

**Российский университет
дружбы народов**



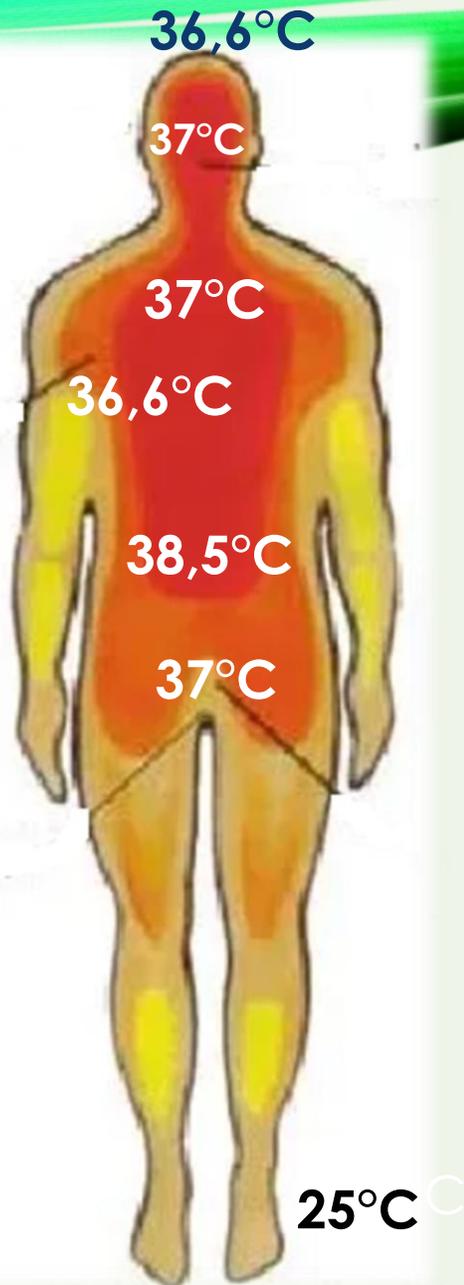
**Федеральный научно-клинический центр
реаниматологии и реабилитологии**



ЭНДОГЕННЫЕ МЕХАНИЗМЫ ЦИТОПРОТЕКЦИИ (ТЕХНОЛОГИИ ПОВЫШЕНИЯ КЛЕТОЧНОЙ ТОЛЕРАНТНОСТИ)

Шевелев О.А.

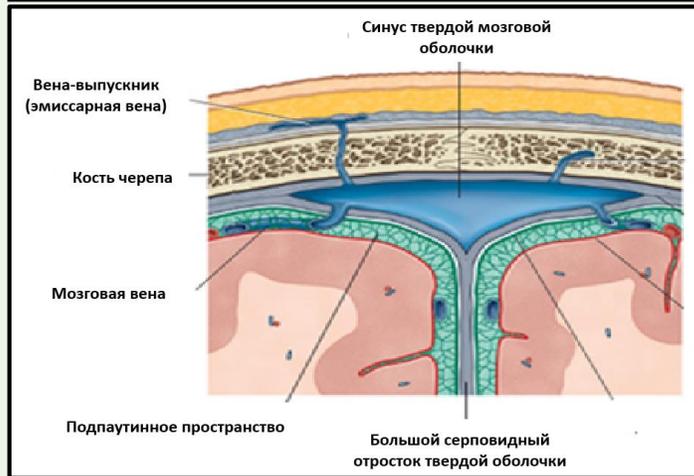
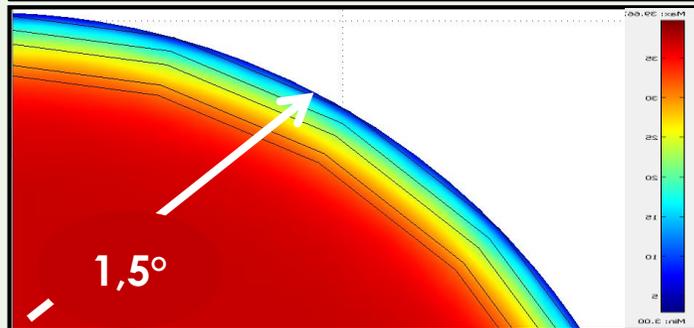
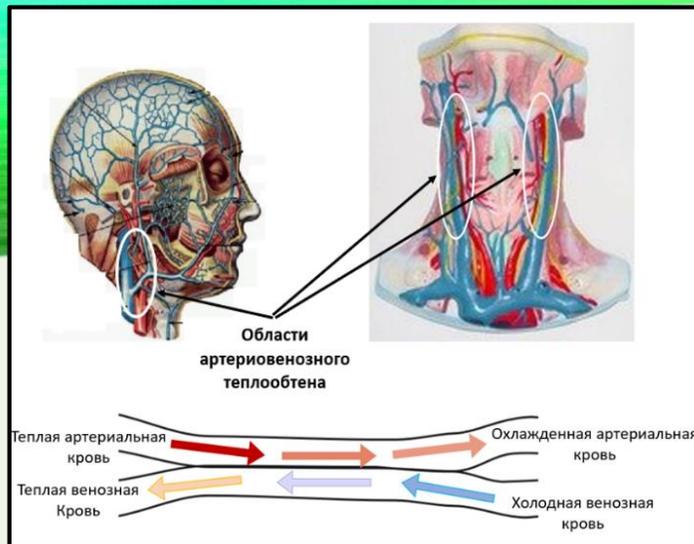
**Москва
2022 г.**



