

ОБЩАЯ ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГИПОТЕРМИЯ КАК СПОСОБ ПРОФИЛАКТИКИ ПОЛИОРГАННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У КРИТИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ

ПЛОТНИКОВ Г.П.^{1,2}, ГАЛИМЗЯНОВ Д.М.², ШУКЕВИЧ Д.Л.¹, МАТВЕЕВА В.Г.¹, ГРИГОРЬЕВ Е.В.^{1,3}

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово, Россия

²МБУЗ «Кемеровский кардиологический диспансер», г. Кемерово, Россия

³ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет», г. Кемерово, Россия

ORIGINAL ARTICLE

THERAPEUTIC HYPOTHERMIA AS A METHOD FOR PREVENTION OF MULTIPLE ORGAN FAILURE IN CRITICALLY ILL PATIENTS

GEORGIY P. PLOTNIKOV^{1,2}, DAMIR M. GALIMZYANOV², DMITRIY L. SHUKEVICH¹, VERA G. MATVEEVA¹,
EVGENIY V. GRIGORIEV^{1,3}

¹Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002), Kemerovo, Russian Federation

²Kemerovo Cardiology Dispensary (6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002), Kemerovo, Russian Federation

³Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056), Kemerovo, Russian Federation

Резюме

Цель. Анализ эффективности общей гипотермии у реанимационных пациентов с позиции профилактики полиорганной недостаточности (ПОН).

Материалы и методы. В период с 2014 по 2016 гг. проведено проспективное нерандомизированное исследование. Процедура общей терапевтической гипотермии (ТГТ) использована у 14 пациентов с острым коронарным синдромом, осложненным кардиогенным шоком. Целевая температура ТГТ составила 34°C, длительность процедуры – 52 ч (min 38, max 84). В качестве сравнения использовали группу пациентов с аналогичными диагнозом и тяжестью состояния без проведения ТГТ (n=10). Здоровые доноры-добровольцы (n=11) составили группу, в сыворотке которых были определены методом иммуноферментного анализа (ИФА) маркеры органых повреждений (приняты за референсные). У всех пациентов исследовали: (1) тяжесть состояния больных по SOFA; (2)

параметры центральной гемодинамики; (3) основной обмен (ОО); (4) биохимические маркеры ПОН в сыворотке крови каждые 24 часа (белок S100бета, интестинальный белок-связывающий жирные кислоты (и-БСЖК), сурфактантный белок А).

Результаты. Мы отметили достоверное увеличение показателей шкалы SOFA со вторых суток наблюдения в группе контроля, тогда как группа с гипотермией не демонстрировала увеличения тяжести ПОН. В группе ТГТ имеет место достоверно меньшее значение основного обмена по сравнению с группой контроля. У пациентов с гипотермией уровень маркеров органного повреждения был достоверно ниже аналогичных показателей в группе контроля.

Выводы.

1. Метод ТГТ обладает потенциальными возможностями профилактики ПОН у пациентов в критических состояниях.

2. Эффективность ТГТ в отношении ПОН подтверждается как снижением уровня обще-

го обмена и метаболических потребностей, так и нормализацией орган-специфических маркеров ПОН и отсутствием отрицательной динамики в ходе процедуры согласно данным шкалы тяжести ПОН.

Ключевые слова: гипотермия, полиорганная недостаточность, профилактика, белок S100, интестинальный белок, связывающий жирные кислоты, сурфактантный белок А.

Abstract

Aim: To analyze the efficacy of hypothermia in intensive care patients to prevent multiple organ failure (MOF).

Materials and Methods: We conducted a prospective, non-randomized study during 2014-2016. Patients (n = 14) with acute coronary syndrome and cardiogenic shock underwent therapeutic hypothermia (THT), with target temperature of 34°C and duration of 52 (38-84) hours. Patients (n = 10) with the same clinical diagnosis but without THT were considered as a control group. We examined: (1) severity of MOF (SOFA score); (2) central hemodynamic parameters; (3) basal met-

abolic rate (BMR); (4) serum biochemical markers (S100beta protein, intestinal fatty acid-binding protein (i-FABP), surfactant protein A).

Results: We detected a significant increase in severity of MOF from the 2nd day in the control group compared to the patients who underwent THT. In addition, THT group had significantly decreased BMR and markers of organ damage in comparison with the controls.

Conclusion: THT can prevent MOF in critically ill patients.

Keywords: hypothermia, multiple organ failure, S100 protein, intestinal fatty acid binding protein, surfactant protein A.

