В. Бронштейн, З. С. Трусевич [и др.] // *Анестезиология и реаниматология*. — 1989. — № 2. — С. 21–24.

32. *Ньюхолм Э.* Регуляция метаболизма / Э. Ньюхолм, К. Старт. — М. : Мир, 1977. — 408 с.

33. *Покровский В. В.* Клиническая диагностика и лечение ВИЧ-инфекции : практическое руководство / В. В. Покровский, О. Г. Юрин, В. В. Беляева [и др.]. — М. : ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2001. — 89 с.

34. Прохорова В. И. Гормонально-метаболические сдвиги у онкологических больных при общей гипертермии и пути их коррекции / В. И. Прохорова, А. А. Машевский, С. В. Лаппо [и др.] // ИФЖ. — 1996. — Т. 69, № 3. — С. 443–451.
35. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных: Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва. — М. : Медиа Сфера, 2006. — 305 с.
36. Слепушкин В. Д. Влияние даларгина на эндокринный статус, метаболизм и гемодинамику у больных с сопутствующей патологией сердца / В. Д. Слепушкин, С. В. Васильев // Актуальные вопросы интенсивной терапии. — 1999. — № 4. — С. 13–16.
37. Сувернев А. В. Роль трипсина поджелудочной железы в необратимости шоковых состояний : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / А. В. Сувернев. — Новосибирск, 2000. — 30 с.
38. Сувернев А. В. Основы безопасности высокой общей гипертермии и ее практические возможности / А. В. Сувернев. — Новосибирск : Гео, 2007. — 125 с.
39. Сувернев А. В., Писарев А. А., Верещагин И. П., Ефремов А. В., Субботин О. В. Способ повреждения термонетолерантных патологических биоструктур организма теплокровных : пат. Российской Федерации № 2181270 с приоритетом от 21.07.2000 г.
40. Сувернев А. В., Писарев А. А., Пенягин А. Н., Верещагин И. П., Ефремов А. В. Способ общей управляемой гипертермии человеческого организма : пат. Российской Федерации № 2126667 с приоритетом от 5.05.1998 г.
41. Фолков Б. Кровообращение / Б. Фолков, Э. Нил. — М. : Медицина, 1976. — 464 с.
42. Фомина И. Г. Неотложная терапия в кардиологии / И. Г. Фомина. — М. : Медицина, 1997. — 256 с.
43. Хочачка П. Стратегия биохимической адаптации / П. Хочачка, Дж. Соме-ро. — М. : Мир, 1977. — 398 с.
44. Шевченко В. П. ЭЭГ мониторинг при ОУГ до 44 °С / В. П. Шевченко, И. П. Верещагин, Е. В. Быкова [и др.] // Анестезиология и реаниматология. — 2003. — С. 38–41.
45. Шевченко В. П., Фомичев Н. Г., Верещагин И. П., Быкова Е. В., Кривошапкин А. Л. Способ проведения общей управляемой гипертермии человеческого организма : пат. Российской Федерации № 2186550 с приоритетом от 6.08.1999 г.
46. Шошенко К. А. Кровеносные капилляры / К. А. Шошенко. — Новосибирск : Наука, 1975. — 376 с.
47. Шульман З. П. Общая гипертермия — современное состояние концептуально-теоретической базы / З. П. Шульман // ИФЖ. — 1996. — Т. 69, № 6. — С. 948–954.

48. *Agnew L. L.* Altered lymphocyte heat shock protein 70 expression in patients with HIV disease / L. L. Agnew, M. Kelly, J. Howard [et al.] // *AIDS*. — 2003. — Vol. 17, N 13. — P. 1985–1988.
49. *Alonso K.* Systemic hyperthermia in the treatment of HIV-related Kaposi's sarcoma. A phase I study / K. Alonso, P. Pontiggia, C. Nardi [et al.] // *Biomed. Pharmacother.* — 1992. — 46(1). — P. 21–24.
50. *Ash S. R.* Extracorporeal whole body hyperthermia treatments for HIV infection and AIDS / S. R. Ash, C. R. Steinhart, M. F. Curfman [et al.] // *ASAIO J.* — 1997. — Vol. 43, N 5. — P. M830–M838.
51. *Atanackovic D.* Patients with solid tumors treated with high-temperature whole body hyperthermia show a redistribution of naive/memory T-cell subtypes / D. Atanackovic, K. Pollok, C. Faltz // *Am. J. Physiol Regul. Integr. Comp Physiol.* — 2006. — Vol. 290, N 3. — P. R585–R594.
52. *Babincova M.* Blood-specific whole-body electromagnetic hyperthermia / M. Babincova, P. Sourivong, D. Leszczynska, P. Babinec // *Med. Hypotheses*. — 2000. — Vol. 55, N 6. — P. 459–460.
53. *Bausero M. A.* Alternative mechanism by which IFN-gamma enhances tumor recognition: active release of heat shock protein 72 / M. A. Bausero, R. Gastpar, G. Multhoff, A. Asea // *J. Immunol.* — 2005. — Vol. 175, N 5. — P. 2900–2912.
54. *Benko Z.* Anti-Vpr activity of a yeast chaperone protein / Z. Benko, D. Liang, E. Agbottah [et al.] // *J. Virol.* — 2004. — Vol. 78, N 20. — P. 11016–11029.
55. *Berry J. M.* The use of esmolol in whole-body hyperthermia: cardiovascular effects / J. M. Berry, A. Michalsen, V. Nagle, J. M. Bull // *Int. J. Hyperthermia*. — 1997. — Vol. 13, N 3. — P. 261–268.
56. *Bommadevara M.* Temperature difference between the body core and arterial blood supplied to the brain during hyperthermia or hypothermia in humans / M. Bommadevara, L. Zhu // *Biomech. Model. Mechanobiol.* — 2002. — Vol. 1, N 2. — P. 137–149.
57. *Brade A. M.* Heat-directed tumor cell fusion / A. M. Brade, P. Szmítko, D. Ngo [et al.] // *Hum. Gene Ther.* — 2003. — Vol. 14, N 5. — P. 447–461.
58. *Brauer L. P.* Whole-body hyperthermia combined with ifosfamide and carboplatin causes hypotension and nephrotoxicity / L. P. Brauer, B. Prieshof, G. J. Wiedemann [et al.] // *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* — 1998. — Vol. 124, N 10. — P. 549–554.
59. *Brenner B. G.* Heat shock protein-based therapeutic strategies against human immunodeficiency virus type 1 infection / B. G. Brenner, M. A. Wainberg // *Infect. Dis. Obstet. Gynecol.* — 1999. — Vol. 7, N 12. — P. 80–90.
60. *Brenner B. G.* Heat shock proteins: novel therapeutic tools for HIV-infection? / B. G. Brenner, Z. Wainberg // *Expert. Opin. Biol. Ther.* — 2001. — Vol. 1. — P. 67–77.
61. *Bruemmer-Smith S.* Protective functions of intracellular heat-shock protein (HSP) 70-expression in patients with severe sepsis / S. Bruemmer-Smith, F. Stuber, S. Schroeder // *Intensive Care Med.* — 2001. — Vol. 27, N 12. — P. 1835–1841.

62. *Bukrinsky M.* Heat-shock proteins reverse the G2 arrest caused by HIV-1 viral protein R / M. Bukrinsky, Y. Zhao // *DNA Cell Biol.* — 2004. — Vol. 23, N 4. — P. 223–225.

63. *Calderwood S. K.* Message in a bottle: role of the 70-kDa heat shock protein family in anti-tumor immunity / S. K. Calderwood, J. R. Theriault, J. Gong // *Eur. J. Immunol.* — 2005. — Vol. 35, N 9. — P. 2518–2527.

64. *Charkoudian N.* Reflex control of the cutaneous circulation after acute and chronic local capsaicin / N. Charkoudian, B. Fromy, J. L. Saumet // *J. Appl. Physiol.* — 2001. — Vol. 90, N 5. — P. 1860–1864.

65. *Chen H. W.* Heat shock pretreatment prevents cardiac mitochondrial dysfunction during sepsis / H. W. Chen, C. Hsu, T. S. Lu [et al.] // *Shock.* — 2003. — Vol. 20, N 3. — P. 274–279.

66. *Christophi C.* The treatment of malignancy by hyperthermia / C. Christophi, A. Winkworth, V. Muralidharan, P. Evans // *Surg. Oncol.* — 1998. — Vol. 7, N 1–2. — P. 83–90.

67. *Clark P. R.* The inducible Hsp70 as a marker of tumor immunogenicity / P. R. Clark, A. Menoret // *Cell Stress. Chaperones.* — 2001. — Vol. 6, N 2. — P. 121–125.

68. *Cohen C.* Comparison of atazanavir with lopinavir/ritonavir in patients with prior protease inhibitor failure: a randomized multinational trial / C. Cohen, L. Nieto-Cisneros, C. Zala [et al.] // *Curr. Med. Res. Opin.* — 2005. — Vol. 21, N 10. — P. 1683–1692.

69. *Costagliola D.* Impact of newly available drugs on clinical progression in patients with virological failure after exposure to three classes of antiretrovirals / D. Costagliola, V. Potard, C. Duvivier [et al.] // *Antivir. Ther.* — 2005. — Vol. 10, N 4. — P. 563–573.

70. *Craciunescu O.I.* Pulsatile blood flow effects on temperature distribution and heat transfer in rigid vessels / O. I. Craciunescu, S. T. Clegg // *J. Biomech. Eng.* — 2001. — Vol. 123, N 5. — P. 500–505.

71. *Crandall C.G.* Evidence of functional beta-adrenoceptors in the cutaneous vasculature / C. G. Crandall, R. A. Etzel, J. M. Johnson // *Am. J. Physiol.* — 1997. — Vol. 273, N 2, Pt 2. — P. H1038–H1043.

72. *Cremer O. L.* Cerebral oxygen extraction and autoregulation during extracorporeal whole body hyperthermia in humans / O. L. Cremer, J. C. Diephuis, H. Soest [et al.] // *Anesthesiology.* — 2004. — Vol. 100, N 5. — P. 1101–1107.

73. *de Marco A.* Induction of the heat-shock response by antiviral prostaglandins in human cells infected with human immunodeficiency virus type 1 / A. de Marco, A. Carattoli, C. Rozera [et al.] // *Eur. J. Biochem.* — 1998. — Vol. 256, N 2. — P. 334–341.

74. *Deja M.* Goal-directed therapy of cardiac preload in induced whole-body hyperthermia / M. Deja, B. Hildebrandt, O. Ahlers [et al.] // *Chest.* — 2005. — Vol. 128, N 2. — P. 580–586.

75. *Diehl K. A.* Alterations in hemostasis associated with hyperthermia in a canine model / K. A. Diehl, E. Crawford, P. D. Shinko [et al.] // *Am. J. Hematol.* — 2000. — Vol. 64, N 4. — P. 262–270.
76. *Dietzel F.* Basic principles in hyperthermic tumor therapy / F. Dietzel // *Recent Results Cancer Res.* — 1983. — Vol. 86. — P. 177–190.
77. *Eshel G. M.* Do standard monitoring sites affect true brain temperature when hyperthermia is rapidly induced and reversed / G. M. Eshel, P. Safar // *Aviat. Space Environ. Med.* — 1999. — Vol. 70, N 12. — P. 1193–1196.
78. *Estes N. C.* Intraarterial chemotherapy and hyperthermia for pain control in patients with recurrent rectal cancer / N. C. Estes, J. C. Morphis, N. B. Hornback, W. R. Jewell // *Am. J. Surg.* — 1986. — Vol. 152, N 6. — P. 597–601.
79. *Fairchild K. D.* Effects of hypothermia and hyperthermia on cytokine production by cultured human mononuclear phagocytes from adults and newborns / K. D. Fairchild, R. M. Viscardi, L. Hester [et al.] // *J. Interferon Cytokine Res.* — 2000. — Vol. 20, N 12. — P. 1049–1055.
80. *Faure O.* Inducible Hsp70 as target of anticancer immunotherapy: Identification of HLA-A*0201-restricted epitopes / O. Faure, S. Graff-Dubois, L. Bretaudeau [et al.] // *Int. J. Cancer.* — 2004. — Vol. 108, N 6. — P. 863–870.
81. *Fleming S. D.* Heat stress protection against mesenteric I/R-induced alterations in intestinal mucosa in rats / S. D. Fleming, B. W. Starnes, J. G. Kiang [et al.] // *J. Appl. Physiol.* — 2002. — Vol. 92, N 6. — P. 2600–2607.
82. *Fournier S.* Factors associated with virological response in HIV-infected patients failing antiretroviral therapy: a prospective cohort study / S. Fournier, C. Chaffaut, A. Maillard [et al.] // *HIV. Med.* — 2005. — Vol. 6, N 2. — P. 129–134.
83. *Fritz K. L.* Tumor necrosis factor alpha mediates the antitumor effect of combined interleukin-2 and whole body hyperthermia / K. L. Fritz, S. Koziol, D. F. Fabian, A. T. Lefor // *J. Surg. Res.* — 1996. — Vol. 60, N 1. — P. 55–60.
84. *Gianotti N.* Evaluation of atazanavir Ctrough, atazanavir genotypic inhibitory quotient, and baseline HIV genotype as predictors of a 24-week virological response in highly drug-experienced, HIV-infected patients treated with unboosted atazanavir / N. Gianotti, E. Seminari, M. Guffanti [et al.] // *New Microbiol.* — 2005. — Vol. 28, N 2. — P. 119–125.
85. *Goto A.* Hyperthermia-induced apoptosis occurs both in a p53 gene-dependent and -independent manner in three human gastric carcinoma cell lines / A. Goto, K. Shomori, T. Ohkumo [et al.] // *Oncol. Rep.* — 1999. — Vol. 6, N 2. — P. 335–339.
86. *Grunenfelder J.* Heat shock protein upregulation lowers cytokine levels after ischemia and reperfusion / J. Grunenfelder, G. Zund, V. Stucki [et al.] // *Eur. Surg. Res.* — 2001. — Vol. 33, N 5–6. — P. 383–387.
87. *Hall D. M.* Hyperthermia stimulates nitric oxide formation: electron paramagnetic resonance detection of .NO-heme in blood / D. M. Hall, G. R. Buettner, R. D. Matthes, C. V. Gisolfi // *J. Appl. Physiol.* — 1994. — Vol. 77, N 2. — P. 548–553.

88. *Hall D. M.* Splanchnic tissues undergo hypoxic stress during whole body hyperthermia / D. M. Hall, K. R. Baumgardner, T. D. Oberley, C. V. Gisolfi // *Am. J. Physiol.* — 1999. — Vol. 276, N 5 Pt 1. — P. G1195–G1203.
89. *Hall D. M.* Mechanisms of circulatory and intestinal barrier dysfunction during whole body hyperthermia / D. M. Hall, G. R. Buettner, L. W. Oberley [et al.] // *Am. J. Physiol Heart Circ. Physiol.* — 2001. — Vol. 280, N 2. — P. H509–H521.
90. *Haveman J.* Effects of hyperthermia on the central nervous system: what was learnt from animal studies? / J. Haveman, P. Sminia, J. Wondergem [et al.] // *Int. J. Hyperthermia.* — 2005. — Vol. 21, N 5. — P. 473–487.
91. *Herzmann C.* Safety, pharmacokinetics, and efficacy of (+/-)-beta-2',3'-dideoxy-5-fluoro-3'-thiacytidine with efavirenz and stavudine in antiretroviral-naive human immunodeficiency virus-infected patients / C. Herzmann, K. Arasteh, R. L. Murphy [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 2005. — Vol. 49, N 7. — P. 2828–2833.
92. *Hildebrandt B.* Standards and perspectives in locoregional hyperthermia / B. Hildebrandt, B. Rau, J. Gellermann [et al.] // *Wien. Med. Wochenschr.* — 2004. — Vol. 154, N 7–8. — P. 148–158.
93. *Hildebrandt B.* The cellular and molecular basis of hyperthermia / B. Hildebrandt, P. Wust, O. Ahlers [et al.] // *Crit Rev. Oncol. Hematol.* — 2002. — Vol. 43, N 1. — P. 33–56.
94. *Hoffman P. S.* Surface-associated heat shock proteins of *Legionella pneumophila* and *Helicobacter pylori*: roles in pathogenesis and immunity / P. S. Hoffman, R. A. Garduno // *Infect. Dis. Obstet. Gynecol.* — 1999. — Vol. 7, N 1–2. — P. 58–63.
95. *Hsieh M. C.* Heat shock and cytokines modulate the expression of adhesion molecules on different human gastric-cancer cell lines / M. C. Hsieh, C. W. Wu, L. H. Wu [et al.] // *Int. J. Cancer.* — 1996. — Vol. 67, N 5. — P. 690–694.
96. *Hung J. J.* Molecular chaperone Hsp90 is important for vaccinia virus growth in cells / J. J. Hung, C. S. Chung, W. Chang // *J. Virol.* — 2002. — Vol. 76, N 3. — P. 1379–1390.
97. *Ignarro L. J.* Endothelium-derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide / L. J. Ignarro, G. M. Buga, K. S. Wood [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* — 1987. — Vol. 84, N 24. — P. 9265–9269.
98. *Iordanskiy S.* Heat shock protein 70 protects cells from cell cycle arrest and apoptosis induced by human immunodeficiency virus type 1 viral protein R / S. Iordanskiy, Y. Zhao, L. Dubrovsky [et al.] // *J. Virol.* — 2004. — Vol. 78, N 18. — P. 9697–9704.
99. *Iordanskiy S.* Heat-shock protein 70 exerts opposing effects on Vpr-dependent and Vpr-independent HIV-1 replication in macrophages / S. Iordanskiy, Y. Zhao, P. Di Marzio [et al.] // *Blood.* — 2004. — Vol. 104, N 6. — P. 1867–1872.

