

Царев А.В.

ГУ «Днепропетровская медицинская академия» МЗ Украины, г. Днепр, Украина

Контролируемая нормотермия у пациентов в критическом состоянии с травматическим повреждением головного мозга

Резюме. Актуальность. Гипертермия вызывает церебральное повреждение в результате реализации трех механизмов: клеточных, местных и системных эффектов. **Целью** данного исследования были изучение эффективности контролируемой нормотермии в комплексе интенсивной терапии у пациентов с черепно-мозговой травмой, осложненной развитием гипертермии центрального генеза, рефрактерной к фармакологической терапии, оценка ее влияния на скорость неврологического восстановления и уровень летальности. **Материалы и методы.** Обследовано 60 пациентов (средний возраст — $41,05 \pm 12,90$ года) с диагнозом «тяжелая черепно-мозговая травма». Пациенты были разделены на 4 группы: I ($n = 15$) — пациенты с температурой тела $38,3-39,5$ °C, у которых проводилась контролируемая нормотермия гипотермом Blanketrol II (CSZ, США) для достижения целевого значения температуры тела 37 °C; II группа ($n = 15$) — пациенты с температурой тела $\geq 39,5$ °C, которым осуществляли индукцию охлаждения инфузией раствора Рингера лактат (4 °C) в дозе $20-23$ мл/кг с последующим поддержанием контролируемой нормотермии гипотермом Blanketrol II для достижения целевого значения температуры тела 37 °C; III группа ($n = 15$) — пациенты с гипертермией $38,3-39,5$ °C, у которых проводилась стандартная интенсивная терапия; IV группа ($n = 15$) — пациенты с гипертермией более $39,5$ °C, которым осуществляли стандартную интенсивную терапию. У всех пациентов оценивались динамика неврологического статуса по шкале комы Глазго, длительность проведения механической вентиляции легких. Исходы перенесенной черепно-мозговой травмы определялись по шкале СРС (Cerebral Performance Categories) на 28-е сутки исследования. **Результаты.** В I и III группах пациентов не было выявлено достоверных различий по уровню исходной гипертермии — $38,98 \pm 0,28$ и $38,94 \pm 0,27$ °C соответственно. Отмечалась тенденция к более глубокому неврологическому дефициту исходно в I группе по сравнению с III группой пациентов — $6,26 \pm 0,77$ и $6,60 \pm 0,71$ балла по шкале комы Глазго соответственно. Напротив, во II группе пациентов исходно был выявлен достоверно более глубокий неврологический дефицит ($5,33 \pm 0,47$ балла, $p < 0,05$) по сравнению с пациентами IV группы ($5,66 \pm 0,47$ балла). При анализе длительности механической вентиляции легких не было выявлено достоверных различий между I ($10,86 \pm 9,49$ суток) и III ($10,26 \pm 4,13$ суток) группами. Была определена тенденция более длительного проведения респираторной поддержки в IV группе ($25,53 \pm 8,09$ суток) по сравнению с пациентами II группы ($18,86 \pm 8,39$ суток). Уровень летальности составил в I группе 20 %, в III — $13,3$ %, во II — $33,3$ %, в IV — $46,7$ %, однако указанные различия также были недостоверными. При анализе неврологического исхода на 28-е сутки с использованием шкалы СРС была отмечена тенденция к улучшению исходов у больных I группы ($2,20 \pm 1,27$ балла) по сравнению с пациентами III группы ($2,86 \pm 1,08$ балла). Напротив, было выявлено достоверное улучшение неврологических исходов у больных II группы ($2,6 \pm 1,4$ балла, $p < 0,05$) по сравнению с пациентами IV группы ($3,66 \pm 1,49$ балла). Не были определены клинически значимые побочные эффекты предложенных вариантов контролируемой нормотермии. **Выводы.** Предложенный способ осуществления контролируемой нормотермии создает более благоприятные условия для более полного восстановления нарушенных неврологических функций после тяжелой черепно-мозговой травмы.