ТЕМПЕРАТУРНАЯ ГЕТЕРОГЕННОСТЬ

- Температурная гетерогенность тепловой оболочки в большой степени определяется температурой окружающей среды и энергичностью периферического кровотока ($25^{\circ}\text{C} \dots 36,6^{\circ}\text{C}$, $\Delta T \sim 10-12^{\circ}\text{C}$).
- Температурная гетерогенность теплового ядра связана с различиями в уровне метаболизма органов и элиминацией избытка теплоты с током крови ($37^{\circ}\text{C} \dots 38,5^{\circ}\text{C}$, $\Delta T \sim 2-2,5^{\circ}\text{C}$).
- Внутриорганный температурная гетерогенность присуща головному мозгу и в норме в покое достигает $1,5-2,5^{\circ}\text{C}$.
- Диагностическое значение имеют не только абсолютные значения температуры различных отделов тела, но и уровень температурной гетерогенности, отражающий функциональную гетерогенность в органах и системах организма.

ТЕРМОГОМЕОСТАЗ ГОЛОВНОГО МОЗГА



Метаболизм головного мозга (80% - кора больших полушарий) сопровождается высвобождением 20% всей теплоты организма в покое, требует ~ 20% глюкозы, кислорода и МОК при массе мозга менее 2% от массы тела.



Общая теплопродуктивность мозга в покое составляет 20 – 25 ккал/час или около 20 Вт и является в норме относительно постоянной величиной. Общая теплопродуктивность организма в покое 100-120 Вт.



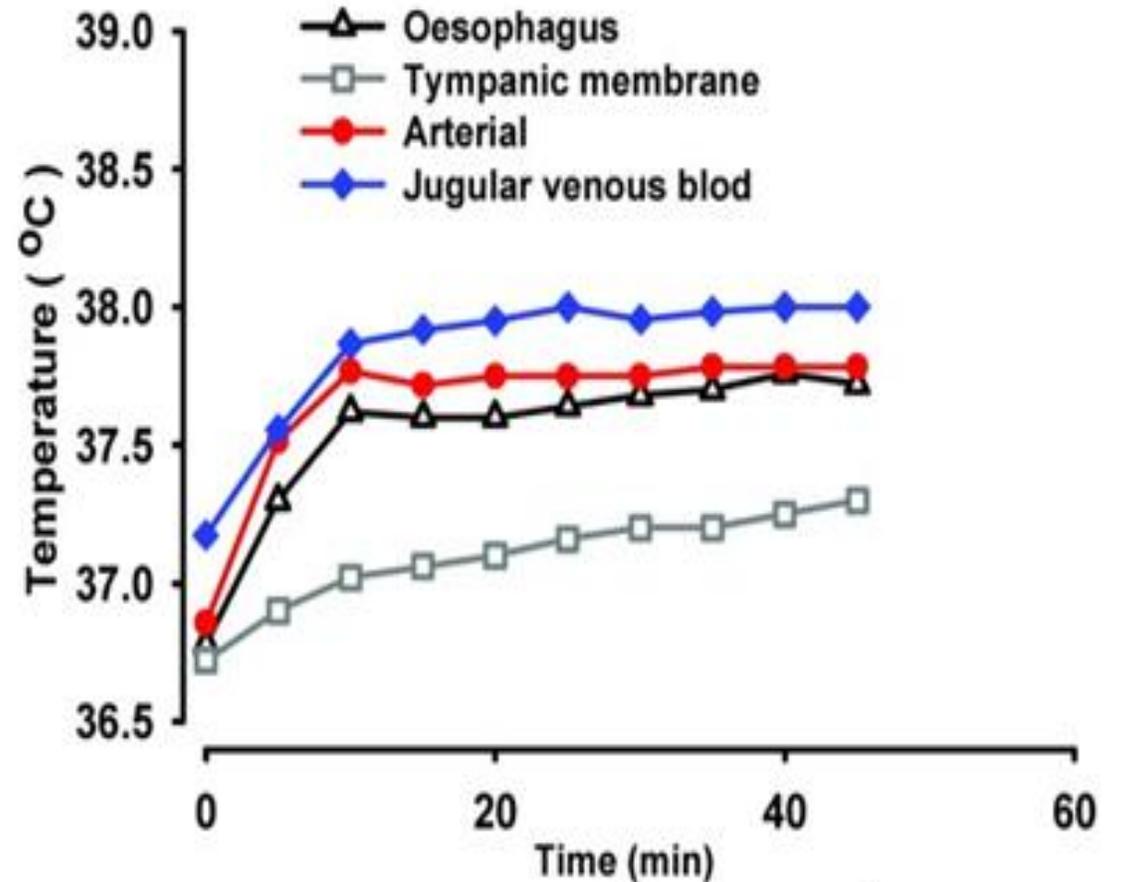
Избыток образующейся теплоты удаляется от головного мозга конвекционно.