◀ English

Введение

Гипотермия – перспективный метод защиты органов, активно внедряемый в клиническую практику [1]. Исторически впервые данный метод защиты был предложен как иностранными (А. Лабори), так и отечественными авторами (Е.Н. Мешалкин, Е.Е. Литасова, А.И. Арутюнов) и прежде всего был активно использован в практике кардиохирургии. Источники подчеркивают эффективность и – одновременно – разную степень доказательности данного метода защиты головного мозга при постгипоксической энцефалопатии вследствие остановки сердца, гипоксической ишемической энцефалопатии новорожденных, инсульте, травме головного и спинного мозга [2,3]. Точные механизмы действия терапевтической гипотермии (ТГТ) остаются до сих пор неясными. Вероятно, гипотермия прерывает/модулирует метаболические, молекулярные и клеточные цепочки повреждения, которые ведут к гибели клеток [3]. Кроме того, ряд авторов предположил на основе экспериментальных (в большинстве статей) данных, что управляемая умеренная ТГТ обладает эффектом модуляции системного воспалительного ответа (СВО), в частности изменяя соотношение про- и противовоспалительных цитокинов, меняет экспрессию цитокиновых рецепторов на клетках врожденного иммуни-

тета, что делает ТГТ весьма перспективным методом в плане ограничения стерильного СВО и профилактики полиорганной недостаточности (ПОН) [4,5].

Проблема профилактики полиорганной недостаточности (ПОН) в критических состояниях остается крайне актуальной на протяжении десятилетий в силу того, что летальность при ПОН «застыла» на уровне 23-25%, несмотря на появление и совершенствование органозамещающих технологий, расширение возможностей мониторинга, использование современных безопасных сред для инфузионной терапии, увеличение возможностей нутритивной поддержки [6,7]. «Застывшая» форма ПОН в виде персистирующей полиорганной недостаточности, характеризующейся продленным нахождением в ОРИТ, возвратными инфекциями с умеренным СВО, лимфопенией, уменьшением тощей массы обладает также и негативными экономическими следствиями [7]. Нами высказана гипотеза, что ТГТ как один из перспективных методов защиты органов на ранних этапах интенсивной терапии способна профилактировать развитие ПОН [8].

Цель исследования

Анализ эффективности ТГТ у реанимационных пациентов с позиции профилактики ПОН.

Материалы и методы

В период с 2014 по 2016 гг. нами проведено проспективное нерандомизированное исследование, одобренное объединенным Локальным этическим комитетом (ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» и МБУЗ «Кемеровский кардиологический диспансер»). У 14 пациентов процедура ТГТ инициирована при остром коронарном синдроме, кардиогенном шоке, после чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) и на фоне механической поддержки кровообращения внутриаортальной баллонной контрпульсации (ВАБК) и с сохранением синдрома малого сердечного выброса, несмотря на введение адекватных дозировок катехоламинов и механическую поддержку кровообращения. Для процедуры ТГТ использовали аппарат «ArcticSun 5000» (фирма BardMedical, США) с фиксацией пластин на торакоабдоминальном отделе и нижних конечностях. Инициация ТГТ осуществлялась с момента поступления в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), целевая температура составила 34°C, длительность процедуры – 52 ч (min 38, max 84).

В качестве сравнения использовали группу пациентов с аналогичным диагнозом и тяжестью состояния без использования ТГТ (n=10). Здоровые доноры-добровольцы (n=11) составили группу, в сыворотке которых были определены методом ИФА маркеры органических повреждений и эти данные были приняты за референсные.

Критерии включения:

(1) наличие клинических показаний для ТГТ (остановка сердца и успешные мероприятия по сердечно-легочной реанимации, синдром малого сердечного выброса),

(2) информированное согласие, подписанное консилиумом врачей или законными представителями пациента.

Критерии исключения:

(1) плохой прогноз на выживание пациента,

(2) неуспешность реперфузионной терапии,

(3) неконтролируемые кровотечения.

У всех пациентов исследовали:

1) тяжесть состояния больных по SOFA (Vincent et al., 1996) – ежесуточно;

2) общеклинические, биохимические и

гемостазиологические показатели – ежесуточно;

3) параметры центральной гемодинамики (ЦГД, монитор «Nihon Kohden ISM4113K», Япония) – в режиме мониторинга в течение всего сеанса ТГТ;

4) основной обмен (ОО, монитор «Тритон МПР 6-03», Тритон, Россия) – в режиме мониторинга в течение всего сеанса ТГТ;

5) биохимические маркеры ПОН в сыворотке крови каждые 24 часа ТГТ (белок S100 бета, интестинальный БСЖК, сурфактантный белок А, наборы для иммуноферментного анализа (ИФА) ELISA «CanAg-Fujirebio, Германия» и «BioVendor», Чехия).

Статистический анализ полученных данных производили при помощи пакета «Statistica 6.0» (№ лицензии BXXR210F562022FA-A). Использовали общепринятые параметрические методы статистического анализа (Newman Keuls тест), данные были представлены в виде медианы [25; 75 перцентилей]. Достоверным считалось различие при $p < 0,05$.