Ключевые слова: черепно-мозговая травма; гипертермия; лихорадка; контролируемая нормотермия; интенсивная терапия

Введение

Развитие лихорадки центрального генеза характерно для пациентов в критическом состоянии при травматическом и нетравматическом повреждении головного мозга. Под гипертермией понимают повышение температуры тела $\geq 38,3$ °C. Так, гипертермия при черепно-мозговой травме (ЧМТ) наблюдается у более чем 70 % пациентов [1] и более чем 50 % пациентов с субарахноидальным кровоизлиянием (САК) [2]. Сообщается, что развитие лихорадки ассоциируется с плохим исходом в виде повышения уровня инвалидизации и смертности как после инсульта [3], так и САК [4]. При этом неблагоприятные эффекты возникают уже при повышении температуры мозга всего на 1 °C, что, как показали исследования, может критически влиять на степень вторичного повреждения головного мозга после первичного повреждения [3]. Наличие температуры $\geq 37,5$ °C на момент поступления в отделение реанимации и интенсивной терапии ассоциировано с тенденцией к плохому неврологическому исходу, и достоверное ухудшение неврологического состояния отмечается при температуре выше 38,5 °C. Это обусловлено тем, что центральная нервная система особенно уязвима при гипертермии, преимущественно длительной или чрезмерной. Только при сепсисе существует вероятность того, что повышение температуры может обеспечить увеличение уровня выживаемости, однако температура выше 40 °C ассоциирована с ухудшением исходов [5].

Гипертермия вызывает церебральное повреждение в результате реализации трех механизмов [6]:

- 1) *клеточных эффектов*: мембранного, митохондриального и ДНК-повреждения, активации эксайтотоксичности, денатурации белков;
- 2) *местных эффектов*: ишемии, воспалительных изменений, отека, высвобождения цитокинов, сосудистого повреждения;
- 3) *системных эффектов*: изменений мозгового кровотока, эндотоксемии, бактериальной транслокации вследствие дисфункции желудочно-кишечного тракта.

На клеточном уровне гипертермия вызывает структурно-функциональные изменения нейронов в виде нарушения деполяризации, трансмембранного ионного транспорта, механизмов передачи клеточных сигналов и функции митохондрий [7]. Наиболее температурно-чувствительными элементами нервных клеток являются митохондриальные и цитоплазматические мембраны; необратимые изменения структуры белка, по всей видимости, возникают при температуре > 40 °C [8]. Денатурация белка может наблюдаться даже в условиях нормотермии [7], при этом предполагают, что репаративные механизмы эффективны при нормальных условиях. При повышении температуры скорость повреждения увеличивается, кроме того, гипертермия потенцирует нейрональное повреждение, вызванное гипоксией и ишемией [8].

Тепловой стресс может приводить к некрозу или апоптозу клеток. Процесс гибели клеток в зависимости от их типа развивается при температуре $> 40-41$ °C и ускоряется в геометрической прогрессии при увеличении времени воздействия температуры [9]. Риск апоптоза, по-видимому, выше в развивающихся клетках, нежели в сформированных клетках взрослого головного мозга, и может стать только угрозой развития при значительно высоких температурах [10]. Каспазоопосредованная гибель клеток может быть стимулирована целым рядом механизмов, и напротив, ингибиторы каспаз продлевают выживаемость нейронов после теплового стресса [9].

Было также показано развитие клеточной дисфункции посредством гипертермически индуцированного фосфорилирования представителей семейства киназ, обеспечивающих регулирование клеточных метаболических путей, в дополнение к каспазрегулируемому апоптозу [11].

Гибель клеток может не развиваться немедленно. Высокая температура, скорее всего, вызывает набухание и некроз клеток в момент или вскоре после воздействия теплового стресса. Более умеренная гипертермия может приводить к гибели клеток в течение последующих нескольких дней [7].

Местные эффекты заключаются в изменении экспрессии большого количества про- и противовоспалительных цитокинов во время острой и восстановительной фаз после гипертермического воздействия. Снижение провоспалительного ответа может быть связано с лучшим прогнозом.

К системным эффектам гипертермии относят проницаемость гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), которая является температурнозависимой. Так, было отмечено значительное увеличение транспорта веществ при температуре $> 38-39$ °C с дальнейшим прогрессивным усилением проницаемости ГЭБ при повышении температуры выше указанного уровня. Повышение проницаемости ГЭБ, по мнению ряда авторов, является главным механизмом развития отека мозга при гипертермии. В эксперименте на крысах, имеющих схожую с человеком температуру ядра (T_{co}), развитие отека мозга и высокой проницаемости ГЭБ было установлено при температуре $> 38,5-39,0$ °C [12].