В норме радиальный температурный градиент головного мозга составляет ~ 1,5°C, полушарный 1,5 – 2,5°C.

ПРИЧИНЫ НАРУШЕНИЯ ТЕПЛОВОГО БАЛАНСА ГОЛОВНОГО МОЗГА

- Мощный метаболизм и тепловыделение.
- Зависимость перфузии от потребности в субстрате и кислороде (ауторегуляция), а не от температуры тела или мозга.
- Пассивные пути элиминации избытка теплоты.
- Теплота накапливается в головном мозге при лихорадке и физической гипертермии.
- Метаболизм нарастает при эмоциональном возбуждении и стрессе, лихорадке, аффекте, гипоксически-ишемических состояниях и нейротравме.
- Температура внутренне влияет на деятельность мозга.





ЦЕРЕБРАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕРМИЯ ПРИ ПОРАЖЕНИЯХ ГОЛОВНОГО МОЗГА

- В 1947 г. профессор Арутюнов А.И. описал свои впечатления о военной ЧМТ: «из области травмы и дефекта черепа на руки изливался горячий ликвор...»
- При повреждении мозга (нейротравма, ОНМК) в 32% случаев развивается скрытая церебральная гипертермия без подъема базальной температуры с очагами предельно высокого образования тепла ($>41^{\circ}\text{C}$). (Broessner G. e.a., *Stroke*, 2009; Karaszewski B. e.a., *Brain* 2009)
- В первые часы после фокальной ишемии нарастает температурная гетерогенность мозга с формированием зон высокой и низкой температуры: «полутень» - 39°C , ядро инсульта - 34°C , а температура мозга оказывается всегда выше, чем температура теплового центра. (Laura Mcilvoy, *Journal of Neuroscience Nursing*, 2004; Busto R., e.a., *J. Cereb Blood Flow Metab.*, 1987)
- Термомониторинг необходим для прогноза тяжести течения острого периода ишемического инсульта и определения стратегии терапии. (W.N. Whiteley, e.a., *Neurology*, 2012; V.S.Hollis, *Optical Tomography and Spectroscopy of Tissue IV*, 2001; S. Mrozek, F. Vardon, *Anesthesiology Research and Practice*, 2012)

МЕТОДИКИ РЕГИСТРАЦИИ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ТЕМПЕРАТУРЫ

Косвенная оценка температуры мозга на основании регистрации температуры в различных областях теплового центра (прямая кишка, пищевод, мочевой пузырь, артериальная и венозная кровь, ротоносоглотка, тимпаническая температура).

Регистрация ЭМГ излучения:
ИК и СВЧ

В инфракрасном диапазоне
($\lambda = 0,3-10$ мкм, частота 10^{14} Гц) – поверхностное тепловыделение при глубине около 100 мкм.