100. *Ismail-Zade R. S.* Whole body hyperthermia supplemented with urotropin in the treatment of malignant tumors / R. S. Ismail-Zade // *Exp. Oncol.* — 2005. — Vol. 27, N 1. — P. 61–64.
101. *Ito A.* Screening of cytokines to enhance vaccine effects of heat shock protein 70-rich tumor cell lysate / A. Ito, M. Fujioka, K. Tanaka [et al.] // *J. Biosci. Bioeng.* — 2005. — Vol. 100, N 1. — P. 36–42.
102. *Ito A.* Cancer immunotherapy based on intracellular hyperthermia using magnetite nanoparticles: a novel concept of «heat-controlled necrosis» with heat shock protein expression / A. Ito, H. Honda, T. Kobayashi // *Cancer Immunol. Immunother.* — 2006. — Vol. 55, N 3. — P. 320–328.
103. *Jordan A.* Effects of magnetic fluid hyperthermia (MFH) on C3H mammary carcinoma in vivo / A. Jordan, R. Scholz, P. Wust [et al.] // *Int. J. Hyperthermia.* — 1997. — Vol. 13, N 6. — P. 587–605.
104. *Kalns J.* Oxidative stress precedes circulatory failure induced by 35-GHz microwave heating / J. Kalns, K. L. Ryan, P. A. Mason [et al.] // *Shock.* — 2000. — Vol. 13, N 1. — P. 52–59.
105. *Kano E.* Fundamentals of thermochemotherapy of cancer / E. Kano // *Gan No Rinsho.* — 1987. — Vol. 33, N 13. — P. 1657–1663.
106. *Katschinski D. M.* Influence of circadian rhythm on 41.8 degrees C whole body hyperthermia induction of haematopoietic growth factors / D. M. Katschinski, G. J. Wiedemann, M. Mentzel [et al.] // *Int. J. Hyperthermia.* — 1997. — Vol. 13, N 6. — P. 571–576.
107. *Kerner T.* Whole body hyperthermia: a secure procedure for patients with various malignancies? / T. Kerner, M. Deja, O. Ahlers [et al.] // *Intensive Care Med.* — 1999. — Vol. 25, N 9. — P. 959–965.
108. *Kerner T.* Monitoring arterial blood pressure during whole body hyperthermia / T. Kerner, M. Deja, O. Ahlers [et al.] // *Acta Anaesthesiol. Scand.* — 2002. — Vol. 46, N 5. — P. 561–566.
109. *Kiang J. G.* Heat shock protein 70 kDa: molecular biology, biochemistry, and physiology / J. G. Kiang, G. C. Tsokos // *Pharmacol. Ther.* — 1998. — Vol. 80, N 2. — P. 183–201.
110. *Kinsht N. V.* Modeling of Systemic Circulation and Heat Exchange in Whole Body Hyperthermia (43–44 °C) / N. V. Kinsht, D. N. Kinsht // 5th Asian Control Conference ASCC 20–23 July 2004. — Melbourne, Australia, 2004. — P. 642–647.
111. *Kinsht D. N.* Modeling of Heat Transfer in Whole-Body Hyperthermia / D. N. Kinsht // *Biophysics.* — 2006. — Vol. 51, N 4. — P. 659–663.
112. *Kinsht N.V.* Mathematical Modelling of Systemic Circulation and Heat Exchange in Whole Body Hyperthermia (43–44 °C) / N. V. Kinsht, D. N. Kinsht // *Proceedings of the Second IASTED International Multi-Conference on Automation,*

Control, and Information Technology — Automation, Control, and Applications. — Anaheim ; Calgary ; Zurich : ACTA Press, 2005. — P. 271–276.

113. *Kinsht N. V.* Hemodynamics and heat transfer in controlled whole-body hyperthermia: modeling of processes / N. V. Kinsht, D. N. Kinsht // J. of Engineering Physics and Thermophysics. 2008. — Vol. 31. — N 6. — P. 1232–1241.

114. *Kinsht N. V.* Electrocardiogram Registration of the Patient Placed in the Electroconductive Liquid / N. V. Kinsht, D. N. Kinsht, N. N. Petrun'ko // 19th International Zurich Symposium on Electromagnetic Compatibility in Singapore, 2008; Asia-Pacific Symposium on Electromagnetic Compatibility in Singapore. Singapore. — 2008. — P. 232–234.

115. *Kinsht D. N.* Electrocardiography of Patients Immersed in Electroconductive Liquid / D. N. Kinsht, N. V. Kinsht, N. N. Petrun'ko // Biomedical. Engineering. — 2009. — Vol. 43, N 2. — P. 93–94.

116. *Kinsht D. N.* Mathematical Apparatus of the Circuit Theory in Modeling of Heat Transfer upon Extreme Heating of an Organism / D. N. Kinsht // Biophysics. — 2010. — Vol. 55, N 2. — P. 292–297.

117. *Korbelik M.* Photodynamic therapy-induced cell surface expression and release of heat shock proteins: relevance for tumor response / M. Korbelik, J. Sun, I. Cecic // Cancer Res. — 2005. — Vol. 65, N 3. — P. 1018–1026.

118. *Krewet J. A.* Anti-tumor immune responses following neoadjuvant immunotherapy with a recombinant adenovirus expressing HSP72 to rodent tumors / J. A. Krewet, W. Ren, X. F. Huang [et al.] // Cancer Immunol. Immunother. — 2005. — Vol. 54, N 10. — P. 988–998.

119. *Lehr H. A.* Microcirculatory dysfunction in sepsis: a pathogenetic basis for therapy? / H. A. Lehr, F. Bittinger, C. J. Kirkpatrick // J. Pathol. — 2000. — Vol. 190, N 3. — P. 373–386.

120. *Lepock J. R.* How do cells respond to their thermal environment? / J. R. Lepock // Int. J. Hyperthermia. — 2005. — Vol. 21, N 8. — P. 681–687.

121. *Llauger L.* Evaluation of 8-arylsulfanyl, 8-arylsulfoxyl, and 8-arylsulfonyl adenine derivatives as inhibitors of the heat shock protein 90 / L. Llauger, H. He, J. Kim [et al.] // J. Med. Chem. — 2005. — Vol. 48, N 8. — P. 2892–2905.

122. *Logan W.D.* Total body hyperthermia in the treatment of Kaposi's sarcoma in an HIV positive patient / W.D. Logan, jr., K. Alonso // Med. Oncol. Tumor. Pharmacother. — 1991. — 8(1). — P. 45–47.

123. *Lori F.* Lowering the dose of hydroxyurea minimizes toxicity and maximizes anti-HIV potency / F. Lori, R. B. Pollard, L. Whitman [et al.] // AIDS Res. Hum. Retroviruses. — 2005. — Vol. 21, N 4. — P. 263–272.

124. *Madden A.* An assessment of the sensitivity of in vivo ³¹P nuclear magnetic resonance spectroscopy as a means of detecting pH heterogeneity in tumours: a

simulation study / A. Madden, J. Glaholm, M. O. Leach // *Br. J. Radiol.* — 1990. — Vol. 63, N 746. — P. 120–124.

125. *Manjili M. H.* HSP110 induces «danger signals» upon interaction with antigen presenting cells and mouse mammary carcinoma / M. H. Manjili, J. Park, J. G. Facciponte, J. R. Subjeck // *Immunobiology.* — 2005. — Vol. 210, N 5. — P. 295–303.

126. *Massa C.* Chaperon and adjuvant activity of hsp70: different natural killer requirement for cross-priming of chaperoned and bystander antigens / C. Massa, C. Melani, M. P. Colombo // *Cancer Res.* — 2005. — Vol. 65, N 17. — P. 7942–7949.

127. *Matsumoto Y.* Preferential sensitization of tumor cells to radiation by heat shock protein 90 inhibitor geldanamycin / Y. Matsumoto, H. Machida, N. Kubota // *J. Radiat. Res. (Tokyo).* — 2005. — Vol. 46, N 2. — P. 215–221.

128. *McDougal J. S.* Thermal inactivation of the acquired immunodeficiency syndrome virus, human T lymphotropic virus-III/lymphadenopathy-associated virus, with special reference to antihemophilic factor / J. S. McDougal, L. S. Martin, S. P. Cort [et al.] // *J. Clin. Invest.* — 1985. — Vol. 76, N 2. — P. 875–877.

129. *Meyer R. E.* Inspired anaesthetic gas humidification improves thermal uniformity during canine whole body hyperthermia / R. E. Meyer, C. R. Berry, J. J. Lee [et al.] // *Int. J. Hyperthermia.* — 1995. — Vol. 11, N 3. — P. 397–407.

130. *Milani V.* Effects of thermal stress on tumor antigenicity and recognition by immune effector cells / V. Milani, E. Noessner // *Cancer Immunol. Immunother.* — 2006. — Vol. 55, N 3. — P. 312–319.

131. *Miyata Y.* Hsp90 inhibitor geldanamycin and its derivatives as novel cancer chemotherapeutic agents / Y. Miyata // *Curr. Pharm. Des.* — 2005. — Vol. 11, N 9. — P. 1131–1138.

132. *Mizzen L.* Immune responses to stress proteins: applications to infectious disease and cancer / L. Mizzen // *Biotherapy.* — 1998. — Vol. 10, N 3. — P. 173–189.

133. *Mokuno Y.* Technique for expanding the donor liver pool: heat shock preconditioning in a rat fatty liver model / Y. Mokuno, F. Berthiaume, R. G. Tompkins [et al.] // *Liver Transpl.* — 2004. — Vol. 10, N 2. — P. 264–272.

134. *Morimoto R. I.* Cells in stress: transcriptional activation of heat shock genes / R. I. Morimoto // *Science.* — 1993. — Vol. 259, N 5100. — P. 1409–1410.

135. *Moriyama-Gonda N.* Modulation of heat-induced cell death in PC-3 prostate cancer cells by the antioxidant inhibitor diethyldithiocarbamate / N. Moriyama-Gonda, M. Igawa, H. Shiina [et al.] // *BJU. Int.* — 2002. — Vol. 90, N 3. — P. 317–325.

136. *Nagumo T.* Inhibition of heat inactivation of reverse transcriptase of human immunodeficiency virus type 1 by seropositive sera / T. Nagumo, Y. Takeuchi, H. Hoshino // *Jpn. J. Cancer Res.* — 1992. — Vol. 83, N 6. — P. 594–600.

137. *Natale V. A.* Macrophage culture: influence of species-specific incubation temperature / V. A. Natale, K. C. McCullough // *J. Immunol. Methods.* — 1998. — Vol. 214, N 1–2. — P. 165–174.

138. *Oehler R.* Cell type-specific variations in the induction of hsp70 in human leukocytes by feverlike whole body hyperthermia / R. Oehler, E. Pusch, M. Zellner [et al.] // *Cell Stress. Chaperones*. — 2001. — Vol. 6, N 4. — P. 306–315.

139. *Ooie T.* Single oral dose of geranylgeranylacetone induces heat-shock protein 72 and renders protection against ischemia/reperfusion injury in rat heart / T. Ooie, N. Takahashi, T. Saikawa [et al.] // *Circulation*. — 2001. — Vol. 104, N 15. — P. 1837–1843.

140. *Owens S. D.* Hyperthermic therapy for HIV infection / S. D. Owens, P. W. Gasper // *Med. Hypotheses*. — 1995. — Vol. 44, N 4. — P. 235–242.

141. *Parissi V.* Functional interactions of human immunodeficiency virus type 1 integrase with human and yeast HSP60 / V. Parissi, C. Calmels, V. R. de Soultrait [et al.] // *J. Virol*. — 2001. — Vol. 75, N 23. — P. 11344–11353.

142. *Patel H. H.* Cardioprotection is strain dependent in rat in response to whole body hyperthermia / H. H. Patel, A. Hsu, G. J. Gross // *Am. J. Physiol Heart Circ. Physiol*. — 2001. — Vol. 280, N 3. — P. H1208–H1214.

143. *Pauza C. D.* Reinfection results in accumulation of unintegrated viral DNA in cytopathic and persistent human immunodeficiency virus type 1 infection of CEM cells / C. D. Pauza, J. E. Galindo, D. D. Richman // *J. Exp. Med*. — 1990. — Vol. 172, N 4. — P. 1035–1042.

144. *Pennypacker C.* Localized or systemic in vivo heat inactivation of human immunodeficiency virus (HIV): a mathematical analysis / C. Pennypacker, A. S. Perelson, N. Nys [et al.] // *J. Acquir. Immune. Defic. Syndr. Hum. Retrovirol*. — 1995. — Vol. 8, N 4. — P. 321–329.

145. *Perdrizet G. A.* Preoperative stress conditioning prevents paralysis after experimental aortic surgery: increased heat shock protein content is associated with ischemic tolerance of the spinal cord / G. A. Perdrizet, C. J. Lena, D. S. Shapiro, M. J. Rewinski // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg*. — 2002. — Vol. 124, N 1. — P. 162–170.

146. *Pereira Arias A. M.* Multiple organ dysfunction syndrome induced by whole-body hyperthermia and polychemotherapy in a patient with disseminated leiomyosarcoma of the uterus / A. M. Pereira Arias, J. P. Wester, M. Blankendaal [et al.] // *Intensive Care Med*. — 1999. — Vol. 25, N 9. — P. 1013–1016.

147. *Pilla L.* Natural killer and NK-Like T-cell activation in colorectal carcinoma patients treated with autologous tumor-derived heat shock protein 96 / L. Pilla, P. Squarcina, J. Coppa [et al.] // *Cancer Res*. — 2005. — Vol. 65, N 9. — P. 3942–3949.

148. *Plescia J.* Rational design of shepherdin, a novel anticancer agent / J. Plescia, W. Salz, F. Xia [et al.] // *Cancer Cell*. — 2005. — Vol. 7, N 5. — P. 457–468.

149. *Pockley A. G.* Detection of heat shock protein 70 (Hsp70) and anti-Hsp70 antibodies in the serum of normal individuals / A. G. Pockley, J. Shepherd, J. M. Corton // *Immunol. Invest*. — 1998. — Vol. 27, N 6. — P. 367–377.

150. *Poduval T. B.* Effect of nitric oxide on mortality of mice after whole body hyperthermia / T. B. Poduval, S. Chatterjee, K. B. Sainis // *Int. J. Hyperthermia.* — 2003. — Vol. 19, N 1. — P. 35–44.

151. *Pontiggia P.* Therapeutic hyperthermia in cancer and AIDS: an updated survey / P. Pontiggia, G. B. Rotella, A. Sabato, F. C. Curto // *J. Environ. Pathol. Toxicol. Oncol.* — 1996. — Vol. 15, N 2–4. — P. 289–297.

152. *Pontiggia P.* Whole body hyperthermia associated with beta-carotene supplementation in patients with AIDS / P. Pontiggia, S. A. Bianchi, K. Alonso, L. Santamaria // *Biomed. Pharmacother.* — 1995. — Vol. 49, N 5. — P. 263–265.

153. *Quenneville L. A.* p53-dependent regulation of heat shock protein 72 / L. A. Quenneville, M. J. Trotter, T. Maeda, V. A. Tron // *Br. J. Dermatol.* — 2002. — Vol. 146, N 5. — P. 786–791.

154. *Redaelli C. A.* Hyperthermia preconditioning induces renal heat shock protein expression, improves cold ischemia tolerance, kidney graft function and survival in rats / C. A. Redaelli, Y. H. Tien, D. Kubulus [et al.] // *Nephron.* — 2002. — Vol. 90, N 4. — P. 489–497.

155. *Redaelli C. A.* Hyperthermia-induced HSP expression correlates with improved rat renal isograft viability and survival in kidneys harvested from non-heart-beating donors / C. A. Redaelli, M. Wagner, C. Kulli [et al.] // *Transpl. Int.* — 2001. — Vol. 14, N 6. — P. 351–360.

156. *Robins H. I.* Cytokine induction by 41.8 degrees C whole body hyperthermia / H. I. Robins, M. Kutz, G. J. Wiedemann [et al.] // *Cancer Lett.* — 1995. — Vol. 97, N 2. — P. 195–201.

157. *Ruden D. M.* Hsp90 and environmental impacts on epigenetic states: a model for the trans-generational effects of diethylstilbestrol on uterine development and cancer / D. M. Ruden, L. Xiao, M. D. Garfinkel, X. Lu // *Hum. Mol. Genet.* — 2005. — Vol. 14, Spec N 1. — P. R149–R155.

158. *Ryan K. L.* Administration of a nitric oxide donor does not affect hypotension induced by 35-GHz microwave heating / K. L. Ryan, J. D. Lovelace, M. R. Frei, J. R. Jauchem // *Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol.* — 1997. — Vol. 19, N 7. — P. 455–464.

159. *Sabin C. A.* Treatment exhaustion of highly active antiretroviral therapy (HAART) among individuals infected with HIV in the United Kingdom: multicentre cohort study / C. A. Sabin, T. Hill, F. Lampe [et al.] // *BMJ.* — 2005. — Vol. 330, N 7493. — P. 695.

160. *Samek D.* Arterial blood pressure and electric activity of aortic nerves in rabbits during hyperthermia / D. Samek, K. Korczak, B. Gwozdz // *Acta Physiol Pol.* — 1981. — Vol. 32, N 5. — P. 487–500.

161. *Scheuring U. J.* Early modification of host cell gene expression induced by HIV-1 / U. J. Scheuring, J. Corbeil, D. E. Mosier, A. N. Theofilopoulos // *AIDS.* — 1998. — Vol. 12, N 6. — P. 563–570.

162. *Schroeder S.* Impaired inducibility of heat shock protein 70 in peripheral blood lymphocytes of patients with severe sepsis / S. Schroeder, C. Lindemann, A. Hoeft [et al.] // *Crit Care Med.* — 1999. — Vol. 27, N 6. — P. 1080–1084.

163. *Schueller G.* Heat treatment of hepatocellular carcinoma cells: increased levels of heat shock proteins 70 and 90 correlate with cellular necrosis / G. Schueller, P. Paolini, J. Friedl [et al.] // *Anticancer Res.* — 2001. — Vol. 21, N 1A. — P. 295–300.

164. *Shen R. N.* Whole-body hyperthermia decreases lung metastases in lung tumor-bearing mice, possibly via a mechanism involving natural killer cells / R. N. Shen, N. B. Hornback, H. Shidnia [et al.] // *J. Clin. Immunol.* — 1987. — Vol. 7, N 3. — P. 246–253.

165. *Sherar M. D.* Infrared thermographic SAR measurements of interstitial hyperthermia applicators: errors due to thermal conduction and convection / M. D. Sherar, A. S. Gladman, S. R. Davidson [et al.] // *Int. J. Hyperthermia.* — 2004. — Vol. 20, N 5. — P. 539–555.

166. *Shitzer A.* On the relationship between blood perfusion, metabolism and temperature in biological tissue heat balance / A. Shitzer, M. K. Kleiner // *J. Biomech. Eng.* — 1980. — Vol. 102, N 2. — P. 162–169.

167. *Shitzer A.* Thermal behavior of biological tissues — a general analysis / A. Shitzer, M. K. Kleiner // *Bull. Math. Biol.* — 1976. — Vol. 38, N 4. — P. 369–386.

168. *Sminia P.* Effect of hyperthermia on the central nervous system: a review / P. Sminia, Z. J. van der, J. Wondergem, J. Haveman // *Int. J. Hyperthermia.* — 1994. — Vol. 10, N 1. — P. 1–30.

169. *Smith V.* Comparison of 17-dimethylaminoethylamino-17-demethoxy-geldanamycin (17DMAG) and 17-allylamino-17-demethoxygeldanamycin (17AAG) in vitro: effects on Hsp90 and client proteins in melanoma models / V. Smith, E. A. Sausville, R. F. Camalier [et al.] // *Cancer Chemother. Pharmacol.* — 2005. — Vol. 56, N 2. — P. 126–137.

170. *Song C. W.* Implications of increased tumor blood flow and oxygenation caused by mild temperature hyperthermia in tumor treatment / C. W. Song, H. J. Park, C. K. Lee, R. Griffin // *Int. J. Hyperthermia.* — 2005. — Vol. 21, N 8. — P. 761–767.