Церебральное потребление кислорода и глюкозы при гипертермии увеличивается, но точная взаимосвязь с температурой до конца не ясна, причем существуют значительные региональные различия. Так, при умеренном повышении T_{co} скорость церебрального метаболизма увеличивается в одних регионах мозга и снижается в других. При более экстремальной гипертермии метаболизм кислорода в митохондриях может и не увеличиваться, а при температуре > 40 °C может даже уменьшаться [13]. Это может быть объяснено нарушением потребления кислорода митохондриями при гипертермии, однако при отсутствии повышения уровня лактата, вероятнее всего, указывает на снижение метаболической активности

мозга при высоких температурах, что клинически проявляется появлением признаков когнитивных и неврологических нарушений.

Аналогичным образом не до конца понятны изменения церебрального кровотока (СВФ) под воздействием гипертермии. Исследования на животных показали, что СВФ может увеличиться на 24 % при повышении температуры на каждый 1 °С [14], однако при температуре > 40–41 °С региональный СВФ может снизиться до исходного уровня или даже ниже [13]. При температуре выше 40 °С в организме человека связь церебрального кровотока и давления становится нарушенной. Так, у пациентов при проведении лечебной гипертермии с целью терапии гепатита С повышение T_{co} до 41,8 °С в 1,5–2 раза увеличивало скорость СВФ независимо от артериального давления [15]. Эти сдвиги могут вызывать развитие внутричерепной гипертензии и, как следствие, отек головного мозга [13].

Целью данного исследования были изучение эффективности контролируемой нормотермии в комплексе интенсивной терапии у пациентов с ЧМТ, осложненной развитием гипертермии центрального генеза, рефрактерной к фармакологической терапии, оценка ее влияния на скорость неврологического восстановления и уровень летальности.

Материалы и методы

Обследованы 60 пациентов в возрасте от 20 до 64 лет (средний возраст — 41,05 ± 12,90 года) с диагнозом «тяжелая черепно-мозговая травма», которым проводилась интенсивная терапия в отделении реанимации и интенсивной терапии политравмы КУ «Днепропетровская областная клиническая больница им. И.И. Мечникова».

Пациенты были разделены на 4 группы. I группа (n = 15) — больные, у которых осуществлялась контролируемая нормотермия с использованием неинвазивной технологии охлаждения с помощью гипотерма Blanketrol II (CSZ, США). Гипотерм конструктивно имеет одеяло, располагающееся над пациентом или под ним, в котором циркулирует

охлажденная вода. Он автоматически обеспечивает достижение и поддержание целевой температуры путем обратной связи, а также осуществляет динамический мониторинг температуры тела пациента (поверхностной или ядра), воды в одеяле и заданных параметров. Показанием к применению данного варианта контролируемой нормотермии было развитие гипертермии 38,3–39,5 °С, которая не поддавалась фармакологической коррекции антипиретиками. Контролируемая нормотермия проводилась для достижения целевого значения температуры тела 37 °С.

II группа (n = 15) — больные, которым проводилась индукция охлаждения капельной максимально быстрой инфузией раствора Рингера лактат (4 °С) в дозе 20–23 мл/кг массы тела через центральную вену с последующим поддержанием контролируемой нормотермии гипотермом Blanketrol II. Показанием к применению данного варианта контролируемой нормотермии было развитие гипертермии более 39,5 °С, которая не поддавалась фармакологической коррекции антипиретиками.

При развитии дрожи в процессе осуществления контролируемой нормотермии с целью ее купирования использовалось внутривенное введение промедола (тримеперидин) в качестве аналога меперидина в дозе 20–40 мг, сульфата магния, а в случае рефрактерности — инфузия тиопентала натрия через перфузор.

III группа (n = 15) — пациенты с гипертермией 38,3–39,5 °С без использования контролируемой нормотермии.

IV группа (n = 15) — пациенты с гипертермией более 39,5 °С без использования контролируемой нормотермии.

Пациенты III и IV групп обследовались ретроспективно, купирование гипертермии у них осуществлялось путем проведения фармакологической антипиретической терапии и обкладывания пузырями со льдом в проекциях прохождения магистральных сосудов.