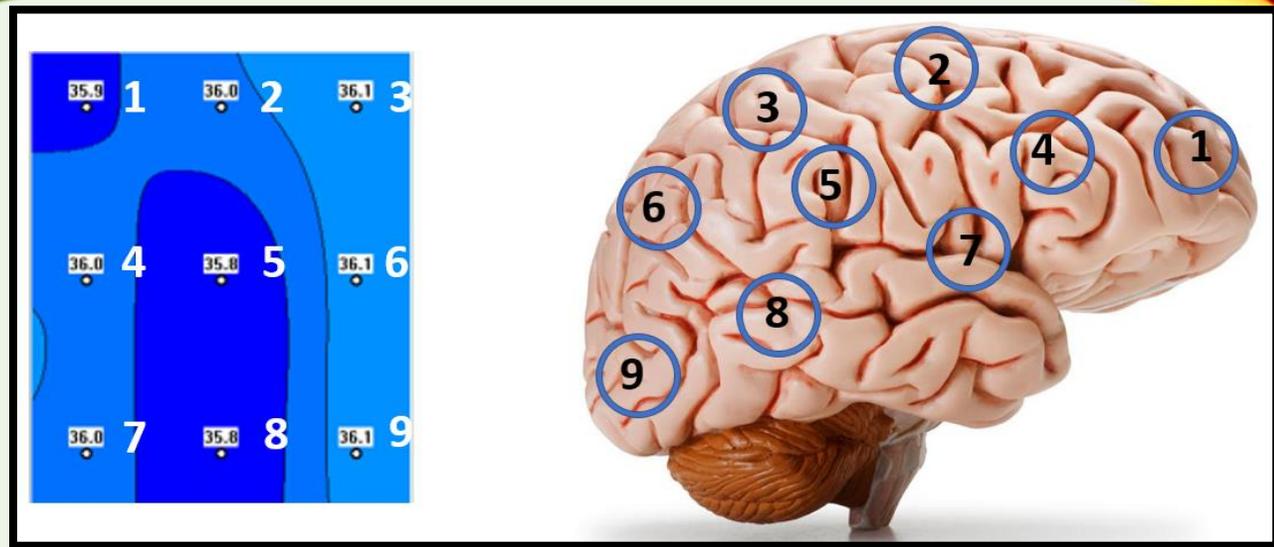
В радиотепловом диапазоне
($\lambda = 3-60$ см, 1-10 ГГц, глубина измерения 5 – 8 см) – кора больших полушарий
(I. Goryanin e.a. Passive microwave radiometry in biomedical studies/Drug Discovery Today. 2020)

Прямая инвазивная регистрация температуры мозга имплантируемыми датчиками (паренхима, желудочки, ликворные пространства).

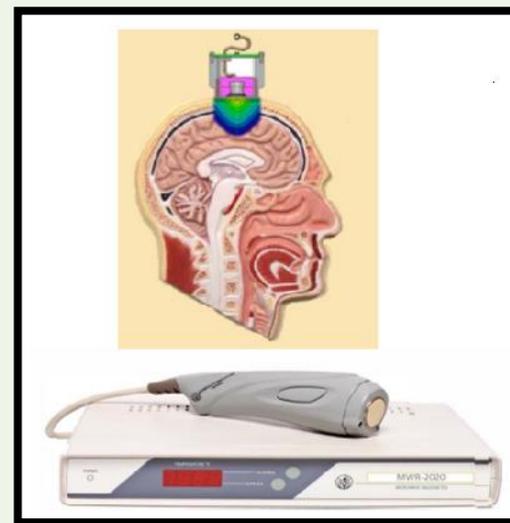
Неинвазивные методы регистрации

Магнитно-резонансная термометрия (протонная ЯМР-спектроскопия) измерение смещений резонансной частоты протонов ^1H
(Гуляев с соавт/Ж-л Радиоэлектроника, 2013).

МИКРОВОЛНОВАЯ РАДИОТЕРМОМЕТРИЯ КОРЫ БОЛЬШИХ ПОЛУШАРИЙ



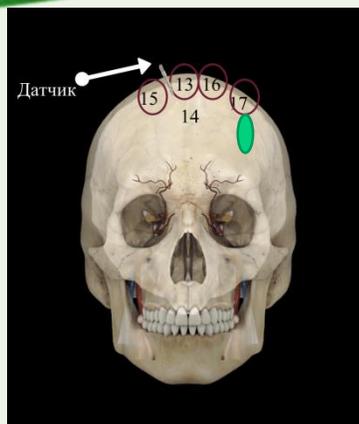
Проекция областей регистрации температуры
коры мозга