171. *Souvernev A. V.* Clinical effects of whole body severe hyperthermia (43,5–44,0 °C) / A. V. Souvernev, I. P. Vereschagin, D. N. Kinsht [et al.] // XXIV Int. Congress on Clin. Hyperthermia 24–29, Sept. 2001. — Rome, 2001.

172. *Souza V.* Acute cadmium exposure enhances AP-1 DNA binding and induces cytokines expression and heat shock protein 70 in HepG2 cells / V. Souza, M. C. Escobar Md, L. Gomez-Quiroz [et al.] // *Toxicology.* — 2004. — Vol. 197, N 3. — P. 213–228.

173. *Sreedhar A. S.* Heat shock proteins in the regulation of apoptosis: new strategies in tumor therapy: a comprehensive review / A. S. Sreedhar, P. Csermely // *Pharmacol. Ther.* — 2004. — Vol. 101, N 3. — P. 227–257.

174. *Srivastava P.* Interaction of heat shock proteins with peptides and antigen presenting cells: chaperoning of the innate and adaptive immune responses / P. Srivastava // *Annu. Rev. Immunol.* — 2002. — Vol. 20. — P. 395–425.
175. *Srivastava P.* Roles of heat-shock proteins in innate and adaptive immunity / P. Srivastava // *Nat. Rev. Immunol.* — 2002. — Vol. 2, N 3. — P. 185–194.
176. *Stanley S. K.* Heat shock induction of HIV production from chronically infected promonocytic and T cell lines / S. K. Stanley, P. B. Bressler, G. Poli, A. S. Fauci // *J. Immunol.* — 1990. — Vol. 145, N 4. — P. 1120–1126.
177. *Steinhart C. R.* Effect of whole-body hyperthermia on AIDS patients with Kaposi's sarcoma: a pilot study / C. R. Steinhart, S. R. Ash, C. Gingrich [et al.] // *J. Acquir. Immune. Defic. Syndr. Hum. Retrovirol.* — 1996. — Vol. 11, N 3. — P. 271–281.
178. *Steinhausen D.* Evaluation of systemic tolerance of 42,0 degrees C infrared-A whole-body hyperthermia in combination with hyperglycemia and hyperoxemia. A Phase-I study / D. Steinhausen, W. K. Mayer, M. von Ardenne // *Strahlenther. Onkol.* — 1994. — Vol. 170, N 6. — P. 322–334.
179. *Tan B.* Role of calcitonin gene-related peptide in nitric oxide-mediated myocardial delayed preconditioning induced by head stress / B. Tan, S. Y. He, H. W. Deng, Y. J. Li // *Acta Pharmacol. Sin.* — 2001. — Vol. 22, N 9. — P. 851–856.
180. *Taradi M.* Augmentation of mouse natural killer cell activity by combined hyperthermia and streptococcal preparation, OK-432 (Picibanil) treatment / M. Taradi, M. Urano, S. K. Taradi, Y. Maruyama // *Int. J. Hyperthermia.* — 1991. — Vol. 7, N 4. — P. 653–665.
181. *Tashiro M.* Hyperthermia induces multiple pancreatic heat shock proteins and protects against subsequent arginine-induced acute pancreatitis in rats / M. Tashiro, S. A. Ernst, J. Edwards, J. A. Williams // *Digestion.* — 2002. — Vol. 65, N 2. — P. 118–126.
182. *Taylor W. F.* A role for nitric oxide in active thermoregulatory vasodilation / W. F. Taylor, V. S. Bishop // *Am. J. Physiol.* — 1993. — Vol. 264, N 5, Pt 2. — P. H1355–H1359.
183. *Thomas X.* Heat shock proteins and acute leukemias / X. Thomas, L. Campos, Q. H. Le, D. Guyotat // *Hematology.* — 2005. — Vol. 10, N 3. — P. 225–235.
184. *Thompson M. A.* Short-term safety and pharmacodynamics of amdoxovir in HIV-infected patients / M. A. Thompson, H. A. Kessler, J. J. Eron [et al.] // *AIDS.* — 2005. — Vol. 19, N 15. — P. 1607–1615.
185. *Uhing R. J.* Molecular events in the activation of murine macrophages / R. J. Uhing, D. O. Adams // *Agents and Actions.* — 1989. — Vol. 26, N 1/2. — P. 9–14.
186. *Urano M.* For the clinical application of thermochemotherapy given at mild temperatures / M. Urano, M. Kuroda, Y. Nishimura // *Int. J. Hyperthermia.* — 1999. — Vol. 15, N 2. — P. 79–107.

187. *van der Zee J.* Temperature distribution and pH changes during hyperthermic regional isolation perfusion / J. van der Zee, M. P. Broekmeyer-Reurink, A. P. van den Berg [et al.] // *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.* — 1989. — Vol. 25, N 8. — P. 1157–1163.
188. *Vanden Berghe T.* Disruption of HSP90 function reverts tumor necrosis factor-induced necrosis to apoptosis / T. Vanden Berghe, M. Kalai, G. van Loo [et al.] // *J. Biol. Chem.* — 2003. — Vol. 278, N 8. — P. 5622–5629.
189. *Vasconcelos D. Y.* Constitutive overexpression of the major inducible 70 kDa heat shock protein mediates large plaque formation by measles virus / D. Y. Vasconcelos, X. H. Cai, M. J. Oglesbee // *J. Gen. Virol.* — 1998. — Vol. 79 (Pt 9). — P. 2239–2247.
190. *Vendeville A.* HIV-1 Tat enters T cells using coated pits before translocating from acidified endosomes and eliciting biological responses / A. Vendeville, F. Rayne, A. Bonhoure [et al.] // *Mol. Biol. Cell.* — 2004. — Vol. 15, N 5. — P. 2347–2360.
191. *Vertrees R. A.* Parallel dialysis normalizes serum chemistries during venovenous perfusion induced hyperthermia / R. A. Vertrees, D. J. Deyo, W. Tao [et al.] // *ASAIO J.* — 1997. — Vol. 43, N 5. — P. M806–M811.
192. *Vertrees R. A.* Venovenous perfusion-induced systemic hyperthermia: hemodynamics, blood flow, and thermal gradients / R. A. Vertrees, A. Bidani, D. J. Deyo [et al.] // *Ann. Thorac. Surg.* — 2000. — Vol. 70, N 2. — P. 644–652.
193. *Vertrees R. A.* Veno-venous perfusion-induced systemic hyperthermia: case report with perfusion considerations / R. A. Vertrees, J. B. Zwischenberger, L. C. Woodson [et al.] // *Perfusion.* — 2001. — Vol. 16, N 3. — P. 243–248.
194. *Vertrees R. A.* Whole-body hyperthermia: a review of theory, design and application / R. A. Vertrees, A. Leeth, M. Girouard [et al.] // *Perfusion.* — 2002. — Vol. 17, N 4. — P. 279–290.
195. *von Ardenn M.* Theoretische und experimentelle Grundlagen der Kreber-Mehrschritt-Therapie / M. von Ardenn. — Berlin, 1967. — 365 s.
196. *von Ardenn M.* Principles and concept 1993 of the Systemic Cancer Multi-step Therapy (sCMT). Extreme whole-body hyperthermia using the infrared-A technique IRATHERM 2000-selective thermosensitisation by hyperglycemia-circulatory back-up by adapted hyperoxemia / M. von Ardenn // *Strahlenther. Onkol.* — 1994. — Vol. 170, N 10. — P. 581–589.
197. *Watanabe N.* Endogenous tumour necrosis factor regulates heat-inducible heat shock protein 72 synthesis / N. Watanabe, N. Tsuji, S. Akiyama [et al.] // *Int. J. Hyperthermia.* — 1998. — Vol. 14, N 3. — P. 309–317.
198. *Wehner H.* Whole-body hyperthermia with water-filtered infrared radiation: technical-physical aspects and clinical experiences / H. Wehner, A. von Ardenne, S. Kaltofen // *Int. J. Hyperthermia.* — 2001. — Vol. 17, N 1. — P. 19–30.
199. *Westermann A. M.* A pilot study of whole body hyperthermia and carboplatin in platinum-resistant ovarian cancer / A. M. Westermann, E. A. Grosen, D. M. Katschinski [et al.] // *Eur. J. Cancer.* — 2001. — Vol. 37, N 9. — P. 1111–1117.

200. *Wilkins B. W.* Vasoactive intestinal peptide fragment VIP10-28 and active vasodilation in human skin / B. W. Wilkins, B. J. Wong, N. J. Tublitz [et al.] // *J. Appl Physiol.* — 2005. — Vol. 99, N 6. — P. 2294–2301.
201. *Wust P.* Feasibility and analysis of thermal parameters for the whole-body-hyperthermia system IRATHERM-2000 / P. Wust, H. Riess, B. Hildebrandt [et al.] // *Int. J. Hyperthermia.* — 2000. — Vol. 16, N 4. — P. 325–339.
202. *Xia H.* Whole body hyperthermia selectively induces heat shock protein 72 in neurons of the rat spinal cord / H. Xia, T. Ikata, S. Katoh [et al.] // *Neurosci. Lett.* — 1998. — Vol. 258, N 3. — P. 151–154.
203. *Yamada N.* The effects of hyperthermia on cerebral blood flow, metabolism and electroencephalogram / N. Yamada // *No To Shinkei.* — 1989. — Vol. 41, N 2. — P. 205–212.
204. *Yamagami K.* Heat-shock preconditioning protects fatty livers in genetically obese Zucker rats from microvascular perfusion failure after ischemia reperfusion / K. Yamagami, G. Enders, R. J. Schauer [et al.] // *Transpl. Int.* — 2003. — Vol. 16, N 8. — P. 456–463.
205. *Yamazaki F.* Cardiac and peripheral vascular responses to head-up tilt during whole body thermal stress / F. Yamazaki, K. Monji, Y. Sogabe, R. Sone // *J. UOEH.* — 2000. — Vol. 22, N 2. — P. 147–158.
206. *Yao Q.* Human leukemias with mutated FLT3 kinase are synergistically sensitive to FLT3 and Hsp90 inhibitors: the key role of the STAT5 signal transduction pathway / Q. Yao, R. Nishiuchi, T. Kitamura, J. H. Kersey // *Leukemia.* — 2005. — Vol. 19, N 9. — P. 1605–1612.
207. *Yatvin M. B.* Shedding light on the use of heat to treat HIV infections / M. B. Yatvin, M. H. Stowell, C. R. Steinhart // *Oncology.* — 1993. — Vol. 50, N 5. — P. 380–389.
208. *Yin X.* Potent activity of a novel dimeric heat shock protein 90 inhibitor against head and neck squamous cell carcinoma in vitro and in vivo / X. Yin, H. Zhang, F. Burrows [et al.] // *Clin. Cancer Res.* — 2005. — Vol. 11, N 10. — P. 3889–3896.
209. *Zablow A.* Extracorporeal whole body hyperthermia treatment of HIV patients, a feasibility study / A. Zablow, L. M. Shecterle, R. Dorian [et al.] // *Int. J. Hyperthermia.* — 1997. — Vol. 13, N 6. — P. 577–586.
210. *Zhang S.* Clinical study of recombinant adenovirus-p53 (Adp53) combined with hyperthermia in advanced cancer (a report of 15 cases) / S. Zhang, G. Xu, C. Liu [et al.] // *Int. J. Hyperthermia.* — 2005. — Vol. 21, N 7. — P. 631–636.

ГЛАВА 6

КЛИНИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ОБЩЕЙ УПРАВЛЯЕМОЙ ГИПЕРТЕРМИИ (42,5–44 °С): СОБСТВЕННЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ

В настоящей главе приводятся результаты клинических наблюдений и анализ полученной информации в процессе лечения ряда инкурабельных заболеваний и состояний: тяжелой формы бронхиальной астмы, онкологической патологии, септических состояний и ВИЧ-инфицированных больных. Учитывая масштабность затронутых проблем и тяжесть указанных патологий, в данной главе представлены лишь наиболее важные результаты и наиболее показательные клинические случаи.

6.1. ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ОБЩЕЙ УПРАВЛЯЕМОЙ ГИПЕРТЕРМИИ В ТЕРАПИИ ТЯЖЕЛЫХ ФОРМ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Согласно данным сводной статистики экспертов ВОЗ (1999), от 5 до 10 % населения индустриально развитых стран страдают бронхиальной астмой. Частота заболевания БА обусловлена факторами иммунизации, аллергизации, техногенной химической агрессией. На этом фоне происходит запуск инфекционно-аллергического компонента астматического статуса. Следует отметить, что формирование наиболее тяжелых форм БА связано с ятрогенным фактором. В частности, согласно современной парадигме лечение больных БА «золотым стандартом» лечебной тактики признано применение двух препаратов аэрозольного

типа: бронходилататоров β_2 -агонистов (например беротека) и глюкокортикоидов (например бетаметазона, целестона или беродуала).

Однако использование данного «золотого стандарта» в лечении больных БА влечет накопление продуктов метаболической деградации β_2 -агонистов и глюкокортикоидов. Критическая масса лекарственных метаболитов вызывает глубокую блокаду (десенситизацию) β_2 -адренорецепторов с развитием астматического статуса, трудно купирующегося традиционными медикаментозными воздействиями. Особенно проблемным является лечение больных с гормонозависимыми формами бронхиальной астмы.

Основанием для применения технологии ОУГ у пациентов с тяжелыми гормонозависимыми формами бронхиальной астмы была толерантность к терапии. Метод ОУГ был применен у 35 больных. Мы сознательно не применяли технологию ОУГ (42,5–44 °С) у пациентов с курательным статусом, определяемым бронхопальмологами.

В оценке эффективности ОУГ учитывалось самочувствие пациентов, их субъективная оценка респираторного статуса и желание сотрудничать в дальнейшем. Параметры внешнего дыхания исследовали с помощью спирографа Fukuda (Япония). Для оценки состояния клеточного и гумморального иммунитета у пациентов с тяжелыми, гормонозависимыми формами БА определяли в плазме крови субпопуляции лимфоцитов с помощью метода моноклональных антител.

Аллергенспецифические иммуноглобулины (IgE) в плазме крови регистрировали с помощью иммуноферментного теста системы JVT-allergi profile (США). Исследование уровней ЦИК в сыворотке крови осуществляли спектрофотометрическим способом с использованием активной преципитации полиэтиленгликолем.

Анестезиологическая технология реализации ОУГ (42,5–44°С) у больных с тяжелыми гормонозависимыми формами БА была стандартной, однако обязательными элементами протокола лечения были:

1. Сбор углубленного аллергологического анамнеза, проведение аллергологических кожных тестов и исключение препаратов, способных вызвать аллергические реакции и анафилактический шок.

2. Обоснование применения на пике гипертермии конкретного антибиотика у больных с инфекционно-аллергическими формами БА.

Интраоперационное течение при проведении ОУГ у больных с тяжелыми формами БА не вызывало серьезных проблем. Типичными реакциями были: гиперкинетический ответ системы кровообращения — тахикардия, высокий уровень АД сист. и нарастающая диастолическая дистония (до 10–20 мм рт. ст. при достижении температуры «ядра» тела 42 °С). Использование режимов ВЧ ИВЛ позволяло управляемо поддерживать параметры сатурации кислорода на физиологически допустимом уровне. Осложнений не было зарегистрировано.

Однако далее нами были зарегистрированы ранее не известные в пульмонологической практике феномены:

1. После процедуры ОУГ высокого уровня пациентам не требовалось прибегать к использованию ингаляций β_2 -агонистов и β -метазона.

2. Далее возникала бронхорея с продуктивным кашлем, которая продолжалась не менее 2–3 сут и требовала психологической поддержки пациентов. Отметим, что подобный клинический феномен свидетельствует о том, что ОУГ (42,5–44 °С) уровня изменяет реологические свойства мокроты у больных с запущенными формами БА. Так называемая стекловидная мокрота, содержащая кристаллы Шарко — Лейдена, спирали Куршмана, эозинофилы и детрит, теряет свою высокую вязкость. Как результат, пациенты после сеанса ОУГ достаточно быстро «очищают» бронхиолы и бронхи.

3. Развитие артериальной гипотензии на фоне относительно удовлетворительного состояния. Пациенты, у которых исходно регистрировалось АД в пределах 140/80, 160/90 мм рт. ст., после одного сеанса ОУГ испытывали дискомфорт в связи со снижением АД до уровней 100/70 мм рт. ст.

Этот феномен нам удалось объяснить и патогенетически обосновать меры его купирования. Прежде всего, у пациентов, употребляющих высокие дозы глюкокортикоидов, подавляется в надпочечниках продукция эндогенных гормонов. Далее действует один из фундаментальных законов физиологии: от бездействия атрофируется все. Таким образом, у больных с гормонозависимыми формами БА отказ от экзогенного применения глюкокортикоидов после сеанса ОУГ высокого уровня влечет развитие транзиторного гипокортицизма. В этой связи, распознав наиболее вероятный интимный механизм развития артериальной гипотензии у больных с гормонозависимыми формами БА, мы включили медикаментозный компонент ее коррекции. Оказалось, что для этого достаточно внутривенной инъекции 5% р-ра аскорбиновой кислоты в дозе 3–5 мл через каждые 8 ч до устранения гипотензии. Доказано, что этот прием достаточно эффективен и при других проявлениях гипопункции коры надпочечников.

Что же касается положительного санирующего эффекта ОУГ высокого уровня у больных с тяжелыми гормонозависимыми формами БА, то было установлено следующее. Уже после однократного сеанса ОУГ регистрировалось восстановление до физиологически достаточных уровней функции внешнего дыхания. В частности, происходило увеличение показателей ДО, ЖЕЛ, скорости вдоха, нормализации индекса Тиффно. Субъективно пациенты в первые сутки после процедуры ОУГ высокого уровня отмечали улучшение общего состояния и облегчение экспираторной нагрузки, что свидетельствовало об уменьшении бронхоспазма в связи с блокадой β_2 -адренорецепторов.

Исследование субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови у больных БА до- и после ОУГ выявило тенденцию, свидетельствующую

об иммуномодулирующем влиянии ОУГ (42,5–44 °С). Как известно, иммунный компонент является одним из основных в патогенезе БА (В. Т. Волков, А. К. Стрелис, 1996). С учетом метаболических концепций сущности БА, в частности нутритивной гипотезы Функе, гипотезы «ранних ядов» Фрейнда, теории метаболического катарсиса, артритического диатеза и других (В. Т. Волков, А. К. Стрелис, 1996), есть основание предполагать, что клинически благоприятный санирующий эффект ОУГ (42,5–44 °С) связан с высокотемпературной деградацией патологических белков, ЦИК, аллергенов и других биохимических структур в крови и тканях больных БА. Уровень ЦИК в плазме крови после процедуры ОУГ высокого уровня достоверно снижался в среднем в 13,4 раза и, как правило, достигал нормальных значений. Показатель Pettit test после ОУГ уменьшался в 2,2 раза от исходного значения.