Таблица 1. Характеристика пациентов в группах исследования и их распределение в зависимости от вида лечения

Показатели	I группа (n = 15)	II группа (n = 15)	III группа (n = 15)	IV группа (n = 15)
Выраженность гипертермии и вид лечения	38,3–39,5 °С, охлаждение гипотермом	> 39,5 °С, охлаждение гипотермом + инфузия 4 °С кристаллоида — 20–23 мл/кг	38,3–39,5 °С, стандартная терапия	> 39,5 °С, стандартная терапия
Возраст, годы	36,3 ± 2,8	42,6 ± 4,0	38,8 ± 3,2	35,1 ± 4,5
Соотношение мужчины/женщины, n	15/0	13/2	15/0	14/1
Исходный уровень гипертермии, °С	38,98 ± 0,28	40,14 ± 0,35	38,94 ± 0,27	39,96 ± 0,27
Исходная оценка по шкале комы Глазго, баллы	6,26 ± 0,77	5,33 ± 0,47*	6,60 ± 0,71	5,66 ± 0,47

Примечание: * — достоверность различий между показателями II и IV групп (p < 0,05).

В исследование не включались пациенты, которые имели на момент начала испытания неврологический дефицит ≤ 4 баллов по шкале комы Глазго. Указанные группы были репрезентативными по основным клиническим и половозрастным характеристикам (табл. 1).

Показаниями к применению контролируемой нормотермии были фебрильные и гектическая лихорадки неинфекционного генеза у пациентов с ЧМТ, а противопоказаниями к использованию комбинации охлаждения гипотермом и инфузии кристаллоидного раствора (4°C) являются кардиогенный шок и все состояния, при которых опасно проводить волемическую нагрузку большими объемами инфузионных растворов (тяжелая сердечная недостаточность и т.д.).

Пациентам всех групп проводилась механическая вентиляция легких через эндотрахеальную трубку или трахеостомическую канюлю. Осуществлялось непрерывное мониторирование поверхностной температуры тела при помощи кардиомонитора. При проведении контролируемой нормотермии поверхностная температура тела измерялась посредством датчика, подключенного к гипотерму Blanketrol II. Для контроля периодически измерялась тимпанитная температура при помощи инфракрасного термометра (Omron, Япония).

У всех пациентов оценивались динамика неврологического статуса по шкале комы Глазго, длительность проведения искусственной вентиляции легких. Исходы перенесенной ЧМТ определялись по шкале СРС (Cerebral Performance Categories) на 28-е сутки исследования:

СРС 1 — функциональное состояние мозга в норме. Возможны незначительные психологические или неврологические нарушения, не оказывающие существенного влияния на функцию мозга. Трудоспособность сохранена.

СРС 2 — умеренные нарушения функции мозга в виде гемиплегии, судорог, атаксии, дизартрии, стойких нарушений памяти или умственной деятельности, но при этом сознание сохранено, пациент способен к самообслуживанию. Частичная потеря трудоспособности.

СРС 3 — тяжелые нарушения функции мозга, при этом сознание сохранено, но познавательные

способности ограничены — пациент нуждается в уходе (тяжелые нарушения памяти, тетраплегия, деменция). Инвалидизация.

СРС 4 — сознание отсутствует — кома, вегетативное состояние.

СРС 5 — смерть мозга.

Исследование проводилось на следующих этапах: исходно, на 4, 8, 14, 18 и 28-е сутки.

Статистическую обработку результатов исследования осуществляли с использованием методов биометрического анализа, реализованных с помощью пакетов программ Excel 2003, Statistica 8.0.

Результаты

В I и III группах пациентов не было выявлено достоверных различий по уровню исходной гипертермии. Отмечалась тенденция к более глубокому неврологическому дефициту исходно в I группе по сравнению с III группой исследования. Напротив, во II группе пациентов исходно был выявлен достоверно более глубокий неврологический дефицит, что отражало более тяжелую степень повреждения головного мозга по сравнению с пациентами IV группы (табл. 1).

При анализе длительности механической вентиляции легких не было выявлено достоверных различий между I и III группами. Определена тенденция более длительного проведения механической вентиляции легких в IV группе (на 123,97 %) по сравнению с пациентами II группы (табл. 2).

Уровень летальности составил 20 и 13,3 % в I и III группе пациентов соответственно, указанные различия были недостоверными. Во II группе уровень летальности составил 33,3 % по сравнению с 46,7 % в IV группе, однако указанные различия также были недостоверными.

При анализе неврологического исхода на 28-е сутки с использованием шкалы СРС была отмечена тенденция к улучшению исходов в I группе по сравнению с пациентами III группы. Напротив, было выявлено достоверное улучшение неврологических исходов во II группе по сравнению с пациентами IV группы (табл. 2).