PTM-01-РЭС

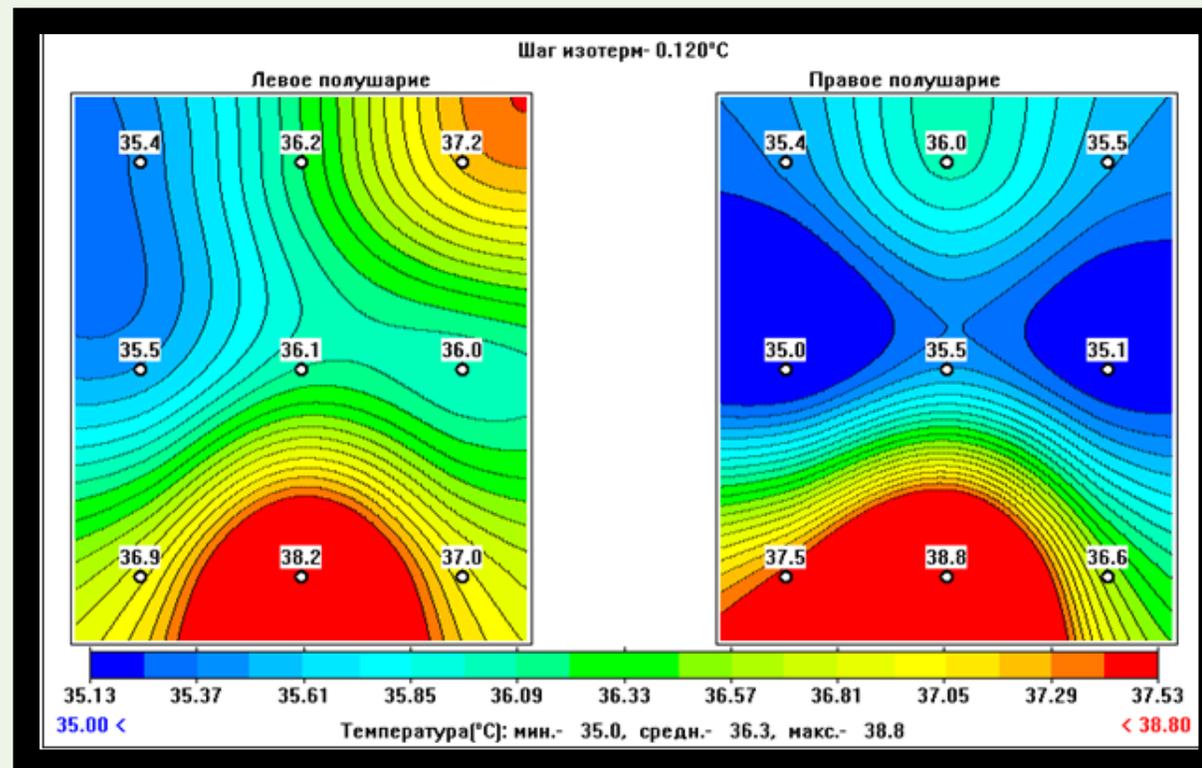
O. Shevelev e.a. Using medical microwave radiometry for brain temperature measurements/ Drug Discovery Today, 2021

РЕГИСТРАЦИЯ ТЕМПЕРАТУРЫ МОЗГА У ПАЦИЕНТОВ С ЧМТ ИМПЛАНТИРОВАННЫМ ТЕРМОДАТЧИКОМ (PRESSIO®, SORHUSA) И РАДИОТЕРМОМЕТРОМ (РТМ-01)



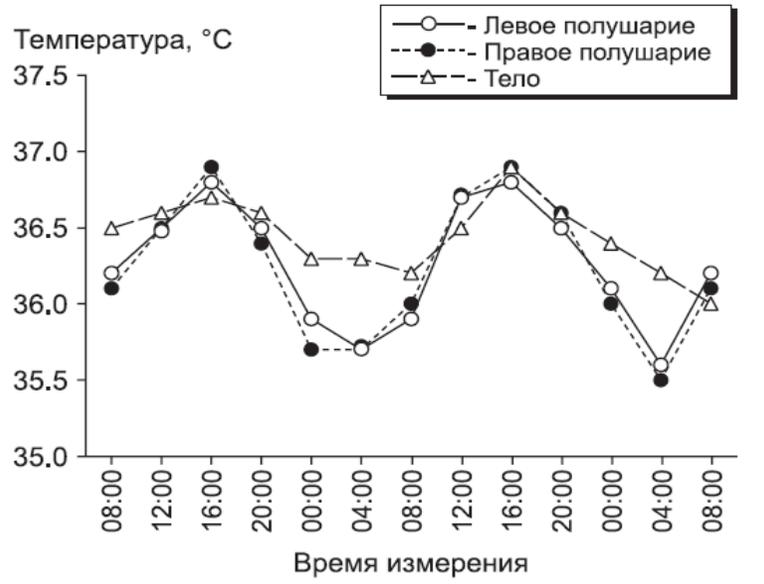
$$\Delta T_{inv/rad} = \pm 0,23^{\circ}\text{C}$$

	$T_{inv}^{\circ}\text{C}$	$Trad^{\circ}\text{C}$
$M \pm m$	$37,01 \pm 0,29$	$37 \pm 0,33$