Следует отметить, что у больных с БА инфекционно-аллергического генеза в условиях нормотермии применение даже мощных антибиотиков нередко малоэффективно. Связано это с тем, что микрофлора успешно персистирует благодаря барьерам на уровне микроциркуляции. Искусственно индуцируемая ОУГ высокого уровня вызывает с одной стороны артериоло-венулярную вазодилатацию, с другой — на этом фоне введенный внутривенно на пике гипертермии антибиотик атакует патоген с уже ослабленной вирулентностью. Примером, иллюстрирующим указанное положение, может служить следующее клиническое наблюдение.

Больной М-в, 30 лет, история болезни № 14, поступил в отделение с диагнозом: «БА, гормонозависимая форма инфекционно-аллергического генеза». Вследствие применения больших доз глюкокортикоидов масса тела у больного достигла 142 кг. 06.08.2001 осуществлена процедура ОУГ с пиком температуры 43,4 °С и экспозицией 22 мин. На пике ОУГ введено внутривенно 500 мг тиенама. В первые сутки после процедуры ОУГ отмечены бронхорея и снижение АД сист. до 85 мм рт. ст. Начато введение 5% р-ра аскорбиновой кислоты по 10 мл через каждые 8 ч. Бронхорея исчезла через 3 дня. Бронхоскопия подтвердила санационный эффект ОУГ.

Отдаленные результаты: пациент в течение последующих 5 лет не применяет аэрозольные препараты «золотого стандарта». Масса тела уменьшилась до 95 кг.

По данным авторов, участвующих в изучении конкретных патофизиологических механизмов формирования бронхообструкции как основного компонента бронхиальной астмы, проблема далека от ожидаемого решения. По данным Kaj (1990), признание хронического воспаления дыхательных путей в качестве основного и предопределяющего фактора поддержания гиперреактивности бронхов при бронхиальной астме не всегда подтверждается клинической практикой. В этой проблеме много неясного, включая роль механизмов хронического воспаления. Роль аллергии в патогенезе БА не подлежит сомнению, однако к насто-

ящему времени идентифицировано более 400 аллергенов. В клиническом плане является сомнительным создание и применение конкретного антиаллергена. Более перспективным представляется принципиальное положение — «сжечь» метаболические патогены с помощью процедуры ОУГ высокого уровня. В качестве доказательства правомерности такого подхода приводим результаты одного из клинических наблюдений.

Больной Б-й, 38 лет, поступил в ГКСТБ № 1 г. Новосибирска 11.06.2001 с диагнозом «Бронхиальная астма химической этиологии, ДН II степени». Из анамнеза: во время службы в спецназе подвергся воздействию факторов взрыва гранаты химического поражения. После этого развился синдром бронхообструкции с явлениями экспираторной одышки и ДН II степени. Уволен со службы по инвалидности 2-й группы.

Пациенту 12.06.2001 была проведена однократная процедура ОУГ с температурным максимумом 43,5 °С. Клинически эффект выше прогнозируемого. Исчезли явления ДН и необходимость применения препаратов «золотого стандарта». Пациент восстановил работоспособность. Ремиссия более 10 лет.

На основании единичных клинических наблюдений, которые могут быть уникальными в системе совершенствования и разработки новых методов лечения БА различной этиологии, есть основание заключить следующее. Метод ОУГ высокого уровня на настоящем этапе научных поисков может применяться в клинических ситуациях трудно курабельных, в частности гормонозависимых, форм бронхиальной астмы. Однако это не исключает возможность рассматривать метод ОУГ высокого уровня в качестве компонента лечебных программ у больных с тяжелыми, запущенными и мало курабельными формами бронхиальной астмы.

Таким образом, процедура ОУГ (42,5–44 °С) может найти клиническое применение при лечении больных с тяжелыми, трудно курабельными, гормонозависимыми формами бронхиальной астмы.

6.2. ОБЩАЯ УПРАВЛЯЕМАЯ ГИПЕРТЕРМИЯ (42,5–44 °С) КАК ПЕРСПЕКТИВНЫЙ МЕТОД ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ БОЛЬНЫХ

Особенностью развития цивилизации в XX–XXI вв. является неуклонное увеличение частоты малоуправляемых, частично контролируемых медицинскими отраслями трудно курабельных и инкурабельных заболеваний. К числу таких относится патология, ежегодно уносящая 25–30 млн жизней зараженных вирусом людей. Даже в относительно благополучной России, согласно официальной статистике на 2010–2011 гг., ВИЧ-инфицированных жителей имеется не ме-

нее 1 млн, причем более половины из них не подозревают о заражении ВИЧ и фатальном исходе.

Важность этой проблемы признается на всех уровнях, однако решение ее не отвечает глобальным вызовам. Известно, что современная комплексная терапия больных ВИЧ/СПИД проводится по следующим направлениям:

1. Антиретровирусная терапия.
2. Коррекция иммунодефицита и связанных синдромов (аутоиммунного, аллергического, иммунокомплексного).
3. Терапия, направленная на оппортунистическую (паразитарную, вирусную, протозойную, грибковую) инфекцию, определяющую клинику заболевания.

Современная антиретровирусная терапия, или так называемая тритерапия, предложенная D. Nu (1995), включает два ингибитора обратной транскриптазы и один ингибитор протеазы. По мнению экспертной комиссии Международного общества по изучению СПИДа (США), использование этого протокола антиретровирусной терапии позволило снизить смертность от СПИДа в три раза. Предложено около 200 схем антиретровирусной терапии, но для большинства из них характерны одни и те же недостатки:

1. Быстрое формирование резистентных к терапии штаммов вируса.
2. Токсичность терапии: миелотоксичность, нейротоксичность, развитие геморрагического панкреатита, липодистрофии печени, гиперхолестеринемии и т. д.
3. Экономическая несостоятельность антиретровирусной терапии, так как стоимость лечения одного пациента в год составляет около 12 тысяч долларов.

В этой связи заслуживает внимания научно обоснованное заключение, согласно которому при проведении тритерапии для полной элиминации ВИЧ из инфицированных клеток больного понадобится 60 лет. Следовательно, полное излечение ВИЧ-инфицированного больного имеющимися фармакологическими средствами является иллюзией. Медицина нуждается в альтернативном решении этой проблемы. Известно, что ОУГ индуцирует ряд эффектов: цито- и некролитический, а также апоптоз скомпрометированных клеток. Установлено, что ВИЧ-инфицированные клетки более чувствительны к нагреванию, чем здоровые лимфоциты. Это обстоятельство позволяет рассматривать ОУГ в качестве перспективного метода интенсивной терапии ВИЧ инфекции. Аргументами могут служить следующие факты:

1. Температура 42 °С при экспозиции 25 мин инактивирует приблизительно 25 % ВИЧ-инфицированных клеток, но и способствует их гибели, как источников внутриклеточной персистенции ВИЧ [Pennypacker et al., 1995].
2. Ранее были отмечены уменьшение вирусной нагрузки HIV у ВИЧ-инфицированных больных, клинически значимые положительные сдвиги и нормализация лабораторных показателей на фоне возрастания критериев качества

жизни пациентов с ВИЧ и СПИДом после однократного проведения сеанса ОУГ (42 °С, 1 ч) на фоне терапии β-каротином [Pontiggia et al., 1995].

3. Имеются сведения, согласно которым у 30 пациентов с ВИЧ подтверждена эффективность ОУГ, достигаемая перфузионным методом нагревания крови при двух сеансах (42 °С, 1 ч) с интервалом в 4 дня. Положительный терапевтический эффект заключался в том, что в течение года документировали отсутствие потери массы тела, уменьшение случаев СПИД и нормализации индекса Карновского (R. Asas et al., 1997).

4. По данным зарубежных исследователей после ОУГ при температуре до 42 °С снижался индекс CD4 в течение 8 нед. При температуре 42 °С индекс CD4 не изменялся, но сразу после сеанса значительно снижалась ВИЧ-нагрузка (C. R. Steinhart et al., 1996).

5. Кроме того, использование ОУГ с экстракорпоральным нагреванием признано экономически более выгодным методом лечения ВИЧ-инфицированных больных в сравнении с другими методами [Zablow et al., 1997]. Однако есть основание не согласиться с подобным заключением, так как неоднократное канюлирование магистральных сосудов и контакт с кровью ВИЧ-инфицированного не является альтернативным технологическим решением. Так как при лечении ВИЧ-инфицированных больных необходимо проведение нескольких сеансов гипертермической перфузии, возникает риск развития ятрогенной венозной недостаточности конечностей и неизбежной инвалидизации пациентов. Следует также учитывать, что перфузионная технология реализации ОУГ не может быть массовой в условиях огромного контингента ВИЧ-инфицированных и больных СПИДом. Естественно, что в научном плане этот аспект проблемы заслуживает доверия и поддержки.

В этой связи, по нашему мнению, для массового применения в программе лечения ВИЧ-инфицированных больных более перспективной представляется разработанная нами иммерсионно-конвекционная технология реализации ОУГ. Ее отличает от других меньшая технологическая загруженность, относительная безопасность и экономически более выгодная доступность. Разработанная нами относительно безопасная технология общей управляемой гипертермии (патент РФ № 2126667 «Способ общей управляемой гипертермии») позволяет достигать температуры тела 42,5–44 °С.

Ниже приводятся доказательства выше приведенного утверждения. ОУГ была проведена у более 30 ВИЧ-инфицированных больных. Использовался метод ПЦР-диагностики для определения РНК-вируса СПИД в периферической крови больных до и после лечения. Процедуры ОУГ осуществлялись трижды с интервалом 7 дней в условиях общей анестезии с использованием фентанила и пропофола. Перед началом процедуры вводился гепарин 1 мг/кг. Нагревание осуществлялось в ванне с температурой воды не более 46,0 °С согласно рекоменда-

циям М. von Ardenн, R. Kirsch [1965]. Высокочастотная ИВЛ (105–115 циклов/мин) осуществлялась аппаратом «Ассистент-3». Внутрипищеводная температура тела регистрировалась в средней трети пищевода с помощью двух стандартных сенсоров (Cardiосар, Datex). Охлаждение больного начиналось тотчас после достижения пищеводной температуры 42,5–44,0 °С и поддержания этой температуры в течение 5 мин.

Сущность зарегистрированных результатов в процессе применения технологии ОУГ можно свести к следующим положениям.

Наиболее типичными изменениями гемодинамики у больных была систолическая артериальная гипертензия (170–180 мм рт. ст.) с нарастающей диастолической гипотензией до 10–40 мм рт. ст. Дыхательный алкалоз со снижением артерио-венозной разницы по кислороду отмечались на протяжении всей процедуры ОУГ. Диурез во время процедуры ОУГ сохранялся в пределах 2,1–3 мл/кг/ч, что свидетельствовало об адекватности анестезиологической защиты. Восстановление сознания у всех больных после достижения пиковой (42,5–44,0 °С) температуры наблюдалось в пределах 60 мин. Осложнений, связанных с ОУГ, не было отмечено в течение 30 дней после процедуры ОУГ. Неврологических дисфункций в первые часы и спустя несколько дней после процедуры ОУГ также не было.

Наиболее клинически значимым эффектом было снижение уровней вирусной нагрузки в плазме крови после двух-трех сеансов ОУГ (рис. 11).

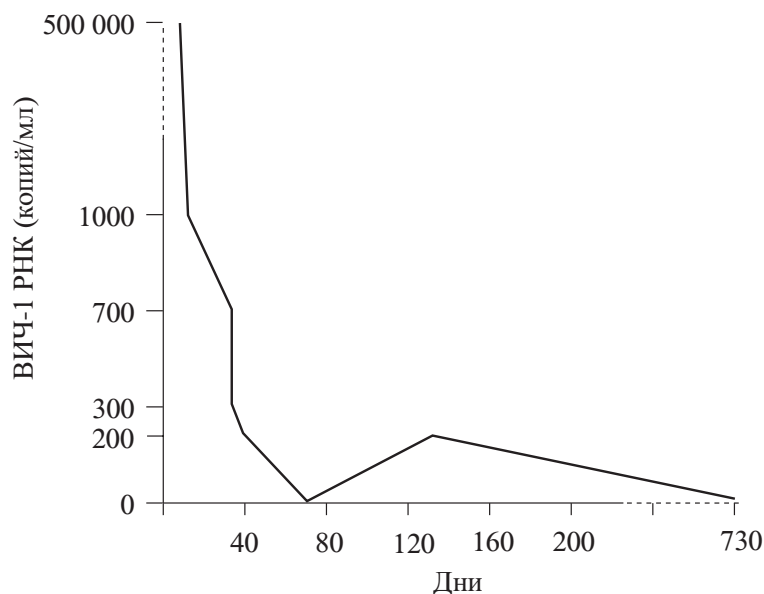


Рис. 11. Изменение концентрации ВИЧ-1 РНК в плазме ВИЧ-инфицированных больных при применении ОУГ (42,5–44,0 °С)

Таким образом, нам удалось подтвердить способность ОУГ снижать вирусную нагрузку в плазме крови, что признается одним из доказательных критериев эффективности лечения ВИЧ-инфицированных больных.

Кроме того, достоверное увеличение маркера вторичного иммунодефицита CD4 в периферической крови отмечено через 30 дней после проведения 3 процедур ОУГ (рис. 12). Полученные результаты свидетельствуют о значительном снижении вирусной нагрузки и устранении иммуносупрессии у ВИЧ-инфицированных больных.

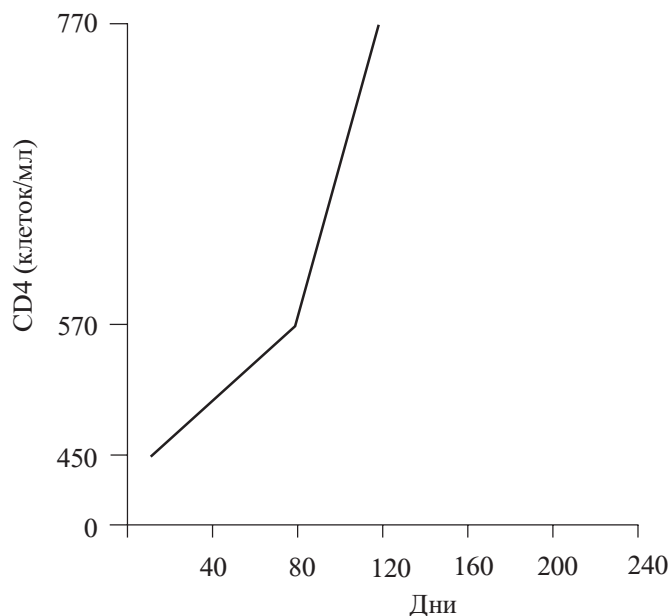


Рис. 12. Изменение абсолютного содержания CD4 в плазме ВИЧ-инфицированных больных при применении ОУГ (42,5–44,0 °С)

В этой связи наиболее вероятным представляется следующий механизм саннирующего эффекта ОУГ высокого уровня при ВИЧ инфекции:

1. Индукция апоптоза клеток, являющихся депо для вируса (моноциты/макрофаги, дендритные лимфоциты, нейроны).
2. Деструкция и цитоллиз инфицированных лимфоцитов и клеток синцития.
3. Элиминация вирусов из тканевых депо (астроциты, резидентные тканевые макрофаги).
4. Восстановление активности иммунокомпетентных клеток за счет дезинтеграции циркулирующего вирусного оболочечного гликопротеина gp120 с рецептором CD4.

Известно, что гибель «начиненных» зрелыми вирусами клеток приводит к экспоненциальному увеличению вирусной нагрузки плазмы, что ошибочно счи-

талось прогрессированием ВИЧ-инфекции. Общая гипертермия, индуцируя апоптоз и цитоллиз ВИЧ-инфицированных клеток, а также элиминацию ВИЧ из тканевых депо, прерывает исключительно важный этап патогенеза болезни — сборку вирусных частиц и выход зрелой генерации вируса в межклеточное пространство. Термоиндукция апоптоза инфицированных моноцитов/макрофагов позволяет блокировать важное патогенетическое звено ВИЧ-инфекции. Репликация ВИЧ в этих клетках проходит с низкой интенсивностью и не приводит к цитоллизу. Поскольку инфицированные макрофаги отличаются гиперпродукцией цитокинов (в 10 и более раз), в частности TNF- α , IL-1 β (Н. М. Калинина, 1996), это сопровождается лихорадкой, анемией, диареей, кахексией и другими проявления ВИЧ-инфекции.

С учетом приведенных выше закономерностей и зарегистрированных особенностей течения ВИЧ-инфекции есть основания предполагать, что ОУГ высокого уровня как метод патогенетического лечения лишена вышеперечисленных недостатков антиретровирусной терапии. Вместе с тем эти два метода могут быть использованы в комплексной терапии, взаимно дополняя друг друга. Примерами, иллюстрирующими эффективность предлагаемого способа лечения ВИЧ-инфицированных, являются следующие наблюдения.

Пример 1. Больной Б., 19 лет, история болезни № 1096. Диагноз: «ВИЧ-инфекция, гепатит В и С, опийная наркозависимость 2-й стадии, вторичный иммунодефицит». Исходный показатель «вирусной нагрузки» — 500 000 РНК ВИЧ-1 копий/мм³, уровень CD4 — 450 в 1 мм³. Предпроцедурная подготовка в течение 2 ч 40 мин. Рег ос получил 15 мл 20% р-ра гексаметилентетрамина. Инфузия 400 мл 10% р-ра глюкозы, 40 мл 4% р-ра хлористого калия, 10 ед. инсулина. Наркоз: тиопентал натрия (450 мг), кетамин (150 мг), фентанил (1 мг/30 мин), пропофол (10 мл/30 мин). Релаксант — ардуан (4 мг). Высокочастотная искусственная вентиляция легких в режиме, поддерживающем уровень сатурации кислорода в пределах 97–100 %. Достигнута температура 43,7 °С (в пищеводе). Время экспозиции гипертермии выше 42,5 °С составило 12 мин. На этапах ОУГ дважды внутривенно вводился 40% р-р гексаметилентетрамина в суммарной дозе 20 мл. На высоте гипертермии внутривенно капельно введен р-р метрогила (500 мг). Пациент проснулся через 45 мин после прекращения активного согревания. Через 2 сут в крови зарегистрировано снижение «вирусной нагрузки» до уровня 1000 РНК ВИЧ-1 копий/мм³ (т. е. в 500 раз). Через 7 дней проведен повторный сеанс ОУГ по выше приведенной схеме. Показатель «вирусной нагрузки» снизился и составил 300 РНК ВИЧ-1 копий/мм³. Через 7 дней проведен третий сеанс ОУГ до уровня 43,5 °С по выше приведенной схеме. Четвертого сеанса ОУГ не потребовалось, так как РНК ВИЧ-1 копий в крови не определялось. Через 6 мес наблюдения у пациента масса тела увеличилась на 6 кг, отсутствовали признаки лимфаденопатии и явления вторичного иммунодефицита. РНК ВИЧ-1 копий в сыворотке крови не определялось.

Пример 2. Больной А., 23 лет, история болезни № 1082. Диагноз: «ВИЧ-инфекция, вирусный гепатит С, героиновая наркозависимость 2-й стадии, вторичный иммуноде-

фицит». Имеются признаки СПИДа: дефицит массы тела, генерализованная лимфаденопатия, исходный показатель «вирусной нагрузки» крови (РНК ВИЧ-1) — 50 000 копий/мм³, уровень CD4 — 330 в 1 мм³ крови.