Результаты

Гемодинамические параметры

При инициации ТГТ гемодинамический профиль характеризовался гипердинамическим типом на фоне гипертермии и реперфузии с развитием системного воспалительного ответа (СВО) (37,8 [37,5; 38,6]°C). Мы не получили достоверных различий в значениях сердечного индекса в группах сравнения на этапах ТГТ. Авторы отмечают развитие периферического сосудистого спазма при гипотермии ниже 35°, но в нашем исследовании исходно повышенный индекс общего периферического сопротивления сосудов (ИОПСС) на уровне 2384 [2019; 2645] дин*с/(см⁵*м²) оставался в пределах нормальных значений (1562 [1133; 1728] дин*с/(см⁵*м²)) в группе ТГТ на этапах поддержания целевого уровня температуры.

Тяжесть ПОН

Исходные данные оценки тяжести ПОН в группах сравнения не отличались друг от друга (4 [3,1; 8,1] vs 6 [5,4; 6,9], $p = 0,7$) (рисунок 1).

Наибольший вклад в формирование ПОН в момент включения пациентов в исследование вносил компонент острой церебральной недостаточности. Не отличались друг от друга группы сравнения и на вторые сутки, когда в группе

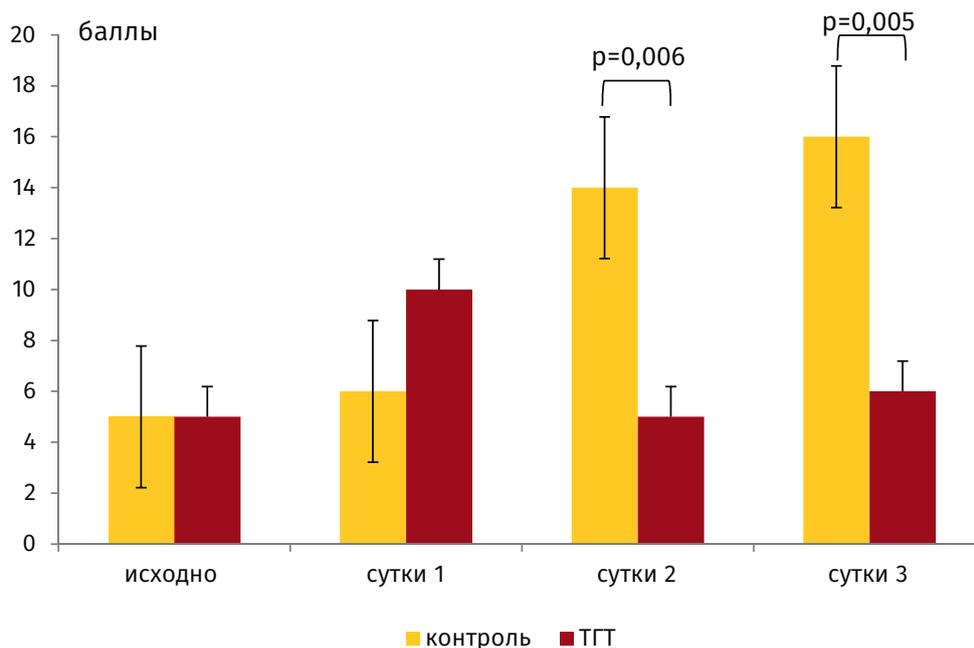


Рисунок 1. Динамика показателя шкалы SOFA (баллы)

Figure 1. Dynamic assessment of SOFA scale (score)

с ТГТ использовали гипотермическую защиту уже в течение 24 часов. Наблюдалась тенденция к росту показателей шкалы SOFA в группе контроля. Начиная со вторых суток наблюдения (и начиная с 36-48 часов ТГТ в группе вмешательства), отметили достоверное увеличение показателей шкалы (14 [12,4; 16,5] в группе сравнения vs 6 [4,8; 6,8] группы ТГТ, $p=0,006$). ПОН в группе ТГТ по-прежнему формировалась за счет острой церебральной недостаточности, тогда как ПОН в группе сравнения – за счет как церебральной недостаточности, так и за счет почечной дисфункции и расстройств системы гемостаза. На третьи сутки тяжесть ПОН сохранялась на достоверно повышенных цифрах в сравнении с группой ТГТ (группа сравнения 16,1 [18,4; 12,3] vs группа ТГТ 6 [6,4; 4,5],

$p=0,008$), уровень баллов по SOFA в группе ТГТ не отличался от показателей вторых суток.

Основной обмен

При оценке основного обмена отметили характерную для проведения ТГТ динамику: исходные данные основного обмена (ОО) не отличались в группах, далее с 36 часов наблюдения зафиксировали снижение ОО, в группе ТГТ имело место достоверно меньшее значение уровня основного обмена (в два раза) по сравнению с группой сравнения. В группе сравнения отметили закономерное для любого критического состояния увеличение ОО в ходе формирования гиперметаболической ПОН, тогда как у пациентов с ТГТ в течение всего сеанса гипотермии ОО был достоверно ниже исходных данных (таблица 1).