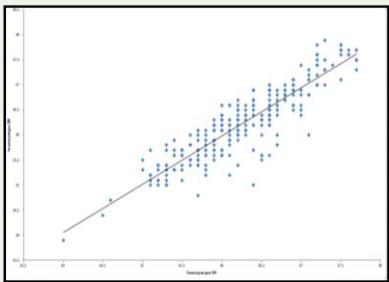
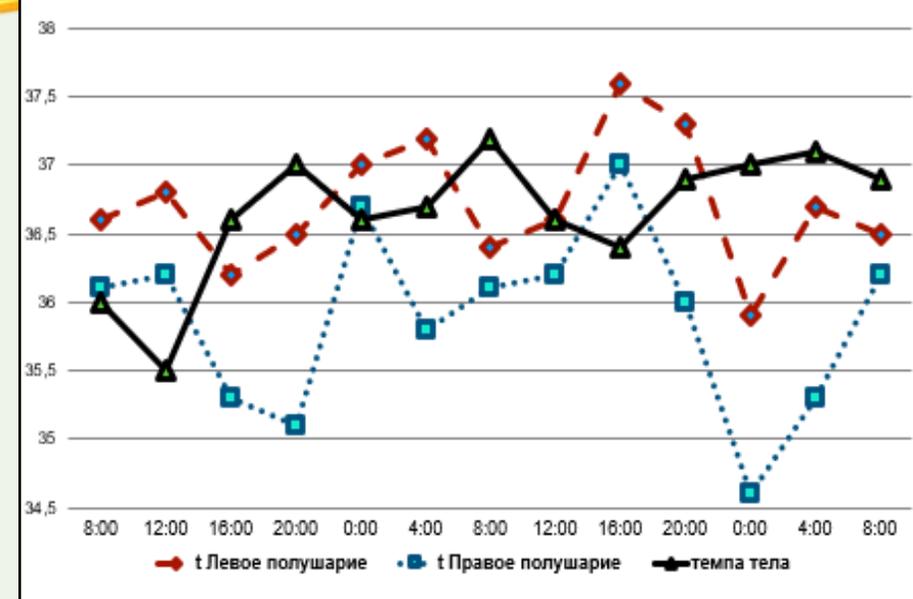


Примечания:

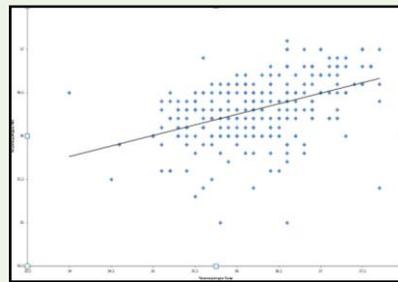
1. Измерения проведены у пациентов с ЧМТ (N = 26), в разные дни (N = 200).
2. КК $T_{inv}^{\circ}\text{C}/Trad^{\circ}\text{C} = 0,831$ ($p < 0,05$)
3. Глубина погружения ($T_{inv}^{\circ}\text{C}$) 5-6 см, расстояние $T_{inv}^{\circ}\text{C}/Trad^{\circ}\text{C} \sim 5-7$ см.



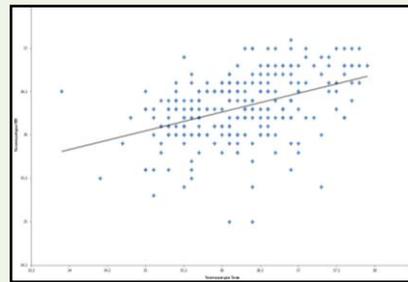
СУТОЧНЫЕ РИТМЫ ТЕМПЕРАТУРЫ МОЗГА И ТЕЛА У ЗДОРОВЫХ И ПАЦИЕНТОВ С ПОРАЖЕНИЯМИ МОЗГА