После первого сеанса ОУГ (пик разогрева — 43,5 °С) по выше приведенной схеме зарегистрировано снижение «вирусной нагрузки» крови (РНК ВИЧ-1) до 500 копий/мм³. После повторного сеанса ОУГ аналогичного уровня «вирусная нагрузка» крови (РНК ВИЧ-1) оказалась менее 200 копий/мм³. За время дальнейшего наблюдения в течение 9 мес самочувствие больного значительно улучшилось, исчезли признаки лимфаденопатии, масса тела возросла, а контроль «вирусной нагрузки» показал ее низкий уровень (менее 200 копий/мм³). Вирус гепатита С в крови по данным ПЦР не регистрируется.

Таким образом, есть основание полагать, что по способности эффективно снижать «вирусную нагрузку» в крови ВИЧ-инфицированных больных предлагаемая медицинская технология не имеет равных по сравнению с современными фармакологическими способами воздействия на ВИЧ-инфекцию.

Преимуществами предлагаемого способа лечения ВИЧ-инфицированных являются:

1. Малая инвазивность, максимально уменьшающая контакт персонала с кровью больного, что является важным для клинической практики.

2. Умеренная технологическая загруженность способа, исключая применение перфузионной техники и участия в реализации способа сосудистого хирурга и перфузиолога.

3. Высокая эффективность предлагаемого способа лечения, позволяющая за один сеанс ОУГ резко снизить «вирусную нагрузку» и подавить размножение в крови вирусов ВИЧ.

4. Возможность неоднократного воспроизведения ОУГ (до 44 °С) с целью контроля виремии у ВИЧ-инфицированных и больных СПИДом.

Таким образом, можно сделать вывод, что способ ОУГ (42,5–44 °С) может использоваться как самостоятельно, так и в качестве компонента интенсивной терапии (тритерапии) ВИЧ-инфицированных и больных СПИДом. На этой основе возможно совершенствование существующих вариантов лечения ВИЧ-инфицированных больных.

6.3. ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ОБЩЕЙ УПРАВЛЯЕМОЙ ГИПЕРТЕРМИИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ГНОЙНО-СЕПТИЧЕСКИМИ СОСТОЯНИЯМИ

Известно, что в конце XIX в. искусственно индуцируемая лихорадка применялась при лечении некоторых инфекционных заболеваний (сифилис, гонорея).

Лечебное применение искусственной лихорадки получило обоснование благодаря случайным наблюдениям. В частности, одесский врач А. С. Розенблюм заметил, что состояние больных сифилисом улучшалось при их заражении возвратным тифом. Санирующие эффекты искусственной лихорадки использовали при лечении артритов, бронхиальной астмы и рассеянного склероза. Известны сведения из народной медицины, когда больных бруцеллезом подвергали длительному воздействию высоких температур с помощью бани и в результате добивались выздоровления.

После появления антибиотиков интерес к физиотерапевтическим процедурам и искусственной лихорадке резко снизился. В настоящее время такие методы, как диатермия, УВЧ, СВЧ, УФОК, парафинотерапия и др., чаще всего применяются в реабилитационной практике. Однако быстрое развитие резистентности микроорганизмов к антибиотикам побуждают к пересмотру роли температурного фактора в системе лечения гнойно-септических заболеваний и хирургических осложнений. В этой связи заслуживает внимания обнаруженная В. В. Павловым и соавт. [2004] закономерность, согласно которой на фоне общей управляемой гипертермии (42,5 °C и выше) происходит подавление биоцидности вирулентных микроорганизмов. Авторы на основании анализа результатов лечения 46 пациентов с инфекцией в области тазобедренного сустава, которым было выполнено эндопротезирование тазобедренного сустава, установили следующее. В большинстве случаев бактериологически в тканях коксартроза выявлялись высоковирулентные и толерантные к антибиотикам штаммы (золотистый стафилококк, стрептококк и даже трихомоны). При исследовании раневых мазков кроме скопления микрофлоры в цитограмме регистрировали скопление нейтрофильных лейкоцитов в деструктивной форме, единичные плазмоциты и макрофаги.

Известно, что при температуре 37 °C золотистый стафилококк устойчив к большинству антибиотиков. Однако при температуре 42 °C (*in vitro* и *in vivo*) происходит биотрансформация золотистого стафилококка с приобретением слабых вирулентных характеристик, присущих эпидермальному стафилококку, который, как известно, чувствителен к большинству антибиотиков. Эта особенность трансформации в высокочувствительную к антибиотикам форму золотистого стафилококка послужила основанием для стратегии «двойного удара» — применения антибиотиков на пике ОУГ. Зарегистрированный феномен может быть использован в разработке вариантов лечения септических состояний организма.

Кроме того, у больных с гнойно-септическими раневыми процессами после процедуры гипертермии наблюдалось улучшение качества раневого процесса. Оно заключалось в нормализации фаз гидратации, очищения от детрита и эпителизации. Подобное улучшение качества воспалительного процесса исследователи связывали с увеличением активности макрофагов, повышением интенсивно-

сти фагоцитоза, стимуляцией продукции интерферона, антител и других факторов «типового» патофизиологического процесса. Таким образом, ОУГ оказывает позитивный эффект при локальных гнойно-септических заболеваниях за счет воздействия и на микрофлору, и на активность раневого процесса, а также за счет общего воздействия на иммунную систему.

Есть основание прогнозировать, что *гипертермическая фармакотерапия* может стать перспективным направлением в лечении гнойно-септических состояний в хирургии, а также в клинических ситуациях с явлениями резистентности микроорганизмов к антибиотикам на фоне вторичного иммунодефицита.

6.4. ОБЩАЯ УПРАВЛЯЕМАЯ ГИПЕРТЕРМИЯ В ПРОТОКОЛАХ ЛЕЧЕНИЯ ОНКОЗАБОЛЕВАНИЙ

Известно, что в историческом плане основным методом лечения больных с раковыми заболеваниями была хирургическая технология. Резекция и тотальная экстирпация тканей и органов являлись и являются наиболее радикальным способом сохранения и продления жизни больных с онкозаболеваниями. Затем в эволюционном плане лечения онкологических заболеваний появились три дополнительных компонента лечебной стратегии: радиационный (1), химиотерапевтический (2) и иммунологический (3). Указанные три саногенных компонента дополняют возможности радикального хирургического лечения больных с онкологической патологией, так как абластических хирургических операций практически не бывает. Поэтому в онкологической практике «отличным» результатом онкохирургических операций признается выживаемость больных в сроки до 5 лет. Поиски путей продления жизни оперированных больных с онкопатологией признаются актуальными, но трудно достижимыми.

В этой связи в последние годы XX в. исследователи и врачи-практики стали уделять внимание новому (пятому) дополнительному компоненту лечения онкологических заболеваний. Таковым признается искусственная общая гипертермия высокого уровня (42,0–44,0 °C). Многочисленные научные публикации по результатам, полученным *in vitro* на культурах опухолей и в экспериментах на животных, однозначно свидетельствуют о перспективности применяемого гипертермического компонента в программах лечения. Таким образом, патогенетически обоснованным признается способность гипертермии вызывать не только некробиоз раковых клеток, но и апоптоз. Однако со времен земских врачей и в современной онкологической практике после установления диагноза ракового заболевания больным запрещают использование термопроцедур (горячие ванны, УВЧ, СВЧ, души, бани и т. д.). Практика показала, что термопроцедуры способ-

ствуют диссеминации раковых клеток, образованию метастазов и сокращению жизни больных с онкозаболеваниями. Но благодаря исследованиям японских авторов (Е. Cano et al., 1987), была установлена принципиально важная закономерность — тепловая гибель раковых клеток возможна только при искусственном согревании опухоли выше 43 °С. Другими словами, больных с онкопатологией необходимо «прогревать» до температуры «ядра» тела 42,0–44,0 °С с целью запуска механизмов некробиоза и апоптоза.

Многочисленными исследованиями была установлена способность ОУГ в пределах 41,6–42,0 °С вызывать следующие клинически значимые эффекты:

- запуск механизмов некробиоза и апоптоза раковых клеток;
- снижение токсичности химиотерапии и снятие эффекта толерантности к химиопрепаратам;
- иммунокорригирующий эффект после сеансов химиотерапии;
- способность ОУГ потенцировать эффекты химиопрепаратов, что позволяет использовать редуцированные их дозы (25–50 % от должных) и, таким образом, снижать токсичность и побочные эффекты химиотерапии (M. von Ardenne, 1967; G. J. Wiedemar et al., 1997; T. K. Lee et al., 1998; A. von Ardenne, 2001; H. J. Robins et al., 1997; M. L. Nauck et al., 1996; P. Pontiggia et al., 1997).

Суммируя существующие в научных публикациях сведения об интимных механизмах ОУГ, целесообразно выделить следующие. Как научно обоснованный метод лечения общая гипертермия оформилась к 1965 г., когда Манфред фон Арденн представил в Гейдельбергском онкологическом центре концепцию системной многоступенчатой терапии рака, включающую в себя общую гипертермию, гипергликемию и гипероксию. В то время считалось, что основной лечебный эффект гипертермии связан с особенностями метаболизма опухолевых клеток. Впоследствии было доказано высокое напряжение окислительных процессов при гипертермии. В 1987 г. Е. Кано показал, что энергия активации лизиса клеток опухоли при температуре ниже и выше 43 °С составляет соответственно 360 и 150 ккал/моль, т. е. именно температура 43 °С является «переломной биологической точкой». Другими словами, апоптоз раковых клеток легче запустить после 43 °С.

Позднее P. Pontiggia et al. [1996] сделали вывод об активном участии в этих процессах иммунной системы: активированные гипертермией макрофаги синтезируют фактор некроза опухоли ФНО- α и участвуют в лизисе патологических клеток. R. N. Shen (1987) и M. Taradi (1991) отметили активацию NK-клеток. Глубокое исследование иммунологических сдвигов после проведения общей гипертермии, показавшее возрастание уровней цитокинов (ФНО- α , IL-6, IL-8, IL-12), NK-клеток, CD56, было проведено D. Atanackovic et al. (2006).

К настоящему времени собрано большое количество сведений о потенциальных механизмах действия общей гипертермии. Это и прямой цитотоксиче-

ский эффект нагревания, и вызванные высокой температурой изменения микро-среды патологических тканей, и иммунологические сдвиги (B. Hildebrand et al., 2002). В последние годы появляются публикации, свидетельствующие о том, что в процессах регуляции иммунного ответа большую роль играют белки теплового шока (A. Ito et al., 2006). Возникшие в процессе эволюции для поддержания гомеостаза сложных белковых структур белки теплового шока (HSP) в многоклеточных теплокровных организмах выполняют важнейшие функции в регуляции иммунных реакций организма. Индукция генов теплового шока и синтез HSP обеспечивают адаптацию организма к нефизиологическим воздействиям. Однако тот же самый механизм может поддерживать в организме инфекционные процессы и злокачественное перерождение клеток. Существенное значение в выполняемых функциях имеет и локализация HSP. Внутри клеток они могут поддерживать синтез чужеродных белков, а при выходе за их пределы участвовать в презентации антигена. Поэтому при проведении ОУГ представляется необходимым достижение таких результатов, как:

- повреждение дефектных клеток;
- запуск синтеза HSP.

Согласно нашим данным ОУГ (42,4–44 °C) с применением редуцированных доз химиопрепаратов на пике согревания вызывает эффект «двойного удара».

С учетом рекомендаций отечественных и зарубежных авторов абсолютным показанием для применения ОУГ (42,4–44 °C) у больных с онкологическими заболеваниями мы считали факторы иноперабельности и инкурабельности в связи с исчерпанием возможностей химио- и радиотерапии. В соответствии с существующими представлениями абсолютными противопоказаниями к применению ОУГ (42,4–44 °C) мы считали следующие обстоятельства:

1. Наличие тяжелой кахексии и интоксикации.

2. Недостаточность функции сердечно-сосудистой, дыхательной, выделительной систем и печени.

3. Преклонный возраст (> 70 лет).

4. Опухолевое или метастатическое поражение головного мозга.

Степень толерантности больного к процедуре ОУГ оценивали по следующим критериям:

1. Индекс Карновского (качество жизни): от 0 до 4 баллов.

2. Степень компенсации, субкомпенсации и декомпенсации острых и подострых органических проявлений болезни: от 0 до 4 баллов.

3. Состояние опухоли и ее метастазов по классификации TNM и группировка по стадиям: от 0 до 4-й стадии.

4. Возрастная группа: от 0 до 4 баллов (до 40 лет — 0 баллов, 40–50 лет — 1 балл, 50–60 лет — 2 балла, 60–70 лет — 3 балла, > 70 лет — 4 балла).

5. Наличие и степень проявления сопутствующей патологии: от 0 до 4 баллов.

При обосновании целесообразности проведения ОУГ у больных с запущенными формами онкозаболеваний считали, что сумма баллов по выше перечисленным показателям не должна превышать 6. Риск проведения процедуры ОУГ при 7 баллах расценивался как высокий, а при 8 баллах — как крайне высокий. При более высокой сумме баллов больные признавались нетолерантными к процедуре ОУГ (42,4–44 °С). К подобному заключению мы вынуждены были прийти после того, как в двух клинических наблюдениях через 3 и 7 сут после успешно перенесенной ОУГ высокого уровня наступило резкое ухудшение физического состояния больных с последующим летальным исходом на фоне трудно контролируемой эндотоксемии. Причиной, подтвержденной патоморфологическим исследованием, была быстрая гибель большой массы опухолевого субстрата. В дальнейшем, в случаях настоятельного требования больных и родственников, мы рекомендовали осуществление предварительной паллиативной операции. Цель ее — максимально возможно редуцировать массу раковой опухоли. После этого через 7–10 дней осуществляли первый сеанс ОУГ.

Что же касается технологических особенностей реализации ОУГ (42,4–44 °С) у больных с иноперабельными и инкурабельными формами онкозаболеваний, то их можно свести к следующим положениям:

1. В связи с исходно тяжелым клиническим статусом больных предпроцедурная подготовка занимает от 2 до 3 сут. Цель ее — устранить опасные нарушения гомеостаза и увеличить адаптационный резерв организма.

2. В анестезиологическом плане оправдано применение редуцированных доз анестетиков и средств для поддержания параметров адекватной анестезиологической защиты. Цель методической рекомендации — избежать негативных, паранаркотических эффектов сильнодействующих препаратов, применяемых в методике ОУГ высокого уровня.

3. На пике достигнутой гипертермии использовали редуцированные дозы (до 25 % от должных) химиопрепаратов. Их конкретный выбор (цисплатин, циклофосамид, винкристин, адриомидин, альнорин и т. д.) определялся рекомендациями современной онкологической практики с учетом характера онкопроцесса.

4. При осуществлении процедуры ОУГ у больных с запущенными формами онкозаболеваний закономерно регистрируется гипокинетический тип гемодинамики (см. гл. 4), однако есть ряд особенностей. В частности, артериальная гипертензия и тахикардия менее выражены по сравнению с регистрируемой у больных с другой патологией. Более того, исходное, связанное с интоксикацией истощение катехоламиновых депо вынуждает применять симпатомиметики. Наиболее эффективным является внутривенное введение фенилэфрина, что позволяет контролировать уровень АД.

5. После пробуждения, на фоне восстановленной нормометрии, больные с онкопатологией отмечали существенное улучшение общего состояния. Однако к исходу первых суток после процедуры наступало закономерное ухудшение самочувствия у больных, что обусловлено нарастающей эндотоксемией вследствие распада раковых клеток.

В этой связи основной задачей реанимационной тактики является обеспечение эффективной детоксикации. Оправданы такие рутинные приемы, как стимулирование и форсирование диуреза, применение современных растворов антиоксидантов. Но нередко требуется проведение экстракорпоральной детоксикации.

Всего нами процедура ОУГ высокого уровня применена у 137 больных с различными формами и стадиями заболевания. Чаще всего это были поражения ЖКТ, матки, молочных желез, а также саркомы и миеломы различной локализации у больных в возрасте от 16 до 60 лет, преобладали пациенты молодого и среднего возраста.

Все больные относительно благополучно перенесли процедуру ОУГ. Отметим, что второй сеанс ОУГ всегда протекал более управляемо (гладко), и, как правило, удавалось относительно безопасно достигать пик гипертермии выше 43,5 °С.

Что же касается результатов оценки применения ОУГ (42,4–44 °С) у больных с инкурабельными формами раковых заболеваний, то их нельзя трактовать однозначно. Нами зарегистрированы факты полного излечения, примеры улучшения качества жизни и увеличения продолжительности жизни после хирургической операции и химиотерапии. При запущенных формах онкопатологии, когда у больных развивалась кахексия и интоксикация, положительный эффект ОУГ был непродолжителен, так как трудно было достичь уровень ОУГ выше 41,5 °С. В этой ситуации требовалось несколько процедур.

Примером, иллюстрирующим потенциальные возможности ОУГ в программе лечения онкозаболеваний, может служить следующее клиническое наблюдение.

Пример 3. Больная К., 27 лет, поступила 20.06.2002 в отделение анестезиологии — реанимации ГКСТБ № 1 г. Новосибирска с диагнозом: «Меланома, множественные метастазы в печень». Заболевание было выявлено случайно в связи с беременностью. После родов инструментально обнаружены множественные метастазы в печени. Были проведены 4 сеанса ОУГ (42,4–44 °С) с инъекцией альбумина на пике температуры.

Заметим, что в случаях меланомы другие химиопрепараты малоэффективны, даже в отсутствие метастазов. Для профилактики рецидивов онкозаболевания впоследствии были проведены еще 2 сеанса ОУГ высокого уровня. Сроки выживаемости составили более 10 лет, что в онкологической практике признается однозначно положительным результатом.

Что же касается результатов оценки удельной значимости ОУГ (42,4–44 °С), как компонента комплексного лечения онкозаболеваний, то на основании нашего опыта были зарегистрированы доказательные аргументы в пользу включения процедуры ОУГ в протоколы лечения онкозаболеваний.

Прежде всего, есть основание для подтверждения заключений зарубежных исследователей о способности ОУГ в пределах 41,7–42,0 °С закономерно воспроизводить следующие клинически значимые эффекты:

- термоиндукцию апоптоза опухолевых клеток и устранение иммуносупрессии (Ж. Матэ (2001) и другие европейские исследователи);
- устранение резистентности к химиопрепаратам и увеличение чувствительности онкоклеток к радиотерапии (Конопляников, 1981, 2001; М. Deraco et al., 2001);
- возможность использования агрессивных для здоровых клеток организма химиопрепаратов на пике ОУГ для увеличения эффективности терапии.

При оценке отдаленных результатов комплексного лечения больных с запущенными формами онкозаболеваний, которым в качестве компонента лечения применяли ОУГ высокого уровня и редуцированные дозы химиопрепаратов, нами отмечено следующее. Точные данные в отдаленные сроки (до 5 лет) удалось получить от 38 больных. Положительный результат зарегистрирован во всех случаях. В соответствии с классификацией экспертов ВОЗ результаты лечения распределились следующим образом:

- полная ремиссия — 10 %;
- частичная ремиссия — 70 %;
- стабилизация процесса — 20 %;
- прогресс заболевания — 0 %.