Не было выявлено каких-либо клинически значимых побочных эффектов предложенных вариантов контролируемой нормотермии.

Таблица 2. Длительность механической вентиляции легких и исходы в зависимости от вида лечения

Показатели	I группа (n = 15)	II группа (n = 15)	III группа (n = 15)	IV группа (n = 15)
Длительность механической вентиляции легких, сутки	10,86 ± 9,49	18,86 ± 8,39	10,26 ± 4,13	25,53 ± 8,09
Уровень летальности, n**	3 (0,8 ± 0,4)	5 (0,66 ± 0,47)	2 (0,86 ± 0,33)	7 (0,53 ± 0,49)
Оценка по шкале комы Глазго на 28-е сутки, баллы	12,7 ± 3,8	11,06 ± 4,71*	11,33 ± 4,72	6,60 ± 6,39
Оценка по шкале СРС на 28-е сутки, баллы	2,20 ± 1,27	2,6 ± 1,4*	2,86 ± 1,08	3,66 ± 1,49

Примечания: * — достоверность различий между показателями II и IV групп ($p < 0,05$); ** — в скобках — среднее значение уровня летальности, где 1 соответствовало тому, что пациент жив, 0 — умер.

Обсуждение

Организм человека является термогетерогенным и характеризуется широким диапазоном температур внутренних органов с градиентом температур 2–5 °С в пределах «ядра тела». При патологических состояниях указанная гетерогенность температур увеличивается. Так, при ЧМТ температура паренхимы мозга выше, чем в мочевом пузыре, на 0,5–2,5 °С и на 1,2–2,5 °С — ректальной температуры и, соответственно, еще выше по сравнению с поверхностной температурой тела [1, 2, 7]. Церебральная теплорегуляция реализуется следующим образом. Так, притекающая к головному мозгу по внутренним сонным артериям кровь холоднее на 0,2–0,3 °С, чем кровь в аорте. Данный феномен обусловлен тесными контактами с венозной сетью, которая собирает более холодную кровь от кожи головы, лица и слизистых оболочек верхних дыхательных путей. В то же время оттекающая от головного мозга кровь теплее на 0,2–0,3 °С [7, 8].

При развитии лихорадки процесс конвекционного охлаждения мозга артериальной кровью, притекающей по каротидной системе, нарушается, поскольку приток теплой артериальной крови повышает температуру мозга. Гипервентиляция, внутричерепная гипертензия и гипотензия, обуславливая снижение церебральной перфузии, также нарушают указанный механизм теплоотдачи в мозге. Усиление гипертермии, таким образом, обеспечивает углубление вторичного повреждения головного мозга при ЧМТ. В целом выделяют три основные цели температурного менеджмента у пациентов в критических состояниях: нейропротекцию, коррекцию внутричерепной гипертензии, а также купирование лихорадки как фактора вторичного повреждения головного мозга [8, 12, 13]. Именно последнему звену температурного менеджмента посвящено данное исследование.

Пациенты всех исследуемых групп имели тяжелую ЧМТ, что проявлялось неврологическим дефицитом на уровне комы разной глубины. Однако у пациентов II и IV групп по сравнению с остальными группами была более тяжелая степень повреждения головного мозга, о чем свидетельствовали более глубокий исходный неврологический дефицит, большая длительность проведения респираторной поддержки, более высокий исходный уровень гипертермии и более высокий уровень летальности.

Использование предложенной методики контролируемой нормотермии в I группе пациентов с учетом малой выборки пациентов в группах выявило только тенденцию к улучшению неврологических исходов.

Напротив, эффективность предложенного метода контролируемой нормотермии в комплексе интенсивной терапии тяжелой ЧМТ была продемонстрирована в III группе пациентов с исходно более тяжелой степенью травматического повреждения

головного мозга. Так, были получены достоверное снижение на 28-е сутки исследования уровня неврологического дефицита по шкале комы Глазго и улучшение неврологического исхода по шкале СРС. Это может свидетельствовать о том, что в популяциях пациентов с тяжелой степенью повреждения головного мозга использование контролируемой нормотермии может быть критичным фактором, существенно влияющим на исход интенсивной терапии тяжелой черепно-мозговой травмы. Побочные эффекты при применении технологии контролируемой нормотермии не обнаружены, что указывает на безопасность предложенного способа при строгом учете противопоказаний и соблюдении особенностей ее проведения.

