

Оглавление

Авторский коллектив	3
Предисловие	4
Введение.....	7
1. Терапевтическая гипотермия в XX-м веке	12
1.1. Гибернотерапия	12
1.2. Терапевтическая гипотермия.....	18
2. Современные методики терапевтической гипотермии	23
2.1. Гипотермическая «спираль»	26
2.2. Методики и оборудование для ТГ	33
2.3. Оборудование для ТГ	38
2.3.1 Оборудование для ОТГ	38
2.3.2. Технологии селективной церебральной гипотермии.....	42
3. Тепловой баланс головного мозга	51
3.1. Церебральный термогомеостаз.....	51
3.2. Механизмы регуляции температуры головного мозга.....	55
3.3. Патогенетическая роль церебральной гипертермии.....	58
4. РТМ-технология для регистрации температуры головного мозга	65
4.1. Клиническое применение РТМ-технологии	69
4.1.1 Температура коры больших полушарий в норме.....	70
4.1.2 Температура коры больших полушарий у пациентов с поражениями головного мозга	75
4.2. Контроль температуры головного мозга при КЦГ	86
5. Нейропротекторные эффекты терапевтической гипотермии	98
5.1. Типовые механизмы вторичных повреждений нейронов	99
5.2. Метаболическая нейропротекция при гипотермии	101
6. Ишемическое и гипотермическое прекондиционирование .	107
6.1. Ишемическое ПК миокарда	111
6.2. Ишемическое ПК головного мозга	114
6.3. Альтернативные подходы к формированию ПК	117
6.4. Гипотермическое ПК	121

6.5. Молекулярные маркёры церебральной гипотермии	127
6.5.1. Молекулярные маркеры церебральной гипотермии и белки холодового шока.....	130
6.5.2 Белки теплового шока	140
7. Опыт клинического применения КЦГ.....	147
7.1. КЦГ в спортивной медицине	147
7.2. КЦГ при острой церебральной патологии	153
7.3 Алгоритм и технология проведения ТГ у пациентов в неотложных состояниях.....	162
7.4. КЦГ у пациентов в хронических критических состояниях	165
7.5. Синдром пароксизмальной симпатической гиперактивности	172
7.6 КЦГ при септических состояниях.....	183
7.7. КЦГ при алкогольной болезни	190
Заключение	196
Литература	204
Список сокращений	229

5. Классическое и гипотермическое прекондиционирование

Традиционно терапевтические эффекты всех методик понижения температуры отделов тела или всего организма рассматривают преимущественно с позиций угнетения метаболизма. Однако, такая точка зрения существенно упрощает взгляд на механизмы гипотермии, приводящуюся понятность развития местных и системных событий в связи с понижением температуры тканей. Это часто формирует впечатление, что о гипотермии все известно и известно давно.

В тоже время, ответ организмов разной сложности, развивающийся при любых значимых температурных возмущениях, имеет генетически детерминированные основы. Уместно упомянуть о зимостойких растениях, простейших, хладнокровных животных, способных переносить длительное влияние низких и крайне низких температур. При этом оказывается, что устойчивость к холodu в большой степени определяется активацией генома клеток, обеспечивающего синтез стресс-акторных белков, что и происходит при значимом снижении температуры. Впрочем, это касается не только холодового воздействия, но и нагревания. То есть, ответ клетки на температурные стимулы дополнительной интенсивности носит неспецифический типовой характер, выявленный в том числе действию других неблагоприятных внешних внутренних стимулов, таких как ишемия, гипоксия, реперфузия и т.д.

В свете рассматриваемой проблемы, правомочно полагать, что типовой характер типовых неспецифических реакций клеточной защиты, проявляя себя при самых различных патологических состояниях, неизбежно будет сказываться и при сигнально значимых воздействиях низкими температурами. Иначе говоря, предполагая возможность активировать клеточную защиту путем охлаждения, возможно использовать адаптационный потенциал органа-мишени при повреждении и генетического перепрограммирования клеток и запуска типовых неспецифических защитных реакций.

Одной из интереснейших форм адаптации является феномен прокондиционирования (ПК) – повышение толерантности клеток различных органов к ишемии и гипоксии, развивающейся после предъявления организму серии тренирующих эпизодов ишемии и реперфузии.

Открытие феномена ПК в середине 80-х годов XX века выделило перспективное направление в разработке и создании средств и методов терапии, профилактики и реабилитации широкого круга, в первую очередь, сосудистых заболеваний.