Группы	Динамика показателей на этапах исследования				
	Исходные данные	12 часов	24 часа	36 часов	48 часов
Группа сравнения	2100 [1998; 2134]	2110 [1904;2218]	2109 [2004;2188]	2233 [1998;3010]	2380 [2013; 2633]
Группа ТГТ	2766 [1998;3010]	2120 [1960;2990]	1990 [1240;1999]	1240 [1017;1870]	1240 [1010;1890]
P	0,03	0,02	0,02	0,006	0,006

Таблица 1. Основной обмен в группах сравнения (ккал)

Table 1. Dynamic assessment of basal metabolic rate (kcal)

Примечание: ТГТ – группа с проведением гипотермии, P1- достоверность различий между группами на этапах исследования, P2 – достоверность различий внутри группы при сравнении с исходными значениями

Note: THT is for hypothermia, P1 is for significant intergroup differences, P2 is for significant differences compared to the baseline.

Нейронспецифический белок S100 бета (S100)

Исходные показатели уровня белка не от-

личались ни от референсных данных, ни при межгрупповом сравнении. В группе сравнения через 48 часов наблюдения отметили до-

стоверное увеличение данного показателя по сравнению с исходными данными и данными референс-группы. В группе ТГТ уровень в первые сутки не отметили достоверной разницы по сравнению с контрольными данными,

через 48 часов наблюдения уровень S100 снизился, достоверно отличаясь и от исходного уровня, и от референсной группы, и от аналогичного показателя группы сравнения (таблица 2).

Таблица 2. Белок S100 бета на этапах исследования (нг/л)

Table 2. Dynamic assessment of S100 protein (ng/mL)

Группы	Референсные значения	Динамика показателей на этапах исследования		
		Исходные	24 часа	48 часов
Группа сравнения	90 [75; 118]	97 [13; 21] p3 = 0,1	97 [74; 99] p2 = 0,4 p3 = 0,5	171 [121; 208] p2 = 0,04 p3 = 0,005
Группа ТГТ	90 [75; 118]	91,6 [80,4; 98,8] p1 = 0,4 p3 = 0,6	87,7 [77,7; 97,7] p1 = 0,4 p2 = 0,5 p3 = 0,5	32,9 [27,8; 45,6] p1 = 0,005 p2 = 0,004 p3 = 0,005

Примечание: ТГТ – группа с проведением гипотермии, P1- достоверность различий между группами на этапах исследования, P2 – достоверность различий внутри группы при сравнении с исходными значениями, P3 – достоверность различий в сравнении с референсными значениями

Note: THT is for hypothermia, P1 is for significant intergroup differences, P2 is for significant differences compared to the baseline, P3 is for significant differences in comparison with reference values

Интестинальный БСЖК (и-БСЖК)

Исходные показатели при межгрупповом сравнении не отличались, однако имели место достоверно более низкие показатели в обеих сравниваемых группах относительно референсных значений. При дальнейшем наблюдении

в группе сравнения уровень и-БСЖК увеличивался (показатель был выше в два раза от исходных и на 24% - от референсных значений). Группа ТГТ ни на одном из этапов наблюдения не демонстрировала столь же высоких значений и-БСЖК, как в группе сравнения (таблица 3).

Таблица 3. Интестинальный БСЖК на этапах исследования (пг/мкл)

Table 3. Dynamic assessment of intestinal fatty acid-binding protein (pg/mL)

Группы	Референсные значения	Динамика показателей на этапах исследования		
		Исходные	24 часа	48 часов
Группа сравнения	655 [450; 690]	421,6 [420,4; 528,8] p3 = 0,003	617,7 [597,7; 627,7] p2 = 0,02 p3 = 0,5	812,9 [807,8; 925,6] p2 = 0,005 p3 = 0,005
Группа ТГТ	655 [450; 690]	417 [377; 568] p1 = 0,4 p3 = 0,004	422 [433; 495] P1 = 0,005 P2 = 0,5 P3 = 0,006	568 [488; 601] P1 = 0,006 P2 = 0,005 P3 = 0,5

Примечание: ТГТ – группа с проведением гипотермии, P1- достоверность различий между группами на этапах исследования, P2 – достоверность различий внутри группы при сравнении с исходными значениями, P3 – достоверность различий в сравнении с референсными значениями

Note: THT is for hypothermia, P1 is for significant intergroup differences, P2 is for significant differences compared to the baseline, P3 is for significant differences in comparison with reference values

Сурфактантный белок А (СБ-А)

В обеих группах в исходной точке показатель был достоверно выше референсных значений примерно в 1,5 раза. Далее в группе сравнения уровень не снижался в течение

всего времени наблюдения, в группе с ТГТ показатель на этапе 24 часов уменьшался до показателя нормы, через 48 часов – не отличался от предыдущего значения (таблица 4).