Выводы

1. Гипертермия является важным механизмом вторичного повреждения головного мозга у пациентов с тяжелой ЧМТ, которое реализуется в результате проявления клеточных, местных и системных эффектов гипертермии, существенно влияющей на исходы данного критического состояния.

2. Использование неинвазивной технологии охлаждения с помощью гипотерма Blanketrol II у пациентов с ЧМТ и гипертермией 38,3–39,5 °С для достижения целевого значения температуры тела 37 °С позволяет обеспечить тенденцию к улучшению неврологических исходов.

3. Использование комбинации индукции охлаждения путем инфузии раствора Рингера лактат (4 °С) в дозе 20–23 мл/кг и неинвазивной технологии охлаждения с помощью гипотерма Blanketrol II у пациентов с ЧМТ и гипертермией $\geq 39,5$ °С для достижения целевого значения температуры тела 37 °С обеспечивает достоверное улучшение неврологического статуса при оценке по шкале комы Глазго и неврологического исхода по шкале церебральных исходов СРС на 28-е сутки.

4. Таким образом, предложенный способ контролируемой нормотермии создает более благоприятные условия для более полного восстановления нарушенных неврологических функций после перенесенного травматического повреждения головного мозга.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии какого-либо конфликта интересов при подготовке данной статьи.

Список литературы

1. Stocchetti N., Rossi S., Zanier E.R. et al. Pyrexia in head-injured patients admitted to intensive care // *Intensive Care Med.* — 2002. — Vol. 28(11). — P. 1555-1562. — doi: 10.1007/s00134-002-1513-1
2. Todd M.M., Hindman B.J., Clarke W.R. Perioperative fever and outcome in surgical patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage // *Neurosurgery.* — 2009. — Vol. 64(5). — P. 897-908. — doi: 10.1227/01.NEU.0000341903.11527.2F.

3. Reith J., Jorgensen H.S., Pedersen P.M. et al. Body temperature in acute stroke: relation to stroke severity, infarct size, mortality, and outcome // *Lancet*. — 1996. — Vol. 347. — P. 422-425.
4. Fernandez A., Schmidt J.M., Claassen J. et al. Fever after subarachnoid hemorrhage: risk factors and impact on outcome // *Neurology*. — 2007. — Vol. 68(13). — P. 1013-1019. — doi: 10.1212/01.wnl.0000258543.45879.f5.
5. Lee B.H., Inui D., Suh G.Y. et al. Association of body temperature and antipyretic treatments with mortality of critically ill patients with and without sepsis: multi-centered prospective observational study // *Crit. Care*. — 2012. — Vol. 16(1). — P. 33. — doi: 10.1186/cc11211.
6. Walter E.J., Carraretto M. The neurological and cognitive consequences of hyperthermia // *Critical Care*. — 2016. — Vol. 20. — P. 199. — doi: 10.1186/s13054-016-1376-4.
7. White M.G., Luca L.E., Nonner D. et al. Cellular mechanisms of neuronal damage from hyperthermia // *Prog. Brain Res.* — 2007. — Vol. 162. — P. 347-371.
8. Kiyatkin E.A. Physiological and pathological brain hyperthermia // *Prog. Brain Res.* — 2007. — Vol. 162. — P. 219-243.
9. Peng H., Sola A., Moore J., Wen T. Caspase inhibition by cardiotrophin-1 prevents neuronal death in vivo and in vitro // *J. Neurosci. Res.* — 2010. — Vol. 88(5). — P. 1041. — doi: 10.1002/jnr.22269.
10. Khan V.R., Brown I.R. The effect of hyperthermia on the induction of cell death in brain, testis, and thymus of the adult and developing rat // *Cell Stress Chaperon*. — 2002. — Vol. 7(1). — P. 73-90.
11. Schiaffonati L., Maroni P., Bendinelli P. et al. Hyperthermia induces gene expression of heat shock protein 70 and phosphorylation of mitogen activated protein kinases in the rat cerebellum // *Neurosci. Lett.* — 2001. — Vol. 312(2). — P. 75-78. — doi: 10.1016/S0304-3940(01)02182-6.
12. Kiyatkin E.A., Sharma H.S. Permeability of the blood-brain barrier depends on brain temperature // *Neuroscience*. — 2009. — Vol. 161(3). — P. 926-39. — doi: 10.1016/j.neuroscience.2009.04.004.
13. Cremer O.L., Kalkman C.J. Cerebral pathophysiology and clinical neurology of hyperthermia in humans // *Prog. Brain Res.* — 2007. — Vol. 162. — P. 153-69.
14. Busija D.W., Leffler C.W., Pourcyrous M. Hyperthermia increases cerebral metabolic rate and blood flow in neonatal pigs // *Am. J. Physiol.* — 1988. — Vol. 255(2, Pt 2). — P. 343-346.
15. Cremer O.L., Diephuis J.C., van Soest H. et al. Cerebral oxygen extraction and autoregulation during extracorporeal whole body hyperthermia in humans // *Anesthesiol.* — 2004. — Vol. 100(5). — P. 1101-1107.