Смертельных исходов, связанных с проведением процедуры ОУГ, не было.

На основании вышеизложенного можно рекомендовать использование общей управляемой гипертермии как высокоэффективного и относительно безопасного метода в комплексном лечении онкологических заболеваний. Несмотря на относительно малый опыт применения ОУГ (42,5–44 °С) у больных с запущенными формами онкозаболеваний, можно сделать следующие выводы:

1. Наилучшие результаты отмечаются при комбинации ОУГ (42,5–44 °С) с хирургическими и химиотерапевтическими методами лечения.

2. Процедура ОУГ (42,5–44 °С) должна предшествовать выполнению онкохирургических операций и повторно осуществляться после снятия швов. Патогенетическое обоснование — стабилизировать и прекратить онкопроцесс (1), уничтожить диссеминированные раковые клетки, будущие источники метастазов (2).

3. Согласно концепций «микроскопической онкологии» и положений химиотерапевтической науки и практики, метод ОУГ (42,5–44 °С) может быть **дополнительным** лечебным компонентом в существующих программах и протоколах лечения больных раковыми заболеваниями. ОУГ может способствовать сниже-

нию частоты возникновения метастазов, уменьшить вероятность рецидивов онкопроцесса. В химиотерапевтической практике появится возможность снятия феномена толерантности к химиопрепаратам и, следовательно, шанс продления жизни больных с запущенными формами раковых заболеваний.

Таким образом, перспективы применения ОУГ (42,4–44 °С) в онкологической практике отвечают социально-медицинским запросам. Будущее покажет их реальность.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

К ГЛ. 6

1. *Волков В. Т.* Бронхиальная астма / В. Т. Волков, А. К. Стрелис. — Томск, 1996. — 540 с.
2. *Ефремов А. В.* Лечение тяжелых форм бронхиальной астмы с помощью общей управляемой гипертермии (43,5–44 °С) / А. В. Ефремов, А. В. Сувернев, И. П. Верещагин, В. В. Шевкун // Науч. тр. Европейского конгресса по астме. — 2001. — Т. 2, № 1. — С. 155.
3. *Ефремов А. В.* Перспективы в терапии тяжелой бронхиальной астмы / А. В. Ефремов, А. В. Сувернев, И. П. Верещагин, Е. Г. Кандюрина // Междунар. журн. по иммунореабилитации. — М., 2001. — Т. 3, № 3. — С. 182.
4. *Павлов В. В., Гольдина И. А., Прохоренко В. М., Плешаков В. П.* Способ прогнозирования оптимального температурного режима проведения гипертермии у гнойно-септических больных : патент РФ от 20.06.2004, 2231070.
5. *Сувернев А. В.* Клинические эффекты общей управляемой гипертермии (43,5–44 °С) / А. В. Сувернев, И. П. Верещагин, Д. Н. Киншт [и др.] // Клин. и экономическая эффективность современных мед. технологий, методов диагностики и лечения : тез. докладов науч.-практ. конф. — М., 2001. — С. 221–222.
6. *Шевченко В. П., Фомичев Н. Г., Верещагин И. П., Быкова Е. В., Кривошапкин А. Л.* Способ проведения общей управляемой гипертермии человеческого организма : патент на изобретение № 2186550, 10.08.2002.
7. *Alonso K.* Sistemic hyperthermia in the treatment of HIV-related Kaposi sarcoma / K. Alonso, P. Pontiggia, C. Nardi [et al.] // Biomed. et Pharmacother. — 1992. — Vol. 46, N 5. — P. 7–21.
8. *Ash S. R.* Extracorporeal whole body hyperthermia treatments for HIV infection and AIDS / S. R. Ash, C. R. Steinhart, M. F. Curfman [et al.] // ASAIO J. — 1997. — Sep-Oct. — 43(5). — P. 830–8.
9. *Conde-Aguedelo A.* Kangaroo mother care to reduce morbidity and mortality in low birth weight infants (Cochrane Review) / A. Conde-Aguedelo, J. Diaz-Rosello, J. Belzian // Cochrane Library, Issue 2, 2003. Oxford update software Ltd.

10. *Flenady V. J.* Radiant warmer versus incubator for regulating body temperature in newborn infants (Cochrane Review) / V. J. Flenady, P. G. Woodgate // Cochrane Library. — Issue 2. — Oxford update software Ltd. — 2003.
11. *Gray P. H.* Cot-nursing using a heated, water-filled mattress and incubator care: A randomized clinical study / P. H. Gray, S. Paterson, G. Finch, M. Hayes // *Acta Paediatrica*. — 2003.
12. *Gray P. H.* Cot-nursing versus incubator care for preterm infants (Cochrane Review) / P. H. Gray, V. J. Flenady // Cochrane Library. — Issue 2. — Oxford update software Ltd. — 2003.
13. *Miintosh N.* Experience with thermal monitoring, influence of neonatal care and how should it be monitored / N. Miintosh, A. Wilmhurt, J. Haily // Okken and J. Koch: Thermal regulation of Sick and Low birth Weight Neonates. — Springer-Verlag, 1995.
14. *Pennypacker C.* Localized or systemic in vivo heat inactivation of human immunodeficiency virus (HIV): a mathematical analysis / C. Pennypacker, A. S. Perelson, N. Nys [et al.] // *J. Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*. — 1995. — Apr 1. — 8(4). — P. 321–329.
15. *Pontiggia P.* Whole body hyperthermia associated with beta-carotene supplementation in patients with AIDS / P. Pontiggia, A. Bianchi Santamaria, K. Alonso, I. Santamaria // *Biomed. Pharmacother.* — 1995. — 49(5). — P. 263–265.
16. *Pontiggia P.* Therapeutic hyperthermia in cancer and AIDS: an updated survey / P. Pontiggia, G. B. Rotella, A. Sabato, F. C. Curto // *J. Environ Pathol. Toxicol. Oncol.* — 1996. — 15(2–4). — P. 289–297.
17. *Steinhart C. R.* Effect of whole-body hyperthermia on AIDS patients with Kaposi's sarcoma: a pilot study / C. R. Steinhart, S. R. Ash, C. Gingrich [et al.] // *J. Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*. — 1996, Mar 1. — 11(3). — P. 271–81.
18. *Von Ardenn M.* Zur Methodik der Hyperthermie bei der Krebs-Merschritt-Therapie / M. von Ardenn, R. Kirsch // *Dtsch. Ges. Wesen.* — 1965. — Vol. 20. — P. 1980–1988.
19. *Wehner H.* Whole-body hyperthermia with water-filtered infrared radiation: technical-physical aspects and clinical experiences / H. Wehner, A. von Ardenne, S. Kaltoven // *Int. J. Hyperthermia*. — 2001. — Vol. 17, N 1. — P. 19–30.
20. *Zablow A.* Extracorporeal whole body hyperthermia treatments of HIV patients, a feasibility study / A. Zablow, L. M. Shechterle, R. Dorian [et al.] // *Int. J. Hyperthermia*. — 1997, Nov-Dec. — 13(6). — P. 577–586.

ГЛАВА 7

ФЕНОМЕНОЛОГИЯ КСЕНОТЕМПЕРАТУРНЫХ СОСТОЯНИЙ ОРГАНИЗМА

В настоящей главе приводятся сведения о зарегистрированных нами и другими исследователями клинико-функциональных и биологических феноменах. Понимание данных явлений и закономерностей представляется важным в общей клинической практике при спасении пострадавших от агрессивного внешнего холодового воздействия либо высокотемпературной агрессии. Некоторые из отмеченных клинико-физиологических реакций при реализации общей управляемой умеренной (28–32 °С) гипотермии и гипертермии высокого уровня (42,5–44,0 °С) впервые были зарегистрированы нами.

Известно, что больные при лихорадке выше 41,5 °С быстротечно погибают от теплового шока, отека мозга и острой сердечной недостаточности. В условиях разработанной нами анестезиологической защиты смертельно опасные осложнения исключались, но происходили качественные изменения в процессах жизнедеятельности с проявлением ранее не известных патофизиологических реакций, которые мы объединили в группу «Ксенотемпературные феномены».

Ксенотемпературные феномены закономерно проявлялись также при длительных окклюзиях магистральных сосудов (аорты и полых вен) на фоне умеренной (28–30 °С) управляемой гипотермической защиты при операциях на «сухом» сердце. Ниже приводятся сведения о сущности зарегистрированных закономерных изменений со стороны сердечно-сосудистой системы, ЦНС и других систем на фоне искусственной умеренной гипотермии (28–32 °С) и управляемой гипертермии высокого уровня.

7.1. ФЕНОМЕНОЛОГИЯ УПРАВЛЯЕМОЙ УМЕРЕННОЙ ГИПОТЕРМИИ ПРИ ОПЕРАЦИЯХ НА «СУХОМ» СЕРДЦЕ. ФЕНОМЕН ЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ НЕСТАБИЛЬНОСТИ МИОКАРДА

В ходе многочисленных исследований, результаты которых наиболее полно отражены в монографии А. Бартона и О. Эдхольма (1957), было установлено, что при исчерпании компенсаторных возможностей системы терморегуляции при внешнем холодовом воздействии возникает фибрилляция желудочков сердца. Это смертельное осложнение, как правило, возникает при снижении температуры тела до 28–29 °С. Вероятность фибрилляции желудочков сердца резко возрастает при отсутствии фармакологической защиты, и человек, оказавшийся в ледяной воде, погибает через 30 мин вследствие неизбежной фибрилляции желудочков сердца. В случаях применения наркоза и фармакологических препаратов дальнейшее охлаждение организма приводит к развитию *A–V* блокады (слабость синусового узла) с развитием брадикардии в пределах 40–45 уд./мин. Происходит это закономерное явление при снижении температуры «ядра» тела до уровня 24–25 °С.

С учетом приведенных закономерностей танатогенеза при переохлаждении либо искусственном общем охлаждении больных пороками сердца были определены пути профилактики и анестезиологической защиты. В частности, нами были обоснованы и успешно внедрены фармакологические компоненты воздействия на явления электрической нестабильности миокарда, увеличение возбудимости миокарда и нарушение электрической проводимости. Таковыми были: «углубленная» эфирная анестезия, внутривенное введение этанола, оксибутирата натрия и др.

Однако следует понимать, что нарушения электрической стабильности сердца являются проявлением общей декомпенсации механизмов терморегуляции. И перечисленные меры лишь частично демпфировали нарастающие явления декомпенсации механизмов терморегуляции на фоне внешнего физического охлаждения. До настоящего времени невозможно эффективное выключение механизмов терморегуляции с помощью современных фармакологических средств. В этой связи рациональным подходом в обеспечении эффективной искусственной гипотермической защиты является реализация **быстрого** типа охлаждения. Эмпирически нами было установлено, что при реализации искусственной гипотермии путем физического охлаждения скорость снижения температуры «ядра» тела должна быть в пределах 1 °С/ 5–7 мин (Е. Н. Мешалкин, И. П. Верещагин, 1971, 1985; А. М. Караськов, 1996).

7.2. ФЕНОМЕН НЕСТАЦИОНАРНОГО КРОВОТОКА ПРИ ОПЕРАЦИЯХ НА «СУХОМ» СЕРДЦЕ В УСЛОВИЯХ УМЕРЕННОЙ ГИПОТЕРМИИ (28–30 °С)

Известно, что жизнедеятельность теплокровных организмов поддерживается благодаря непрерывному, однонаправленному движению крови в сосудистом русле. Перемещение массы крови (ОЦК) осуществляется по замкнутой системе, где условно выделяют большой и малый круги кровообращения, а также регионарные сосудистые системы (портальное кровообращение в абдоминальном сосудистом русле и другие). Согласно аксиомам гидродинамики для осуществления стационарного передвижения жидкостей по магистралям необходимо участие «мотора» и энергии для массопереноса. Примером является система водяного отопления помещений. В организме теплокровных в качестве насоса служат левый и правый желудочки сердца и сосуды системы макро- и микроциркуляции. Несмотря на функциональную дискретность сердечного выброса (систола — диастола), в организме соблюдается принцип неразрывности потока крови по сосудистому руслу. Регистрируемые в клинической практике нарушения естественного («стационарного») кровообращения проявляются в виде несоответствия сердечного выброса метаболическим запросам организма и его жизненно важных органов. Адаптационные возможности кислородного и энергетического обеспечения весьма ограничены, при опасных нарушениях кровообращения и сопряженных с ним процессов уже через 3–5 мин возникает критическое состояние организма (Е. Н. Мешалкин, Ю. А. Власов, Г. Н. Окунева и др., 1982, 1984). В этой связи искусственная гипотермия необходима как компонент антигипоксической защиты. Кроме этого защитного эффекта определенную, клинически значимую роль имеет феномен «нестационарного кровотока» (Е. Н. Мешалкин, И. П. Верещагин, Ю. А. Власов и др., 1984). Сущность его заключается в следующем.

Непосредственно перед выполнением внутрисердечного этапа операции осуществляют выключение сердца из кровообращения путем окклюзии (пережатия) магистральных сосудов сердца — нижней и верхней полых вен, а также аорты. Сердечный выброс прекращается, а следовательно, временно прерывается «стационарный» кровоток. Подобная вынужденная патофизиологическая ситуация имитирует управляемую асистолию.

Подобная патофизиологическая модель прекращения кровообращения была изучена и получила название «Основная патофизиологическая триада Вирхова». Ее компонентами являются:

- 1) генерализованный артериоларный спазм;

- 2) генерализованный венозный стаз;
- 3) внутрисосудистое свертывание крови.

Расшифровка сущности трех компонентов основной патофизиологической триады при асистолии, возникающих на уровне микроциркуляции, укладывается в следующие представления. Прежде всего, ослабление или прекращение сердечной деятельности воспринимается адаптационными механизмами организма как мощный стресс. Происходит выброс стрессорных гормонов (глюкокортикоидов, катехоламинов) и естественных адаптогенов. На уровне сосудов микроциркуляции происходит спазм артериол и венул, что влечет перемещение до 30 % ОЦК в венозное русло. Клинически это проявляется резкой бледностью кожных покровов, сменяющейся багрово-синей их окраской, венозное давление при этом может превысить уровень регистрируемого артериального давления в магистральных сосудах. С точки зрения патофизиологии подобное соотношение уровней АД/ЦВД на этом этапе объясняются тем, что в норме 70–75 % ОЦК находятся в венозном русле. Стресс-обусловленный катехоламиновый вазопресорный эффект влечет развитие генерализованного венозного стаза. Далее следует неизбежное внутрисосудистое свертывание крови (третий компонент триады Вирхова). Если это закономерное явление не предотвратить, развиваются «трупные пятна», а затем посмертный фибринолиз. Однако указанным событиям татаногенеза предшествует период нестационарного кровотока. В условиях нормотермии нестационарный кровоток сохраняется в пределах продолжительности клинической смерти (4–6 мин). Далее происходит капилляротромбоз и необратимое состояние биологической смерти. В условиях управляемой искусственной гипотермии на фоне окклюзии магистральных сосудов сердца нами были подтверждены и зарегистрированы ранее не известные особенности нестационарного кровотока.

После прекращения сердечного выброса (асистолия либо фибрилляция желудочков сердца) находящаяся в микроциркуляторном русле кровь сохраняет способность к нестационарному кровотоку под воздействием гуморальных стимулов. Известно, что артериолы и венулы сохраняют вазомоцию под воздействием стрессорных гормонов, медиаторов и вазоактивных метаболитов. Таковыми являются простагландины, кинины, CO_2 , оксид азота и другие агенты. В первую фазу нестационарного кровотока в артериях происходит вазоконстрикция и движение крови по капиллярам с перемещением ее в венозное колено капилляров. Затем, под воздействием вазоактивных агентов, происходит вазоконстрикция венул и ретроградно кровь возвращается в артериолы. Таким образом, сущность нестационарного кровотока заключается в маятникообразном кровотоке с вектором циркуляции: артериолы — капилляры — венулы, и наоборот.

Прямые доказательства существования нестационарного кровотока после прекращения сердечного выброса путем окклюзии магистральных сосудов серд-

ца были получены путем введения красителя (синий Эванса), который применялся для определения ОЦК. Оказалось, что если ввести краситель в систему ВПВ после начала окклюзии, то краска появлялась в лучевой артерии через 18–20 мин. Этот факт свидетельствует о том, что после прекращения сердечного выброса сохраняется ретроградное движение крови из системы ВПВ в артериальное русло. Венозный «подпор», таким образом, становится фактором инверсии кровотока в системе микроциркуляции, и это явление дает шанс для оживления организма.

На основании регистрации появления красителя в различных регионах системы кровообращения после прекращения сердечного выброса путем окклюзии магистральных сосудов было установлено следующее. В течение 10–15 мин вектор движения крови направлен из артериального русла в венозное, а затем, после 15–20 мин окклюзии, следует инверсия кровотока. Таким образом, было доказано, что при снижении температуры тела человека до 28–29 °С, введении больших доз гепарина и выключении сердца из кровообращения путем пережатия магистральных сосудов (аорты, ствола легочной артерии и полых вен) в течение первых 10–15 мин кровь из артериального русла большого круга через капилляры большого круга поступает в венозное русло. После 10–15 мин наступает инверсия кровотока, и кровь через капилляры движется из венозного русла большого круга в артериальное. Таким образом, возникает нестационарный кровоток.

Открытие феномена нестационарного кровотока и возможности его управляемого пролонгирования позволило патогенетически обосновать необходимость реализации искусственной гипокоагуляции путем внутривенного введения гепарина (1 мг/кг массы тела) через несколько секунд после регистрации клинической смерти. Внутривенное введение гепарина на этом этапе достоверно влияет на увеличение обратимости последствий клинической смерти. Отметим, что после включения в методику гипотермической защиты использования гепарина непосредственно перед выключением сердца из кровообращения сроки физиологической дозволенности окклюзии были клинически значимо увеличены (Е. Н. Мешалкин, И. П. Верещагин, В. С. Щукин, 1981).

Другой достаточно успешной попыткой снижения окклюзионной венозной гипертензии было технологическое решение, названное нами системой эвакуации и «разгрузки» давления в верхней полой вене (Е. Н. Мешалкин, Е. С. Редько, П. А. Беляев и др., 1969; Е. Н. Мешалкин, В. Д. Базалюк, Г. Д. Мезенцев и др., 1974; И. П. Верещагин и др., 1975). Сущность этого технологического решения состоит в том, что после пережатия нижней и верхней полых вен, аорты и ствола легочной артерии осуществляли стерильное («самотеком») извлечение крови в емкости для забора эвакуируемой крови с возможностью последующего ее возврата в циркуляцию после окончания внутрисосудистого этапа операции и герметизации миокардиального доступа. При этом были зарегистрированы клини-

чески благоприятные результаты для оперируемых больных и ранее неизвестные гемодинамические особенности.