ЛП Vs ПП
 $r=0.899$
ЛП Vs ПП



ЛП Vs ТТ
 $r=0.446$
ЛП Vs ТТ



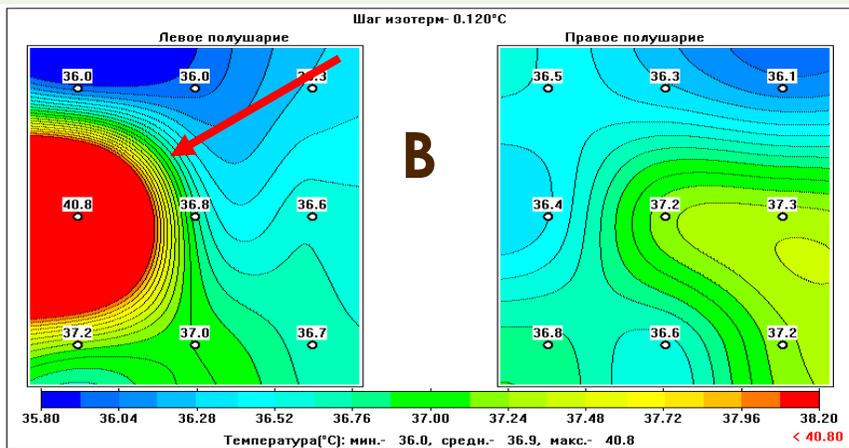
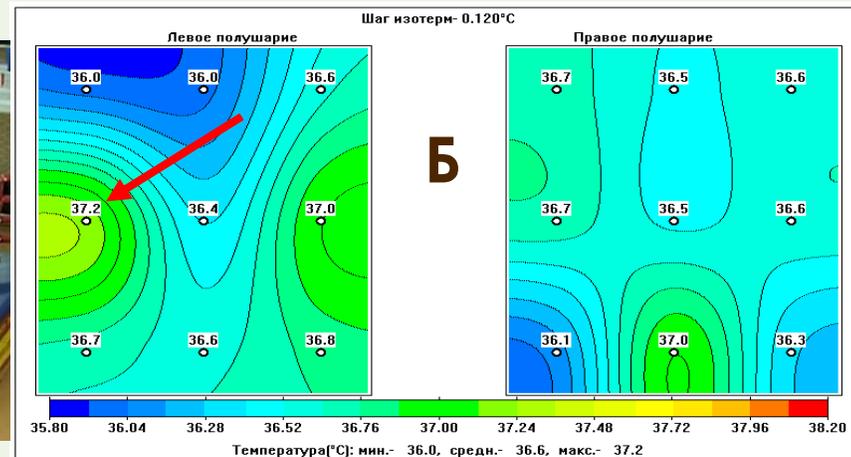
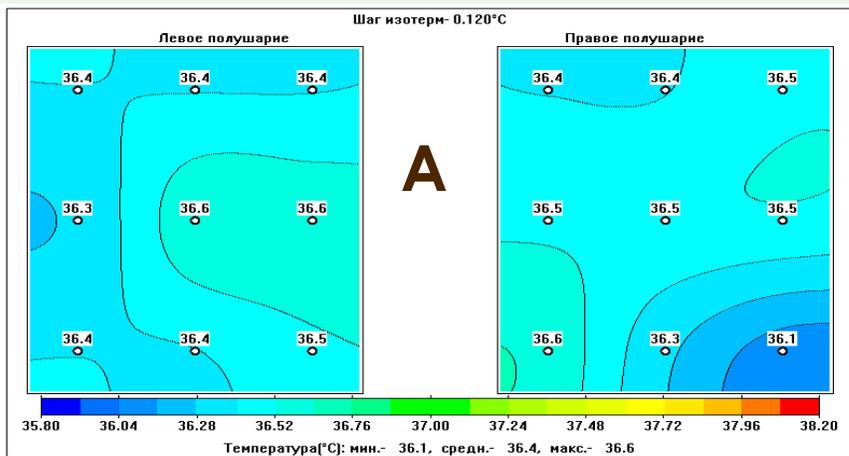
ПП Vs ТТ
 $r=0.425$
ПП Vs ТТ

ЛП Vs ПП
 r от 0,121 - до
0,911

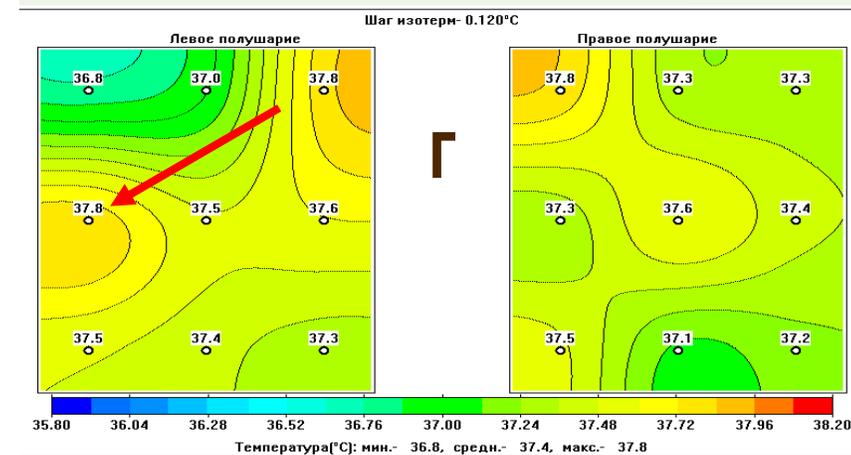
ЛП Vs ТТ
 r от 0,155 – до 0,589

ПП Vs ТТ
 r от -0,274 до 0,645

ТЕМПЕРАТУРА КОРЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА СПОРТСМЕНА-БОКСЕРА ПЕРЕД ТРЕНИРОВКОЙ (А), ПОСЛЕ 20-ТИ МИНУТНОЙ РАЗОГРЕВАЮЩЕЙ ТРЕНИРОВКИ (Б), ПОСЛЕ СПАРРИНГА (В), ЧЕРЕЗ ЧАС ПОСЛЕ СПАРРИНГА (Г)