Получено 12.02.2017 ■

Царьов О.В.

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро, Україна

Контрольована нормотермія в пацієнтів у критичному стані з травматичним ушкодженням головного мозку

Резюме. Актуальність. Гіпертермія викликає церебральне пошкодження в результаті реалізації трьох механізмів: клітинних, місцевих і системних ефектів. **Метою** даного дослідження були вивчення ефективності контрольованої нормотермії в комплексі інтенсивної терапії пацієнтів із черепно-мозковою травмою, ускладненою розвитком гіпертермії центрального генезу, рефрактерної до фармакологічної терапії, оцінка її впливу на швидкість неврологічного відновлення і рівень летальності. **Матеріали та методи.** Обстежено 60 пацієнтів (середній вік — 41,05 ± 12,90 року) із діагнозом «тяжка черепно-мозкова травма». Пацієнти були розподілені на 4 групи: I (n = 15) — пацієнти з температурою тіла 38,3–39,5 °С, у яких проводилась контрольована нормотермія гіпотермом Blanketrol II (CSZ, США) для досягнення цільового значення температури тіла 37 °С; II група (n = 15) — пацієнти з температурою тіла ≥ 39,5 °С, яким здійснювали індукцію охолодження інфузією розчину Рінгера лактат (4 °С) у дозі 20–23 мл/кг із подальшим підтриманням контрольованої нормотермії гіпотермом Blanketrol II для досягнення цільового значення температури тіла 37 °С; III група (n = 15) — пацієнти з гіпертермією (38,3–39,5 °С), у яких проводилась стандартна інтенсивна терапія; IV група (n = 15) — пацієнти з гіпертермією ≥ 39,5 °С, яким здійснювали стандартну інтенсивну терапію. У всіх пацієнтів оцінювалися динаміка неврологічного статусу за шкалою коми Глазго, тривалість проведення механічної вентиляції легень. Результати перенесеної черепно-мозкової травми визначалися за шкалою СРС (Cerebral Performance Categories) на 28-му добу дослідження. **Результати.** У I і III групах пацієнтів не було виявлено вірогідних відмінностей за рів-

нем вихідної гіпертермії — 38,98 ± 0,28 та 38,94 ± 0,27 °С відповідно. Відзначалася тенденція до глибшого неврологічного дефіциту початково в I групі порівняно з III групою пацієнтів — 6,26 ± 0,77 і 6,60 ± 0,71 бала за шкалою коми Глазго відповідно. Навпаки, у II групі пацієнтів початково було виявлено вірогідно більш глибокий неврологічний дефіцит (5,33 ± 0,47 бала, p < 0,05) порівняно з пацієнтами IV групи (5,66 ± 0,47 бала). При аналізі тривалості механічної вентиляції легень не було виявлено вірогідних відмінностей між I (10,86 ± 9,49 доби) і III (10,26 ± 4,13 доби) групами. Була визначена тенденція більш тривалого проведення респіраторної підтримки в IV групі (25,53 ± 8,09 доби) порівняно з пацієнтами II групи (18,86 ± 8,39 доби). Рівень летальності становив у I групі 20 %, у III — 13,3 %, у II — 33,3 %, у IV — 46,7 %, однак ці відмінності також були невірогідними. При аналізі неврологічного статусу на 28-му добу з використанням шкали СРС була відзначена тенденція до поліпшення результатів у хворих I групи (2,20 ± 1,27 бала) порівняно з пацієнтами III групи (2,86 ± 1,08 бала). Було виявлено вірогідне поліпшення неврологічних результатів у хворих II групи (2,6 ± 1,4 бала, p < 0,05) порівняно з пацієнтами IV групи (3,66 ± 1,49 бала). Не були визначені клінічно значущі побічні ефекти запропонованих варіантів контрольованої нормотермії. **Висновки.** Запропонований спосіб здійснення контрольованої нормотермії створює більш сприятливі умови для більш повного відновлення порушених неврологічних функцій після тяжкої черепно-мозкової травми.