В частности, было установлено, что если не снижать окклюзионную венозную гипертензию в системе верхней поллой вены, то это чревато увеличением частоты возникновения и выраженности неврологического дефицита (В. П. Шевченко, 1979; В. Г. Постнов, 1979). Была также обнаружена зависимость между снижением уровня давления в системе ВПВ и объемом эвакуированной крови. При извлечении во время окклюзии от $\frac{1}{4}$ до $\frac{1}{2}$ объема циркулирующей крови подъем давления в системе ВПВ к концу первой минуты не превышал 19 мм рт. ст., что было лишь на 35,7 % выше исходного уровня. Извлечение меньшего объема крови при такой же продолжительности окклюзии вызывало более значительный подъем венозного давления. В частности, средняя величина давления к шестой минуте составляла 24 мм рт. ст. Этот уровень ЦВД сохранялся до 8-й мин окклюзии. Прекращение окклюзии обусловило скачкообразное падение венозного давления на 8 мм рт. ст. и более.

Регистрируемая во время окклюзии венозная гипертензия не являлась только следствием перераспределения крови из артериальной системы в венозное русло. При сравнении кривых давления в системе ВПВ в наблюдениях, в которых во время окклюзии кровь извлекалась в количестве до половины ОЦК, с кривыми венозного давления в наблюдениях без применения «разгрузки» оказалось, что уровень венозной гипертензии во время окклюзии предопределяется взаимоотношением венозного тонуса и количеством перераспределившейся в ВПВ крови. В частности, извлечение крови даже в количестве $\frac{1}{2}$ ОЦК не приводило к резкому падению венозного давления. Даже в этих условиях регистрировалось плавное повышение давления в течение пяти минут окклюзии. Затем, по-видимому, венозный тонус начинал уменьшаться и ЦВД медленно снижалось. В наблюдениях без «разгрузки» давления в системе ВПВ гипертензия сохранялась не до конца окклюзии, а только до 7–8 мин, затем регистрировалось снижение венозного давления. Прекращение окклюзии сопровождалось уменьшением венозной гипертензии, однако давление ниже исходного уровня не падало.

Параллельно с регистрацией ЦВД у 24 больных осуществляли прямое измерение давления в лучевой артерии. У всех больных окклюзия НПВ вызывала снижение давления с уровня 95–80 до 40–30 мм рт. ст. с последующим падением его от 9–10 мм рт. ст. к шестой минуте окклюзии. В наблюдениях с длительными сроками окклюзии величина АД к 10–11-й мин достигала уровня 10 мм рт. ст., что, по-видимому, отражало выраженность базального тонуса лучевой артерии в этот период. Прекращение окклюзии сопровождалось повышением АД и соответственно снижением ЦВД. В послеокклюзионном периоде АД имело тенденцию к повышению, и величина его у обследованных больных к 15-й мин послеокклюзионного периода достигала 70–80 мм рт. ст.

Клинический анализ полученных результатов свидетельствует о том, что применение технологии эвакуации и возврата крови при операциях на «сухом» сердце является оправданным приемом, позволяющим также уменьшить операционную кровопотерю и снизить объем переливаемой донорской крови.

Суммируя результаты исследования, есть основания заключить следующее.

На фоне «вынужденной» модели асистолии, когда после искусственного охлаждения большого пороком сердца осуществляют выключение его сердца из кровообращения путем окклюзии магистральных сосудов сердца (нижней и верхней полых вен, аорты), закономерно возникает феномен нестационарного кровотока (Е. Н. Мешалкин, И. П. Верещагин, Ю. А. Власов и др., 1984). Сущность его состоит в том, что на фоне прекращения сердечного выброса сосуды системы микроциркуляции под воздействием гуморальных факторов (катехоламины, ангиотензины, оксид азота, ренин, простагландины и т. д.) сохраняют функцию вазомоции. Даже после прекращения сердечного выброса краситель (например, синий Эванса) из бассейна нижней полых вен, путем нестационарного кровотока, перемещается в бассейн верхней полых вен. Это явление возможно, если предварительно был введен гепарин. Без искусственной гипокоагуляции в условиях нормотермии продолжительность нестационарного кровотока составляет 4–6 мин, затем наступает капилляротромбоз — неизбежное звено биологической смерти.

По данным оксигенации артериальной и венозной крови в период окклюзионного нестационарного кровотока зарегистрированы ранее не известные две его фазы (Е. Н. Мешалкин, И. П. Верещагин, Ю. А. Власов и др., 1984). Первая — энергетический уровень в тканях поддерживается за счет кислорода и нутриентов благодаря сокращениям артериол. Эта фаза в условиях умеренной гипотермии длится 10–12 мин. Затем наступает вторая фаза, когда биоэнергетический уровень в тканях поддерживается благодаря ретроградному кровотоку, обусловленному вазоконстрикцией венул. Учитывая, что 70 % ОЦК находится в венозном русле, кислородная емкость венозной крови оказывается выше артериальной. Запасы кислорода способны во второй фазе нестационарного кровотока поддерживать жизнь на клеточном уровне до 30–35 мин. Нами установлено, что даже на 50-й мин нестационарного кровотока величина HbO_2 сохраняется на уровне 30–40 %, а $p_a\text{O}_2$ — 20 мм рт. ст.

Таким образом, по данным оксигенации и $p_a\text{O}_2$ первая фаза нестационарного кровотока продолжается 10–12 мин и на фоне искусственно индуцируемой гипокоагуляции обеспечивается естественное движение крови по капиллярам. Вторая фаза более продолжительна (35–40 мин в условиях умеренной гипотермии и искусственной гипокоагуляции) и обеспечивается ретроградным движением крови из венул в капиллярную систему. Большая длительность этой фазы объясняется значительной емкостью венозной системы, в которой даже после 50 мин ок-

клюзии магистральных сосудов сердца сохраняются значительные запасы кислорода.

Установленные особенности нестационарного кровотока — естественного, «типового» патофизиологического этапа клинической смерти — позволили нам обосновать принципиально важную для реаниматологии установку: при внезапной остановке сердца необходимо срочно внутривенно ввести гепарин, что позволит увеличить продолжительность нестационарного кровотока, сроки до наступления капилляротромбоза и вероятность обратимости последствий клинической смерти.

7.3. РАНЕЕ НЕ ИЗВЕСТНЫЕ ФУНКЦИОНАЛЬНО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ ФЕНОМЕНЫ ПРИ РЕАЛИЗАЦИИ ОУГ ВЫСОКОГО УРОВНЯ (42,5–44,0 °С)

В процессе применения ОУГ высокого уровня у больных с иноперабельными и инкурабельными заболеваниями и состояниями нами были зарегистрированы заслуживающие внимания феномены, а именно:

1. Феномен гиперкинетической и гипокинетической фазы гемодинамики.
2. Феномен диастолической дистонии.
3. Феномен «ЭЭГ-молчания».
4. Феномен снижения вирулентности микроорганизмов.
5. Феномен изменения эффекта фармакологических препаратов.
6. Феномен «двойного удара».

ФЕНОМЕН ГИПЕРКИНЕТИЧЕСКОЙ И ГИПОКИНЕТИЧЕСКОЙ ФАЗ ГЕМОДИНАМИКИ

После погружения больного в ванну с водой, разогретой до 45–46 °С, закономерно происходит увеличение сердечного выброса с прогрессирующим подъемом АД сист. и нарастанием ЧСС. Учитывая, что это явление происходит в условиях общей анестезии с введением повышенных доз анестетиков, стресс-протекторов и транквилизаторов, есть основание заключить следующее. Гипердинамическая реакция сердечно-сосудистой системы при общем физическом разогреве организма является следствием достаточно мощного стрессирующего эффекта теплоносителя и прогрессирующего индуцированного гиперметаболизма. В частности, при повышении температуры «ядра» тела до 40 °С уровень АД сист. достигает пределов 150–160 мм рт. ст., а тахикардия достигает пределов 140 уд./мин. Стресс-нормой тахикардии при разогреве «ядра» тела до 42 °С есть осно-

вание считать ЧСС в пределах 160 уд./мин. Характерные изменения показателей гемодинамики отражены в табл. 16. Необходимость применения фармакологических препаратов с целью управления гипердинамической реакцией сердечно-сосудистой системы возникает при величине ЧСС более 160 уд./мин. Для этого достаточно «углубить» общую анестезию с помощью фентанила и даларгина.

Таблица 16

Характерные изменения параметров гемодинамики при ОУГ > 42,5 °С

Параметр	Температура «ядра» тела, °С						
	36	38	39	40	41	42	43
ЧСС, уд./мин	70	80	100	120	140	160	110
АД сист., мм рт. ст.	120	140	160	150	140	120	100
АД диаст., мм рт. ст.	80	80	60	40	20	0	0
АД ср.	93	103	108	103	100	91	52

При дальнейшем повышении температуры до 42,0–42,5 °С происходит закономерное снижение сердечного выброса и ЧСС. Есть основание полагать, что прогрессирование гипокINETической реакции сердечно-сосудистой системы прежде всего обусловлено истощением катехоламинового депо надпочечников и снижением общего периферического сопротивления. Фармакологическая коррекция опасных проявлений гиподинамии на фоне ОУГ высокого уровня является сложной проблемой. В нашей практике для коррекции опасных проявлений гипокINETической фазы гемодинамики использовались болюсное введение целестона и допамин путем временной инфузии.

ФЕНОМЕН ДИАСТОЛИЧЕСКОЙ ДИСТОНИИ

Осуществление ОУГ высокого уровня сопряжено с развитием диастолической дистонии, вплоть до нулевого значения АД диаст. В процессе повышения температуры «ядра» тела регистрируется постепенное снижение АД диаст. Как видно из данных табл. 16, при повышении температуры тела до 41 °С диастолическое давление снижается до уровня 20 мм рт. ст., а при разогреве свыше 42 °С, как правило, регистрируется нулевое значение.

Причины развития диастолической дистонии при осуществлении ОУГ нельзя толковать однозначно. К факторам, способствующим развитию диастолической дистонии, относят: температурную вазодилатацию с утратой базального тонуса; опустошение катехоламиновых и глюкокортикоидных депо; блокаду α_1 -адренорецепторов; увеличение продукции оксида азота и других вазодилататоров (простациклина, гистамина, кининов). Важную роль играет активность сосудодвигательного центра и ретикулярной формации ствола мозга. Дальнейшие

исследования, возможно, позволят установить удельную значимость указанных факторов в развитии диастолической дистонии при реализации ОУГ высокого уровня. В клиническом плане важно учитывать, что диастолическая дистония на этапах ОУГ высокого уровня является не просто показателем тепловой периферической вазодилатации. Этот типовой патофизиологический феномен — предвестник опасных гемодинамических расстройств. С физиологических позиций объяснение сущности механизмов развития сердечной недостаточности заключается в следующем. Известно, что критическим уровнем АД ср. являются его значения в пределах 40 мм рт. ст. В условиях нормотермии при ЧСС, равном 60 уд./мин, соотношение продолжительности систола/диастола составляет 1 : 2. Тогда по формуле Хиккема

$$\text{АД ср.} = \text{АД диаст.} + \frac{1}{3} \text{АД пульс.}$$

Однако в клинических ситуациях, когда снижается сердечный выброс («мягкая» гомеостатическая константа), запускается естественный компенсаторный механизм — тахикардия. Однако компенсаторные пределы тахикардии ограничены, особенно у лиц пожилого возраста. В молодом возрасте срыв компенсации малого сердечного выброса наступает при 200–210 уд./мин. Отметим, что при ЧСС, равном 160 уд./мин, происходит инверсия соотношения времени систола/диастола до значений 2 : 1. В этой связи при тахикардии в пределах 160 уд./мин величину АД ср. вычисляют по формуле

$$\text{АД ср.} = \text{АД диаст.} + \text{АД пульс.} \times (\text{ЧСС}/210).$$

Следует учитывать, что если АД диаст. = 0, тогда АД пульс. = АД сист. В подобных обстоятельствах отсутствие градиента диастолического давления свидетельствует о том, что микроциркуляция обеспечивается в основном за счет кинетической энергии систолы сердца. На фоне высокого уровня общей гипертермии энергетические ресурсы миокарда могут быть быстро исчерпаны, что повлечет дальнейшее снижение сердечного выброса. В нашей практике жестким требованием являлось немедленное прекращение активного физического нагревания. Пациенты извлекались из ванны, мониторинг безопасности ужесточался, и осуществлялась метаболическая терапия в рамках традиционных алгоритмов систолической поддержки.

Таким образом, одним из факторов, лимитирующих продолжительность процедуры и конечную температуру согревания, является именно диастолическое давление. Наиболее эффективный способ поддержания АД диаст., на наш взгляд, — введение кетамина. Этот препарат даже в субнаркологических дозах (1 мг/кг внутривенно) является стимулятором ретикулярной формации ствола головного мозга, с чем и связывается позитивный эффект этого препарата на системную гемодинамику при массивных травматических операциях. Введение кетамина в ука-

занной дозе на этапе индукции, а также при температуре 41 °С позволяет сохранять диастолическое давление даже при достижении температуры «ядра» 43,5 °С и выше.

ФЕНОМЕН «ЭЭГ-МОЛЧАНИЯ»

В процессе поисков маркеров безопасности пациента на этапах реализации ОУГ высокого уровня нами была проанализирована информативная ценность электроэнцефалографического контроля биоэлектрической активности головного мозга. При анализе динамики биоэлектрической активности головного мозга учитывались: исходный уровень (нормотермия), согревание до относительно высоких уровней гипертермии и момент регистрации «ЭЭГ-молчания» (рис. 13–15).

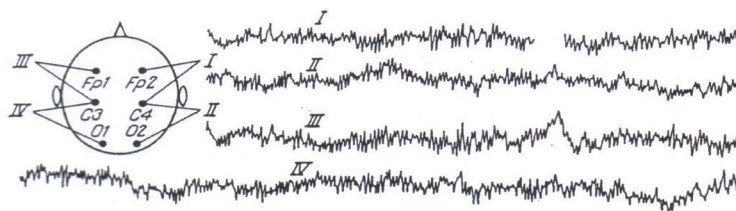


Рис. 13. Исходный, нормотермический фон ЭЭГ после индукции общей анестезии

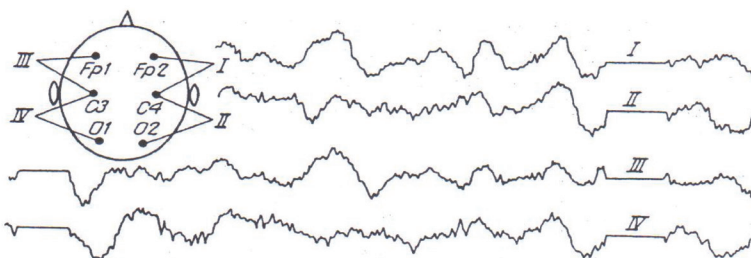


Рис. 14. ЭЭГ при повышении температуры до 41 °С

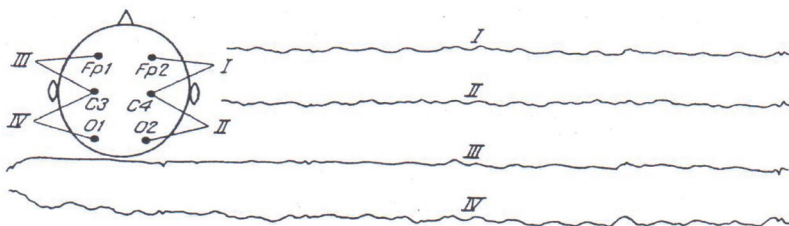


Рис. 15. Снижение биоэлектрической активности головного мозга после повышения температуры свыше 42,5 °С

Анализ биоэлектрической активности головного мозга у больных на этапах до, в процессе и после реализации ОУГ показали, что в температурном интервале 42,5–44,0 °С происходит снижение амплитуды биопотенциалов головного мозга более чем на 80 %. Этот ЭЭГ-феномен объективно отражает возникновение обратимого «биологического нуля» в структурах головного мозга.

СНИЖЕНИЕ ВИРУЛЕНТНОСТИ МИКРООРГАНИЗМОВ

Известно, что в настоящее время купирование толерантности микроорганизмов к антибиотикам является одной из основных медико-биологических проблем. В частности, в хирургической практике уровень послеоперационной летальности прежде всего предопределяется малой эффективностью лечения инфекционных осложнений и гнойно-септических состояний. Одним из перспективных путей решения указанной проблемы является использование ОУГ высокого уровня [В. В. Павлов и др., 2002] (В. В. Павлов, В. П. Плешаков, 2008).

Естественно, что применять ОУГ высокого уровня оправдано и обосновано только в сложных клинических ситуациях. Так, вышеуказанные авторы [Павлов и др., 2002] у больных, которым осуществлялось эндопротезирование тазобедренного сустава, вынуждены были прибегнуть к сеансу ОУГ в связи с гнойным процессом в вертлужной впадине и осложнениями инфекционного характера после протезирования тазобедренного сустава. Ранее в эксперименте было установлено, что *in vitro* высоковирулентные и устойчивые штаммы микроорганизмов в диапазоне температур 42,0–42,5 °С утрачивают свои патогенные свойства и по биологическим характеристикам становятся схожими с сапрофитами. Даже золотистый стафилококк становится уязвимым к антибиотикам I и II поколения. Авторам, благодаря включению ОУГ в программу лечения больных с инфекционными осложнениями, у 15 оперированных пациентов удалось сохранить эндопротез.

ФЕНОМЕН ИЗМЕНЕНИЯ ЭФФЕКТА ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

Следует отметить, что при реализации ОУГ высокого уровня закономерно изменяется фармакодинамика и фармакокинетика некоторых препаратов. При этом конечный результат гипертермической трансформации эффектов препаратов может быть как полезным, так и нежелательным и даже опасным. В частности, продолжительность действия миорелаксантов на фоне ОУГ значительно сокращается. В экспериментах на собаках было установлено, что перфторан при высоких температурах теряет свойство транспортера кислорода, при этом рез-

ко возрастает его токсичность (И. В. Литвинов, 1998). Поэтому актуальны исследования, направленные на выяснение характера изменений свойств медикаментов при ксенотемпературах. Прежде всего, в связи с применением ОУГ у пациентов с онкопатологией в эксперименте исследуется изменение эффективности противоопухолевых препаратов. Установлено, что на фоне искусственной гипертермии высокого уровня, как правило, возрастает активность некоторых цитостатиков. Вместе с тем при повышении температуры может возрастать не только цитостатический эффект химиопрепаратов, но и их токсичность. В частности, L. P. Brauer et al. [1998] установили значительное увеличение нефротоксичности цитостатиков ифосфамида и карбоплатина при применении этих препаратов в сочетании с ОУГ. А. М. Pereira Arias et al. [1999] описали случай развития полиорганной недостаточности у пациентки после ОУГ в сочетании с полихимиотерапией. Поэтому при проведении ОУГ оправдано использовать редуцированные дозировки противоопухолевых препаратов. Более подробно сведения об изменении свойств цитостатиков изложены у M. Urano et al. [1999].