Исследования механизмов развития ПК показали, что в основе нарастания устойчивости клеток к недостатку кислорода и субстрата лежат быстрые реакции экстренного реагирования, запускаемые специфическими триггерами и обеспеченные молекулярной трансляцией сигнала к внутриклеточным мишениям, формирующим итоговый результат.

Эти быстрые и метаболически обусловленные реакции являются не стойкими, быстро истощаются, но с течением времени, индуцированная сериями или однократным эпизодом ишемии/реперфузии, толерантность клеток восстанавливается и может продолжаться от 24 часов до нескольких суток.

Развитие отсроченной толерантности к ишемии оказалось связаным с активацией эндогенных цитопротекторных программ, но филогенетически закрепленных, и развивающихся после предъявления органу сублетальной ишемической нагрузки и реперфузии. В свою очередь, это позволило Stenzel-Poore M.P. с соавт. сформулировать концепцию о генетическом перепрограммировании клетки, развивающейся при экстремальных воздействиях [145,146,147].

Актуальная состоятельность таких программ определяет направленность развития последствий чрезвычайных воздействий на клетку — некроз, апоптоз или репаративный процесс.

Впервые феномен прекондиционирования (ПК) был описан, когда эффект повышения толерантности сердца к ишемии, развивающийся после предъявления следующих друг за другом 3-5 кратковременных эпизодов прерывания и восстановления кровообращения (около 5 минут ишемии и 5-10 минут реперфузии) [148].

В частности, в экспериментах было показано, что после серии субтерминальных эпизодов коронарной окклюзии содержание АТФ в миокарде оказывается выше, чем при таком же однократном предъявлении периода ишемии [149].

После периодов «тренирующей» ишемии, следующая за длительной коронарной окклюзией (40 минут) приводила к формированию инфаркта миокарда, площадь которого в зоне риска оказывалась в 4 раза меньше по сравнению с площадью инфаркта у животных контрольной группы (собаки), которые не подвергались процедуре ПК — 7,3% и 29,4% соответственно [150].

В экспериментах было обнаружено, что особенностью ишемического ПК сердца является развитие органопротекторного эффекта сразу после предъявления «тренировочных» эпизодов ишемии/реперфузии, длившегося в течении около 2-х часов, затем оста-

но далее возобновляющегося на период до 24 часов. Таким образом были определены раннее и позднее «окна» толерантности [152].

Описан также эффект посткондиционирования, формирующийся при предъявлении коротких эпизодов ишемии/реперфузии, но уже в период восстановления кровотока в органе после длительной ишемии, позволяло уменьшить объем реперфузионных повреждений в сердце и головном мозге при экспериментальных исследованиях.

Вслед за миокардом эффекты ПК были подтверждены применительно к другим органам – головному мозгу, легким, печени, почкам, что подразумевает наличие типовых механизмов их реализации.

В основе формирования типового клеточного ответа в разных органах при развитии классического ишемического ПК лежат характерные клеточные патогенетические реакции, развивающиеся в ответ на изменившееся окружение ишемии/реперфузии. При этом, если тренирующий ишемический/реперфузионный стимул оказывается слабым, эффект толерантности не развивается, а если избыточно сильным, то он вызывает повреждение органа-мишени. Из этого следует, что важнейшим из вопросов безопасности безопасного клинического применения ишемического ПК является объективное определение необходимого, но достаточного количества сублетального воздействия, учитывающего состояние пациента и органа-мишени ПК.

В тоже время, понимание фундаментальных основ ишемического ПК позволило увидеть перспективы клинического применения управляемого повышения толерантности органов к ишемии/реперфузии, в частности, при проведении мероприятий планируемого прерывания/восстановления кровотока (реваскуляризационные процедуры), в целях предупреждения развития сосудистых катастроф (инфаркт, инсульт, инфаркт миокарда) или неспецифического повышения толерантности организма к действию неблагоприятных факторов.

Однако предъявление субтерминальной ишемии интактному и более пораженному органу является достаточно рискованным мероприятием, способным привести к нарушениям функции или даже морфологическому повреждению органа-мишени. В этой связи разработались более безопасные методы воспроизведения эффектов ПК.