Группы	Референсные значения	Динамика показателей на этапах исследования		
		Исходные	24 часа	48 часов
Группа сравнения	11,2 [7,6; 12,7]	21,6 [20,4; 28,8] p3 = 0,005	27,7 [7,7; 27,7] p2 = 0,3 p3 = 0,006	22,9 [7,8; 25,6] p2 = 0,5 p3 = 0,007
Группа ТГТ	11,2 [7,6; 12,7]	17 [14,3; 21,4] p1 = 0,5 p3 = 0,005	11,6 [10,2; 12,5] P1 = 0,006 P2 = 0,04 P3 = 0,3	9,8 [9,2; 11,9] P1 = 0,006 P2 = 0,007 P3 = 0,4

Таблица 4. Сурфактантный белок А на этапах исследования (нг/мкл)

Table 4. Dynamic assessment of surfactant protein A (ng/ μ L)

Примечание: ТГТ – группа с проведением гипотермии, P1- достоверность различий между группами на этапах исследования, P2 – достоверность различий внутри группы при сравнении с исходными значениями, P3 – достоверность различий в сравнении с референсными значениями

Note: THT is for hypothermia, P1 is for significant intergroup differences, P2 is for significant differences compared to the baseline, P3 is for significant differences in comparison with reference values

Обсуждение

Важнейшим эффектом гипотермии является снижение метаболических потребностей, особенно если это касается острого повреждения ЦНС. Традиционно считается, что темп снижения метаболических потребностей головного мозга составляет 5% на каждый градус гипотермии [9]. Отмечена также прямая сильная корреляционная связь между температурой тела и базальным метаболизмом. Гипотермия снижает потребности в энергии, что оказывает благоприятный эффект на процесс поддержания нормальных трансмембранных градиентов для ионов и нейротрансмиттеров. За счет лимитирования потребления кислорода и глюкозы мозгом гипотермия снижает проявление энергетической недостаточности в клетках, что обуславливает не только лечебный, но и профилактический терапевтический эффекты. После повреждения головного мозга увеличивается показатель нейронального лактата в силу неадекватного соотношения доставки и потребления кислорода. За счет сохранения энергетических запасов, гипотермия профилаксирует последовательное накопление лактата с развитием ацидоза [10]. Хотя гипотермия и не способна снижать накопление лактата и расход АТФ при длительном периоде

ишемии, при наличии кратковременного периода ишемии гипотермия более эффективна в отношении темпа расхода макроэргических фосфатов [11]. Данные суждения полностью подтверждаются в нашем исследовании, показатели ОО в группе ТГТ были стабильно более низкими по сравнению с группой без использования гипотермии, что, несомненно, благоприятно сказывается в плане профилактики гиперметаболизма, характерного для всех стадий ПОН [12].

Использование клинических и стандартных лабораторных маркеров тяжести ПОН, но обоснованное применение маркеров ПОН с позиции их органо-специфичности и использование маркеров-естественных метаболитов и/или внутриклеточных компонентов является современным трендом формирования диагностической базы ПОН [13,14,15]. В связи с этим мы выбрали ряд органо-специфичных маркеров для доказательства протективного характера лечебных мероприятий. Мы намеренно отказались от подробной характеристики динамики клинических и лабораторных показателей ПОН, и приводим результирующую шкалу SOFA в динамике.

Результаты исследования белка S100 бета, практически уже ставшего классическим, ис-

пользуются активно для прогнозирования возможного развития различных симптомов при черепно-мозговых травмах, состояниях после ушибов и сотрясений головного мозга, динамики нейроонкологического процесса [16]. Повышение S100 в сыворотке крови и ликворе при нарушениях мозгового кровообращения обусловлено активацией микроглии. Было показано, что в ранней фазе церебрального инфаркта микроглиальные клетки в перинфарктной зоне экспрессируют S100 и активно пролиферируют, причем белки экспрессируются не более трех дней после инфаркта. Это говорит о том, что активация постоянной популяции микроглии является ранним ответом мозговой ткани на ишемию и может быть использована как ранний маркер повреждения [17,18]. В наших исследованиях показано, что уровень белка S100 бета в группе с ТГТ снижается, что может быть признаком уменьшения повреждения нейронов в ходе реализации защитных эффектов ТГТ (прямое снижение основного обмена, снижение потребностей головного мозга, снижение выброса патоген-ассоциированных паттернов и нивелирование повреждения нейронаскулярной единицы в ходе сеанса ТГТ) [19].

С позиции профилактики ПОН путем использования ТГТ интересен еще один факт: в условиях гипотермии провоспалительные и противовоспалительные медиаторы проявляют различный уровень активности. Исследование человеческих периферических мононуклеарных клеток (ПМЯЛ) *in vitro* показало, что гипотермия вызывает смещение баланса цитокинов, продуцируемых ПМЯЛ, в провоспалительную сторону [20]. Результаты же исследований экспериментальных животных показывают, что умеренная гипотермия смягчает воспалительный ответ и увеличивает противовоспалительную активность. В дополнение, умеренная гипотермия снижает летальность при экспериментальной эндотоксинемии [21, 22]. Данная гипотеза может быть еще одним объяснением полученных в нашем исследовании данных о профилактике ПОН вследствие модуляции СВО.