Ключові слова: черепно-мозкова травма; гіпертермія; лихоманка; контрольована нормотермія; інтенсивна терапія

A. V. Tsarev

State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of Ministry of Health of Ukraine", Dnipro, Ukraine

Controlled normothermia in critically ill patients with traumatic brain injury

Abstract. Background. Hyperthermia causes cerebral damage by three mechanisms: cellular, local and systemic. **The aim** of this research was to study the effectiveness of controlled normothermia in a complex of intensive care in patients with traumatic brain injury (TBI) complicated by the development of hyperthermia of central origin refractory to pharmacological therapy, assessing its effect on the rate of neurologic recovery and the level of mortality. **Materials and methods.** Sixty patients (mean age 41.05 ± 12.90 years) with a diagnosis of severe TBI, who were treated in the trauma intensive care unit of I.I. Mechnikov Dnipropetrovsk Regional Clinical Hospital. Patients were divided into 4 groups. Group I ($n = 15$) — controlled normothermia using Blanketrol II (CSZ, USA) in patients with a fever of $38.3\text{--}39.5\text{ }^{\circ}\text{C}$, to achieve the target body temperature — $37\text{ }^{\circ}\text{C}$; group II ($n = 15$) — induction of cooling by $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ infusion of Ringer's lactate solution at a dose of $20\text{--}23\text{ ml/kg}$ was carried out, followed by maintenance of controlled normothermia with Blanketrol II, in patients with a temperature of $\geq 39.5\text{ }^{\circ}\text{C}$, to achieve the target body temperature — $37\text{ }^{\circ}\text{C}$; group III ($n = 15$) — patients with hyperthermia of $38.3\text{--}39.5\text{ }^{\circ}\text{C}$, with standard intensive care; group IV ($n = 15$) — patients with hyperthermia $\geq 39.5\text{ }^{\circ}\text{C}$, with standard intensive care. All patients were evaluated the dynamics of neurological status on the Glasgow Coma Scale (GCS), the duration of the mechanical ventilation of the lungs (MVL). The outcomes of the previous TBI were determined on the basis of the Cerebral Performance Categories (CPC) scale on the 28th day of the study. **Results.** In group I ($38.98 \pm 0.28\text{ }^{\circ}\text{C}$) and group III ($38.94 \pm 0.27\text{ }^{\circ}\text{C}$), there

were no significant differences in the level of initial hyperthermia. There was a tendency for a deeper neurological deficit initially in group I compared with group III of patients: 6.26 ± 0.77 points and 6.60 ± 0.71 points on the GCS, respectively. On the contrary, the group II of patients had significantly more deeper level of neurological deficit on the baseline (GCS 5.33 ± 0.47 points, $p < 0.05$), compared with patients of group IV (GCS 5.66 ± 0.47 points). When analyzing the duration of MVL, there were no significant differences between group I (10.86 ± 9.49 days) and group III (10.26 ± 4.13 days). The tendency of longer MVL in the group IV (25.53 ± 8.09 days) was revealed in comparison with the patients of the group II (18.86 ± 8.39 days). The level of mortality in the group I was 20 %, in group III — 13.3 %, in group II — 33.3 %, in group IV — 46.7 %, but the differences were also not significant. When analyzing the neurological outcome on the 28th day using the CPC scale, there was a tendency to improve outcomes in group I (2.20 ± 1.27 points) as compared to patients of group III (2.86 ± 1.08 points). On the contrary, there was a significant improvement in neurological outcomes in group II (2.60 ± 1.40 points) compared with group IV patients (3.66 ± 1.49 points). We did not detect clinically significant side effects of the proposed variants of controlled normothermia. **Conclusions.** The proposed method of controlled normothermia creates more favourable conditions for a more complete restoration of disturbed neurological functions after severe traumatic brain injury.

Keywords: craniocerebral trauma; hyperthermia; fever; controlled normothermia; intensive therapy