В частности, в экспериментах был обнаружен эффект дистанционно-внутриорганного ПК к последующей терминальной ишемии, который проявлялся в повышении толерантности участков сердца, ранее не подвергавшихся сериям тренирующих ишемических/реперфузионных

воздействий. Эффекты удаленного (дистантного) ПК после воспроизведения классического ПК сердца были обнаружены при тестировании ишемии почки и кишечника. Клинически перспективно выглядит развитие удаленного ПК сердца и мозга после воспроизведения циркуляции ишемии/реперфузии в конечностях (ишемическое ПК поперечнополосатой мускулатуры).

Разработан метод гипоксического ПК, основанный на представлении серии чередующихся периодов дыхательной гипоксии и респирации.

Было также предложено фармакологическое ПК, основу которого составляют эффекты действия определенных лекарственных средств, способных имитировать фрагменты реакций цитопroteктизации, также, как это происходит при ишемическом ПК.

Каждый из указанных методов имеет определенный объем экспериментальных и клинических подтверждений целесообразности применения, как, впрочем, и фактов о недостаточной их эффективности. До настоящего времени методы ПК не получили широкого распространения, а заложенный в них клинический потенциал остался практически невостребованным.

В тоже время, в качестве фактора инициации реакций ПК может выступать температурный фактор. Температурный баланс биологических систем теплокровных организмов, чрезвычайно мощно закрепленный эволюционными механизмами и даже малозначимые изменения температуры приводят к значительным функциональным и структурным перестройкам в клетках. Чувствительность клеток к изменениям температуры различна и особенно велика применительно к органам теплого центра организма – внутренним органам и центральной нервной системе. При этом, понижение температуры, по существу, моделирует ишемически/метаболическое воздействие.

Сходство классического ПК и клеточных реакций при гипотермии выражается в том, что нарастание ишемической толерантности при депрессии метаболизма формирует раннее «окно» толерантности (собственно период понижения температуры тканей), а в основе этого «окна» лежат опосредованные активацией генома клетки (генетическое перепрограммирование) каскады молекулярных событий, обеспечивающие сохранение эффектов гипотермического воздействия после прекращения охлаждения [153].

Обнаружение общих механизмов эндогенной цитопroteктизации, формирующихся при классическом ишемическом ПК и понижении температуры тканей, может существенно расширить области применения

терапевтической гипотермии (ТГ). В частности, в большинстве случаев не учитывается перспективность применения превентивной ТГ перед вмешательством с планируемыми эпизодами ишемии-реперфузии, например, при операциях на сонных артериях, при кардиальной ангиопластике, реваскуляризационных вмешательствах.

Невостребованный потенциал ТГ кроется и в том, что локальная гипотермия, в частности головного мозга и сердца, способна закрепить структурный след адаптации при генетическим перепрограммировании и синтезе стресспротекторных белков, повышая толерантность клеток к повреждению на длительный период и воздействуя на механизмы патогенеза ряда хронически протекающих заболеваний.

5.1. Ишемическое ПК миокарда

Поскольку эффекты ишемического ПК впервые были обнаружены применительно к миокарду, основной экспериментальный и клинический материал по изучению механизмов ишемической толерантности, полученный в период открытия феномена ПК касался кардиопротекции.

Было обнаружено, что в основе активации ПК, лежат инициированные ишемией, гипоксией и реперфузией, эффекты эндогенной стимуляции аденоzinовых рецепторов и целого ряда индукторов, таких как, опиоиды, норадреналин, ацетилхолин и брадикинин, действие которых опосредовано через активацию рецепторов, регулируемых G-белком [154,156].

В свою очередь, оказалось, что активация этих рецепторов запускает каскад киназных реакций, центральное место в которых занимает протеинкиназа С. Развивающийся ответ на повреждающие воздействия формируют широкий спектр срочных органопротективных реакций, при этом antagonисты индукторов, в частности блокаторы аденоzinовых и опиатных рецепторов, ограничивают их развитие.

Для запуска развития состояния ПК необходима продукция активных форм кислорода, включая оксид азота. Процессы, инициируемые активными радикалами, сопровождаются открытием калиевых каналов и блокадой каналов кальция, что обуславливает вазодилатацию, снижение сократительной активности и уменьшение потребности миокарда в кислороде и субстрате, снижается скорость распада АТФ, останавливает гликогенолиз. Протекторные эффекты ишемического ПК в миокарде не связаны с улучшением коллатерального кровотока.

При однократном субтерминальном эпизоде ишемии развиваются реакции, характерные для обратимых повреждений клетки, включа-