БСЖК – многообещающее семейство внутриклеточных белков, выброс которых из энтероцитов ворсинчатого эпителия ЖКТ в плазму крови наблюдается в случаях нарушения интегративности тканей за счет ишемии, реперфузии и прямого повреждения тканей. Ряд авто-

ров демонстрировали высокую диагностическую значимость данной группы в отношении ее сердечной (сердечный БСЖК) и интестинальной (интестинальный БСЖК) фракций [23, 24,25]. С позиции механизмов и-БСЖК может быть задействован в отношении активации толл-подобных рецепторов в ходе системной воспалительной реакции и снижение уровня маркера косвенно свидетельствует об уменьшении выраженности *end organ damage*, то есть о регрессе дистантной органной дисфункции на фоне проводимых мероприятий ТГТ [26]. В своем исследовании мы демонстрировали, что уровень и-БСЖК на фоне ТГТ достоверно снижался, что может быть объяснено как профилактикой ишемических и реперфузионных повреждений эпителия ЖКТ, так и сохранением целостности энтероцитов на фоне снижения метаболических потребностей, вызванных ТГТ. Мы не зафиксировали достоверных отличий в группах по частоте клинических проявлений дисфункции ЖКТ (абдоминальный компартмент, острые эрозии и прочее).

Наибольший интерес в плане маркеров повреждения легких как компонента ПОН представляют собой белки-производные сурфактанта [27, 28]. Семейство сурфактантных белков способно характеризовать степень повреждения альвеоло-капиллярной мембраны за счет совместного с комплексом цитокинов RAGE участия в реализации локального воспаления в легких неинфекционной этиологии, в том числе вследствие системной воспалительной реакции [29]. Особо подчеркивается, что повреждение альвеоло-капиллярной мембраны должно быть значимым по своему объему. Авторы получили положительную корреляционную связь между уровнем СБ-А и показателями внесосудистой воды и параметрами диффузионной способности легких [28]. В ходе своих исследований мы получили достоверное снижение уровня СБ-А в группе пациентов с ТГТ. Отметим, что мы не зафиксировали у пациентов группы ТГТ достоверного снижения уровня индекса оксигенации и признаков острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) в период наблюдения, тогда как в группе сравнения наблюдалось снижение индекса оксигенации.

Клинические исходы у пациентов группы сравнения довольно сложны для интерпретации, так как достоверной разницы в летальности мы не отметили (28-дневная летальность

составил 35,7% в группе сравнения и 38% - в группе ТГТ). У всех групп имело место сопоставимое количество инфекционных осложнений (так, ИВЛ-ассоциированная пневмония наблюдалась у половины пациентов). В группе вмешательства мы не зафиксировали геморрагических осложнений, связанных с ТГТ (в этом плане безопасность и эффективность умеренной ТГТ доказана рядом исследований). Мы полагаем, что с целью выхода на доказательства клинической эффективности требуется значительно большее количество пациентов и, возможно, иная организация дизайна исследования. Пациенты, включенные в исследование в группу ТГТ, характеризовались заведомо отрицательным прогнозом в плане ПОН (невозможность стабилизации сердечного индекса даже на фоне адекватной ревазуляризации коронарного русла, что делало данную группу сомнительной в плане целостного прогноза выздоровления в госпитальный период). Однако положительная динамика прежде всего биохимических и органо-специфических маркеров ПОН делает метод ТГТ весьма перспективным.

Ограничения исследования: 1) невозможность рандомизации, равно как и подбор контрольной группы в силу неясности места, которое занимает ТГТ в комплексе интенсивного лечения и профилактики ПОН у критических больных, 2) как следствие первого пункта – малое количество пациентов, включенных в исследование, 3) отсутствие многофакторного анализа в плане влияния на исходы основного протокола лечения пациента, 4) отсутствие и потребность в дальнейшем изучении клинических исходов ПОН у группы пациентов с ТГТ.

Заключение

1. Метод ТГТ обладает потенциальными возможностями профилактики ПОН у пациентов в критических состояниях.

2. Эффективность ТГТ в отношении ПОН подтверждается как снижением уровня общего обмена и метаболических потребностей, так и нормализацией орган-специфических маркеров ПОН и отсутствием отрицательной динамики в ходе процедуры согласно данным шкалы тяжести ПОН.