С учетом установленных особенностей мы в своей практике при проведении сеанса ОУГ у больных с онкозаболеваниями на пике температуры вводили $\frac{1}{4} - \frac{1}{2}$ дозы цитостатика, полагая, что на фоне «двойного удара» цитотоксический эффект будет более выражен.

Зарегистрированные ранее не известные феномены при реализации ОУГ в клинической практике могут стать основой для патогенетически обоснованного совершенствования управляемых гипертермических технологий.

7.4. ВЛИЯНИЕ КСЕНОТЕМПЕРАТУР НА СИСТЕМНОЕ АРТЕРИАЛЬНОЕ ДАВЛЕНИЕ. ЗАКОН КСЕНОТЕМПЕРАТУР

Клиническое изучение двух полярных состояний: гипотермии и гипертермии — позволяет установить следующую закономерность. При углублении гипотермии характерен выраженный рост диастолического артериального давления с последующим снижением «пульсовой» разницы. В этой ситуации опасность представляют прогрессирующая брадикардия и прогрессивное снижение пульсового АД.

При гипертермии наиболее опасным является выраженное снижение диастолического артериального давления на фоне тахикардии. Критической точкой при отсутствии фармакологической защиты является температура «ядра» 42–42,5 °С, при которой диастолическое давление стремится к нулю. С этого момента циркуляция осуществляется только за счет систолического АД, а компенсация обеспечивается за счет тахикардии. Однако при этом снижается УО за счет разви-

тия синдрома «неэффективного сердца», поэтому именно этот механизм ограничивает продолжительность и интенсивность гипертермии с температурой «ядра» более 43 °С.

Таким образом, можно сформулировать закон ксенотемператур: для гипотермии характерна брадикардия на фоне снижения пульсового давления за счет роста диастолического давления, для гипертермии — тахикардия на фоне роста «пульсовой» разницы за счет снижения диастолического давления. Оба механизма — изменение частоты пульса и изменения именно диастолического давления приводят в последующем к развитию синдрома «неэффективного сердца» независимо от причины — гипо- или гипертермии.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

К ГЛ. 7

1. Баллюзек Ф. В. Управляемая гипертермия / Ф. В. Баллюзек, М. Ф. Баллюзек, В. И. Виленский [и др.]. — СПб. : Невский диалект, 2001. — 128 с.
2. Караськов А. М. Методы обеспечения операций на открытом сердце (обзор литературы) : препринт № 01-96 / А. М. Караськов. — Новосибирск, 1996. — 27 с.
3. Павлов В. В. Общая управляемая гипертермия в лечении послеоперационных гнойно-септических осложнений при эндопротезировании тазобедренного сустава / В. В. Павлов, В. М. Прохоренко, В. П. Шевченко [и др.] // Мат. VII съезда травматологов-ортопедов России. — 2002. — Т. 1. — С. 346–347.
4. Шевченко В. П. ЭЭГ мониторинг при ОУГ до 44 °С / В. П. Шевченко, И. П. Верещагин, Е. В. Быкова [и др.] // Анестезиология и реаниматология. — 2003. — С. 38–41.
5. Alonso K. Systemic hyperthermia in the treatment of HIV-related Kaposi's sarcoma. A phase I study / K. Alonso, P. Pontiggia, C. Nardi [et al.] // Biomed Pharmacother. — 1992. — 46(1). — P. 21–24.
6. Brauer L. P. Whole-body hyperthermia combined with ifosfamide and carboplatin causes hypotension and nephrotoxicity / L. P. Brauer, B. Prieshof, G. J. Wiedemann [et al.] // J. Cancer Res. Clin. Oncol. — 1998. — Vol. 124, N 10. — P. 549–554.
7. Bruemmer-Smith S. Protective functions of intracellular heat-shock protein (HSP) 70-expression in patients with severe sepsis / S. Bruemmer-Smith, F. Stuber, S. Schroeder // Intensive Care Med. — 2001. — Vol. 27, N 12. — P. 1835–1841.
8. Goto A. Hyperthermia-induced apoptosis occurs both in a p53 gene-dependent and -independent manner in three human gastric carcinoma cell lines / A. Goto, K. Shomori, T. Ohkumo [et al.] // Oncol. Rep. — 1999. — Vol. 6, N 2. — P. 335–339.

9. *Logan W. D., jr.* Total body hyperthermia in the treatment of Kaposi's sarcoma in an HIV positive patient / W. D. Logan jr., K. Alonso // *Med. Oncol. Tumor. Pharmacother.* — 1991. — 8(1). — P. 45–47.

10. *Pereira Arias A. M.* Multiple organ dysfunction syndrome induced by whole-body hyperthermia and polychemotherapy in a patient with disseminated leiomyosarcoma of the uterus / A. M. Pereira Arias, J. P. Wester, M. Blankendaal [et al.] // *Intensive Care Med.* — 1999. — Vol. 25, N 9. — P. 1013–1016.

11. *Schueller G.* Heat treatment of hepatocellular carcinoma cells: increased levels of heat shock proteins 70 and 90 correlate with cellular necrosis / G. Schueller, P. Paolini, J. Friedl [et al.] // *Anticancer Res.* — 2001. — Vol. 21, N 1A. — P. 295–300.

12. *Urano M.* For the clinical application of thermochemotherapy given at mild temperatures / M. Urano, M. Kuroda, Y. Nishimura // *Int. J. Hyperthermia.* — 1999. — Vol. 15, N 2. — P. 79–107.

13. *Watanabe N.* Endogenous tumour necrosis factor regulates heat-inducible heat shock protein 72 synthesis / N. Watanabe, N. Tsuji, S. Akiyama [et al.] // *Int. J. Hyperthermia.* — 1998. — Vol. 14, N 3. — P. 309–317.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Известно, что с доисторических времен тепло и холод использовались в качестве saniрующих факторов при лечении тяжелых инфекционных и неинфекционных заболеваний, а также патологических состояний организма. Египетские жрецы использовали лечебные факторы белого солнца пустыни, славяне и другие народы возможности сухих, полусухих и влажных бань. Горячие родники с минерализованными водами до настоящего времени являются пропагандируемыми способами реабилитации костно-суставных заболеваний и последствий травм костно-суставного аппарата. Несмотря на внедрение в медицинскую практику антибиотиков, гормонов, биостимуляторов, адаптогенов, бадов и т. д., до настоящего времени используются такие физиотерапевтические процедуры, как местные инфракрасные термические воздействия — горячий песок, УВЧ, СВЧ, диатермия, УФО, парафино- и озокеритовые аппликации, термальные грязевые ванны, естественные термальные источники, солнечные и искусственные инсолярии. Указанные способы с использованием температурного компонента санации пациентов особенно популярны в спортивной медицине, травматологии и ортопедии.

Следует отметить, что до настоящего времени в медицинской практике, вне зависимости от конкретной области работы врачей, обязательным компонентом информации о состоянии больного являются сведения о температуре его тела. Указанная аксиома отражает закономерное, проверенное многовековой практикой утверждение. Сущность его заключается в признании, что температура тела пациента и здорового человека является маркером качества жизни.

Запросы медицинской практики XX в. сводились прежде всего к внедрению управляемых методов искусственной гипотермии в кардиохирургию. К 50-м годам XX столетия для обеспечения операций на «сухом» сердце использовались две медицинские технологии: искусственное кровообращение, для чего применялись несовершенные аппараты для перфузии (АИК), и «искусственная умеренная гипотермия» с охлаждением «ядра» тела до 28–31 °С. Указанные меди-

цинские технологии были крайне несовершенны. Для заполнения контура АИК многократно используемого оксигенатора требовалось до 2–3 л донорской крови. После операции на «сухом» сердце возникали такие осложнения, как гемолиз эритроцитов, гепаторенальный синдром, ОДН и т. д. Основным недостатком методов реализации искусственной умеренной гипотермии был ограниченный срок «сухого» сердца (5–7 мин) и опасные осложнения — фибрилляция желудочков сердца, гипоксическое поражение ЦНС.

Тем не менее академику Е. Н. Мешалкину и его сотрудникам удалось научно обосновать и практически продемонстрировать потенциальные возможности неглубокой гипотермической защиты в хирургии «сухого» сердца (Е. Н. Мешалкин, И. П. Верещагин, 1985; Е. Н. Мешалкин, И. П. Верещагин, Ю. А. Власов и др., 1985; А. М. Караськов, 1996). Оказалось, что достаточно безопасно можно выключать сердце из кровообращения до 30 мин при охлаждении «ядра» тела оперируемых только до 28–29 °С. Практической реализации модифицированного варианта гипотермической защиты способствовало открытие ранее не известных феноменов.

Прежде всего, удалось прийти к заключению, что выключить механизмы терморегуляции у человека с помощью известных фармакологических препаратов и наркоза практически невозможно. Мультимодальная, многократно дублированная система терморегуляции у гомойотермных организмов не позволяет управляемо воздействовать на температурный гомеостаз. Центральные структуры головного мозга, в том числе нейроны гипоталамуса и гипофиза, включают механизмы сократительного и несократительного термогенеза. Даже если их блокировать с помощью мышечных миорелаксантов, транквилизаторов и блокаторов «дебрей» метаболизма (по Сцент — Дьерди), выключить все механизмы терморегуляции практически невозможно. В частности, на клеточном уровне включается механизм разобщения окисления и фосфорилирования и запускается механизм анаэробного получения энергии (эффект Пастера). Эти и другие механизмы термогенеза при нарушении температурного гомеостаза у гомойотермных организмов послужили основанием для остроумного заключения исследователей: «Теплокровные за состояние гомойотермии борются до конца» (В. В. Хаскин, 1975; К. П. Иванов, 1972 и др.). Следует отметить, что ученым, разрабатывающим эту проблему, было не ясно, почему гомойотермные организмы в терморегуляторных нейронах ЦНС избрали контрольную точку терморегуляционного отсчета, равную 37,0 °С. В дальнейшем биоэнергетикам удалось установить, что при этом температурном режиме (37 °С) биоэнергетические затраты для адекватного обеспечения жизнедеятельности организма биоэнергетически наиболее оптимальны.

Так это или иначе, но для практикующих врачей это заключение является полезным, но не основополагающим. Коль скоро механизмы терморегуляции мож-

но только временно блокировать (не выключить!), при этом избежать полипрагмазии, нами был обоснован технологический прием, согласно которому анестезиологи должны обеспечивать высокий темп физического снижения температуры «ядра» тела оперируемых больных. В частности, требовалась не пассивная фиксация момента снижения температуры тела больного до 28–29 °С, а активное, целеустремленное снижение температуры в темпе 1 °С/ 5 мин. Эта акция позволяла ослабить истощающую биоэнергетические ресурсы организма холодovou агрессию путем физического охлаждения локальных кожных покровов организма в области проекции магистральных сосудов организма.

Другим принципиально важным для практики было открытие феномена нестационарного кровотока при осуществляемой окклюзии магистральных сосудов сердца, вынужденно имитирующих асистолию. Оказалось, что введение гепарина непосредственно перед окклюзией полых вен и аорты предотвращает развитие ДВС и резко увеличивает обратимость последствий достаточно длительного выключения сердца из кровообращения. Впервые в мировой практике академик Е. Н. Мешалкин и его сотрудники стали выполнять протезирование пораженных клапанов сердца и коррекцию сложных врожденных аномалий сердца с использованием умеренной управляемой гипотермии.

Накопленные на рубеже 70–80-х годов XX столетия научно-практические данные в кардиохирургии позволили сформулировать ранее не известную концепцию гипотермической защиты (Е. Н. Мешалкин, И. П. Верещагин, 1985; Е. Н. Мешалкин, И. П. Верещагин, Ю. А. Власов и др., 1985). Сущность ее заключается в том, что тривиально выполняемое общее физическое охлаждение до уровня «умеренной гипотермии (28–31 °С)» может быть жизненно опасной агрессией, но при коррекции опасных «типовых» реакций организма на утрату гомеотермии может превратиться в «гипотермическую защиту». В дальнейшем в хирургии стало внедряться понятие «анестезиологическая защита», вместо таких эквивалентов, как «интубационный наркоз с ИВЛ», «ТВА», «ЭА» и др. Другими словами, реализации аналгезии, анестезии, поддержания стабильности гемодинамики и газообмена недостаточно для обеспечения безопасности сложных и высокотравматичных хирургических операций. Отметим, что только на основе концепции анестезиологической защиты возможен прогресс в разработке гибридных хирургических технологий.

К сожалению, а может быть это и естественно, технический и технологический прогресс привели к поражению идеологии «бесперфузионной гипотермической защиты» в обеспечении безопасности кардиохирургических операций на «сухом» сердце. Однако этот этап эволюции кардиохирургической практики был в научном и практическом плане полезен. Применение неглубокой гипотермической защиты позволяет кардиохирургам оказывать необходимую медицинскую помощь и развивать технологические кардиохирургические элементы коррекции

врожденных и приобретенных сердечных аномалий. В настоящее время в отечественной и зарубежной хирургической практике применяют холодовые перфузии и варианты фармако-гипотермической кардиopleгии. Сегодня концепция гипотермической защиты базируется на отказе от бесперфузионного обеспечения гипотермического фактора.

Таким образом, и в настоящее время нет убежденных противников применения гипотермического компонента при кардиохирургических операциях. Гипотермические перфузии и фармако-гипертермические варианты кардиopleгии являются стандартными элементами обеспечения многих сложных кардиохирургических операций, однако остаются дискуссионными либо жестко отвергаемыми методы анестезиологического обеспечения «бесперфузионной искусственной гипотермии», широко применяемой в кардиохирургической практике XX в. Поскольку наука и практика развиваются по спирали, но на новом уровне, современникам дана возможность подтвердить справедливость этой философской аксиомы.

Анализ научно-практической информации по проблеме контроля температурного гомеостаза в медицинской практике позволил сделать следующее заключение.

В настоящее время не вызывает сомнения, что отсутствие контроля температуры тела у оперируемых и оперированных больных является серьезным упущением, а отсутствие управляемого поддержания температурного комфорта в операционных, послеоперационных, неонатологических и реанимационных палатах — грубейшим нарушением современных практических рекомендаций. Доказано, что увеличение частоты послеоперационных осложнений в настоящее время связывают с ятрогенными упущениями по контролю интраоперационного режима и обеспечению температурного комфорта на основе температурного мониторинга. Это утверждение трудно оспоримо, так как оно основано на результатах объективного анализа. Действительно, сохранение температурного комфорта в операционных, в акушерско-педиатрической практике, на этапах транспортировки проблемных новорожденных позволяет клинически значимо повысить качество медицинской деятельности. Для успешной реализации этой парадигмы необходимы рациональные технические и технологические решения. В настоящее время имеется достаточно большой выбор моделей и устройств, позволяющих управляемо обеспечивать температурный комфорт у новорожденных детей, нуждающихся в транспортировке любыми транспортными средствами, или при выполнении сложных хирургических операций любой продолжительности.

Что же касается внедрения в клиническую практику технологии общей управляемой гипертермии высокого уровня (42,5–44,0 °C), то эта проблема еще далека от удовлетворительного решения, особенно в России. Не вызывает сомнения, что существуют реальные запросы социально-медицинского характера. Они

связаны с фактором иноперабельности (в онкологии) и инкурабельности (в терапии) запущенных заболеваний и патологических состояний. Другими словами, совершенно очевидно, что даже из гуманных побуждений нельзя препятствовать и отказывать обреченным в предоставлении шанса на спасение и возможности улучшения качества жизни у тяжелобольных.

Наш опыт клинического применения общей управляемой гипертермии высокого уровня у больных с онкозаболеваниями, инкурабельными, гормонозависимыми формами бронхиальной астмы, у наркоманов и ВИЧ-инфицированных наркоманов, при купировании гнойно-септических состояний в хирургическо-ортопедической практике позволяет говорить о перспективности выдвигаемого нами нового фармако-гипертермического аспекта в медицинской практике.

Этому заключению предшествовали исследования гемодинамических, функциональных, метаболических и клинически значимых эффектов. В результате было установлено, что при общем физическом нагревании теплокровного организма до температуры «ядра» тела выше 42 °С проявляются патофизиологические феномены, ранее не известные в медицинской практике. Отметим, что еще недавно маркировка на ртутных «градусниках» заканчивалась цифрой 41,0 °С. Это обстоятельство отражало прагматизм медицинских профессий, так как повышение температуры тела у пациентов за пределы 41 °С неизбежно сопровождалось церебральной комой, судорогами и сердечно-сосудистой катастрофой. Гибель больных и пострадавших объяснялась развитием теплового шока.

В результате с участием авторов настоящей монографии были установлены ранее не известные медико-биологические феномены, в частности феномен диастолической дистонии, феномен гиперкинетической и гипокинетической фаз кровообращения, феномен «ЭКГ-молчания» и др. В ходе проведенных исследований удалось успешно решить проблему медикаментозного купирования типовых патофизиологических реакций, возникающих при высокотемпературной агрессии, кардинально решить проблему несоответствия доставки и общего потребления кислорода, клинически значимо уменьшить степень вероятности развития ДВС-синдрома и т. д., в частности, были предложены следующие практические важные решения:

1. Для того, чтобы исключить вероятность развития теплового шока, полиорганных дисфункций и других опасных осложнений искусственно осуществляемой общей управляемой гипертермии (более 42,5 °С) в клинической практике, необходимо медикаментозно подавить эффекты гипертрипсинемии согласно разработанной технологии.

2. Возникающее на этапах ОУГ несоответствие кислородного обеспечения потребностям организма можно корригировать путем использования режима ВЧ ИВЛ, позволяющего исключить пагубные последствия гипертермической гипо-

ксемии, одного из основных патогенетических факторов гипертермического состояния организма.

3. Разработанные и внедренные в клиническую практику способы мониторинга безопасности пациента позволяют осуществить главное условие для метода ОУГ — безопасность и эффективность гипертермической интенсивной медицинской технологии.

Таким образом, патогенетически обоснованная, разработанная и внедренная в клиническую практику концепция гипертермической фармакотерапии может считаться новым, перспективным научно-практическим направлением в медицине, позволяющим разрабатывать и использовать новые методы лечения больных с инкурабельными и иноперабельными состояниями. В этой связи есть основание полагать, что дальнейший прогресс в освоении ОУГ высокого уровня неизбежен.

Научное издание

**Ксенотемпературы
в медицинской практике:
от гипотермии к гипертермии**

Редактор: *Е. В. Егоров*
Компьютерная верстка *И. А. Тимошенко*
Дизайн обложки:

Подписано в печать 15.05.2013. Формат 70×100/16
Бумага офсетная. Гарнитура Times.
Усл. печ. л. 11,5. Тираж 00 экз. Изд. .

Оригинал-макет изготовлен издательством «Сибмедииздат» НГМУ
г. Новосибирск, ул. Залесского, 4
Тел.: (383) 225-24-29. E-mail: sibmedizdat@yandex.ru

Отпечатано в типографии Новосибирского государственного
технического университета
630092, г. Новосибирск, пр. К. Маркса, 20
Тел.: (383) 346-08-57