Литература / References:

- Choi HA, Badjatia N, Mayer SA. Hypothermia for acute brain injury-mechanisms and practical aspects. *Nat Rev Neurol*. 2012; 8(4):214-222
- Babayan E, Zelman VL, Polushin YuS, Shegolev AV. Cerebral protection against ischemia: the actuality of a problem. *Anesthesiology and reanimatology*. 2005; (4): 4-14. Russian (Бабаян Е., Зельман В.Л., Полушин Ю.С., Щеголев А.В. Защита мозга от ишемии: состояние проблемы // Анестезиология и реаниматология. 2005; №4: 4-14).
- Drury PP, Bennet L, Gunn AJ. Mechanisms of hypothermic neuroprotection. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2010; 15(5):287-292.
- Kollmar R, Staykov D, Dörfler A, Schellinger PD, Schwab S, Bardutzky J. Hypothermia reduces perihemorrhagic edema after intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2010; 41(8): 1684-1689.
- Deng H, Han HS, Cheng D, Sun GH, Yenari MA. Mild hypothermia inhibits inflammation after experimental stroke and brain inflammation. *Stroke*. 2003; 34(10): 2495-2501.
- Grigoryev EV, Plotnikov GP, Shukevich DL, Golovkin AS. Persistent organ failure. *Circulation pathology and cardiosurgery*. 2014; 18(3): 82-86 Russian (Григорьев Е.В., Плотников Г.П., Шукевич Д.Л., Головкин А.С. Персистирующая полиорганная недостаточность. Патология кровообращения и кардиохирургия. 2014. Т.18, №3. С.82-86).
- Rosenthal MD, Moore FA. Persistent Inflammation, Immunosuppression, and Catabolism: Evolution of Multiple Organ Dysfunction. *Surg. Infect (Larchmt)*. 2016; 17 (2): 167-172
- Grigoryev EV, Shukevich DL, Plotnikov GP, Tikhonov NS. Therapeutic hypothermia: the possibilities and the perspectives. *Clinical medicines*. 2014; 92 (9): 9-16. Russian (Григорьев Е.В., Шукевич Д.Л., Плотников Г.П., Тихонов Н.С. Терапевтическая гипотермия: возможности и перспективы // Клиническая медицина. 2014. Т.92, №9. С.9-16).
- Badjatia N, Strongilis E, Prescutti M, Fernandez L, Fernandez A, Buitrago M et al. Metabolic benefits of surface counter warming during therapeutic temperature modulation. *Crit Care Med*. 2009; 37(6):1893-1897.
- Ceulemans AG, Zgavc T, Kooijman R, Hachimi-Idrissi S, Sarre S, Michotte Y. The dual role of the neuroinflammatory response after ischemic stroke: modulatory effects of hypothermia. *J Neuroinflammation*. 2010; (7):74.
- Sadaka F, Veremakis C. Therapeutic hypothermia for the management of intracranial hypertension in severe traumatic brain injury: a systematic review. *Brain Inj*. 2012; 26 (7-8): 899-908.
- Shankaran S, Laptook AR, Ehrenkranz RA, Tyson JE, McDonald SA, Donovan EF et al. Whole-body hypothermia for neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. *N Engl J Med*. 2005; 353 (15):1574-1584.
- Shapiro NI, Trzeciak S, Hollander JE, Birkhahn R, Otero R, Osborn TM et al. A prospective, multicentre derivation of a biomarker panel to assess risk of organ dysfunction, shock, and death in emergency department patients with suspected sepsis. *Crit Care Med*. 2009; 37 (1): 96-104.
- Adib-Conquy M, Cavaillon JM. Stress molecules in sepsis and systemic inflammatory response syndrome. *FEBS Lett*. 2007; 581 (19): 3723-3733.
- Lukaszewicz AC, Griénay M, Resche-Rigon M, Pirracchio R, Favier V, Boval B et al. Monocytic HLA-DR expression in intensive care patients: interest for prognosis and secondary infection prediction. *Crit Care Med*. 2009; 37 (10): 2746-2752.

16. Routsis C, Stamatakis E, Nanas S, Psachoulia C, Stathopoulos A, Koroneos A et al. Increased levels of serum S100b protein in critically ill patients without brain injury. *Shock*. 2006; 26 (1): 20-24.
17. Bottiger BW, Mobes S, Glatzer R, Bauer H, Gries A, Bärtsch P et al. Astroglial protein S100B is an early and sensitive marker of hypoxic brain damage and outcome after cardiac arrest in humans. *Circulation*. 2001; 103 (22): 2694-2698.
18. Fries M, Bickenbach J, Henzler D, Beckers S, Dembinski R, Sellhaus B et al. S-100 protein and neurohistopathologic changes in a porcine model of acute lung injury. *Anesthesiology*. 2005; 102 (4): 761-767.
19. Han HS, Karabiyikoglu M, Kelly S, Sobel RA, Yenari MA. Mild hypothermia inhibits nuclear factor-kappaB translocation in experimental stroke. *J.Cereb. Blood Flow Metab*. 2003; 23:589–598.
20. Huet O, Kinirons B, Dupic L, Lajeunie E, Mazoit JX, Benhamou D et al. Induced mild hypothermia reduces mortality during acute inflammation in rats. *Acta Anaesthesiol. Scand*. 2007; 51 (9):1211–1216
21. Qiu J, Nishimura M, Wang Y, Sims JR, Qiu S, Savitz SI et al. Early release of HMGB-1 from neurons after the onset of brain ischemia. *J. Cereb. Blood Flow Metab*. 2008; 28 (5):927-938.
22. Kadhim HJ, Duchateau J, Sebire G. Cytokines and brain injury: invited review. *J Intensive Care Med*. 2008; 23 (4): 236-249
23. Makowski L, Hotamisligil GS. Fatty acid binding proteins – the evolutionary crossroads of inflammatory and metabolic responses. *J Nutr*. 2004; 134 (9): 2464S-2468S.
24. Pelsers MM, Namiot Z, Kisielewski W, Namiot A, Januszkiewicz M, Hermens WT et al. Intestinal-type and liver-type fatty acid-binding protein in the intestine. Tissue distribution and clinical utility. *Clin Biochem*. 2003; 36 (7): 529-535.
25. Relja B, Szermutzky M, Henrich D, Maier M, de Haan JJ, Lubbers T et al. Intestinal-FABP and liver-FABP: novel markers for severe abdominal injury. *Acad Emerg Med*. 2010; 17(7): 729-735.
26. Schellekens DH, Grootjans J, Dello SA, van Bijnen AA, van Dam RM, Dejong CH et al. Plasma intestinal fatty acid-binding protein levels correlate with morphologic epithelial intestinal damage in a human translational ischemia- reperfusion model. *J. Clin Gastroenterol*. 2014; 48(3): 253-260.
27. Grigoryev EV, Churlyayev YuA, Razumov AS. The biomarkers of acute lung injury. *General reanimatology*. 2006; 2(4): 94-99. Russian (Григорьев Е.В., Чурляев Ю.А., Разумов А.С. Биомаркеры острого повреждения легких // Общая реаниматология. 2006. Т.2, №4. С.94-99).
28. Moroz VV, Golubev AM, Kuzovlev AN, Pisarev VM, Polovnikov SG, Shabanov AK et al. Surfactant protein A – the prognostic biomarkers in acute respiratory distress syndrome. *General reanimatology*. 2013; 9(3): 5-13. Russian (Мороз В.В., Голубев А.М., Кузовлев А.Н., Писарев В.М., Половников С.Г., Шабанов А.К. с соавт. Сурфактантный протеин А (SP-A) – прогностический молекулярный биомаркер при остром респираторном дистресс синдроме. // Общая реаниматология. 2013. Т.9, №.3. С.5-13).
29. Cross LJ, Matthay MA. Biomarkers of acute lung injury: insights into the pathogenesis of acute lung injury. *Crit. Care Clin*. 2011; 27 (2): 355-377.

Сведения об авторах

Плотников Георгий Павлович – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории критических состояний ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово, Россия

Галимзянов Дамир Мансурович – кандидат медицинских наук, заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии МБУЗ «Кемеровский кардиологический диспансер», г. Кемерово, Россия

Шукевич Дмитрий Леонидович – доктор медицинских наук, заведующий лабораторией критических состояний ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Кемерово, Россия

Матвеева Вера Геннадьевна – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории клеточных технологий ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово, Россия

Григорьев Евгений Валерьевич – доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной и лечебной работе ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Кемерово, Россия

Корреспонденцию адресовать:

Григорьев Евгений Валерьевич
650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6
grigev@kemcardio.ru

Authors

Dr. Georgiy P. Plotnikov, MD, PhD, Leading Researcher, Laboratory of Critical Care, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation

Contribution: conceived and designed the study; performed literature search and analysis; wrote the article.

Dr. Damir M. Galymzyanov, MD, PhD, Head of Intensive Care Unit, Kemerovo Cardiology Dispensary, Kemerovo, Russian Federation

Contribution: performed the treatment; collected the specimens.

Prof. Dmitriy L. Shukevich, MD, PhD, Professor, Department of Anesthesiology and Intensive Care, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation; Head of the Laboratory of Critical Care, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation

Contribution: conceived and designed the study; wrote the article.

Dr. Vera G. Matveeva, MD, PhD, Senior Researcher, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation

Contribution: performed enzyme-linked immunosorbent assay.

Prof. Evgeniy V. Grigoriev, MD, PhD, Head of the Department of Anesthesiology and Intensive Care, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation; Deputy CEO, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation

Contribution: conceived and designed the study.

Corresponding author:

*Prof. Evgeniy V. Grigoriev,
Sosnovy Boulevard 6, Kemerovo, 650002, Russian Federation*

E-mail: grigev@kemcardio.ru

Acknowledgements: *There was no funding for this project.*