Микроволновая радиотермометрия позволяет выявить факт получения спортивной ЧМТ до появления изменений на КТ/МРТ, при стертости неврологической симптоматики

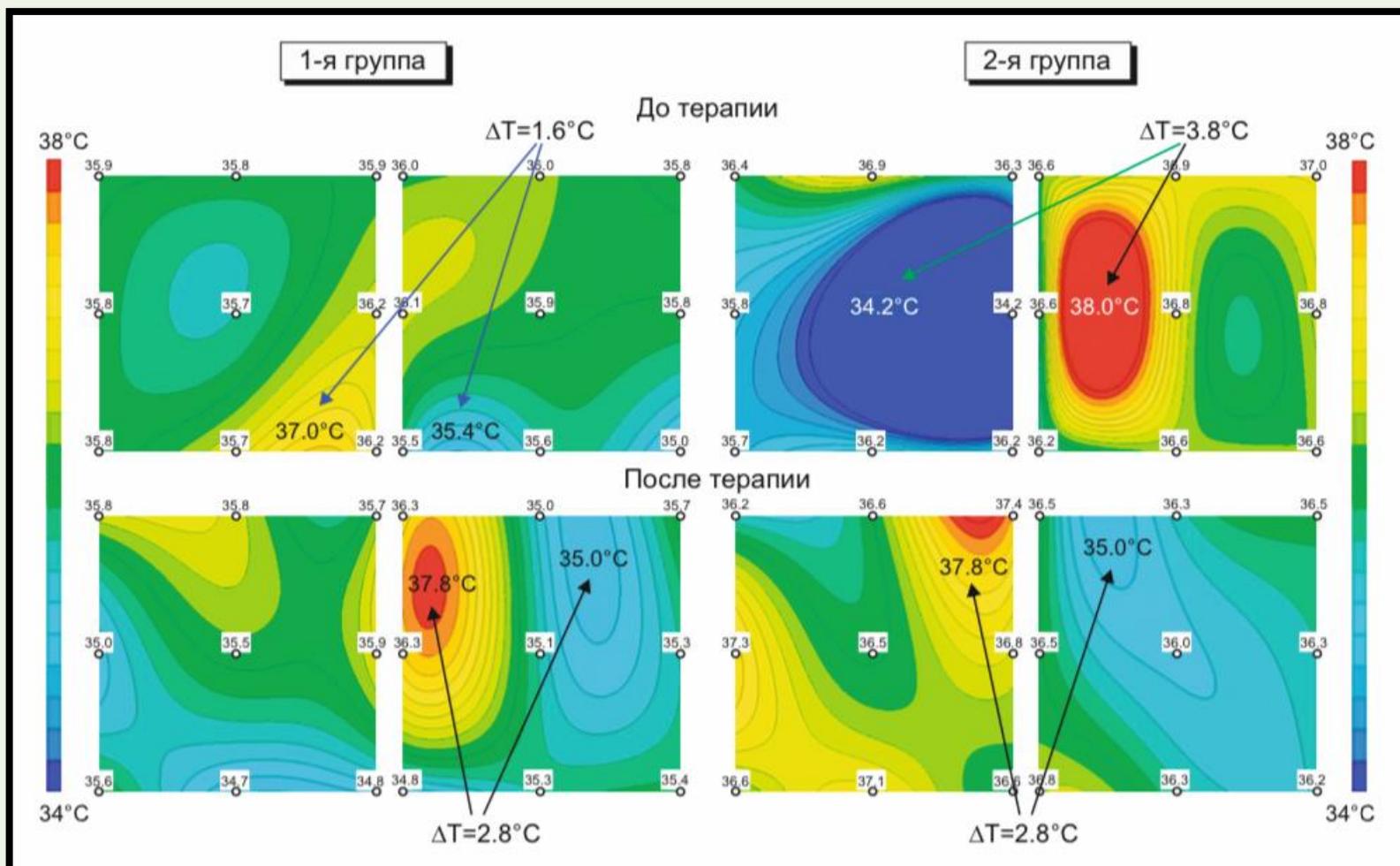




ПАЦИЕНТЫ С ШИЗОФРЕНИЕЙ ПРИ ПОСТУПЛЕНИИ НА ВЫСОТЕ ПСИХОТИЧЕСКОГО ПРИСТУПА И ПОСЛЕ ТЕРАПИИ

Низкая температурная гетерогенность при относительно легкой форме течения заболевания

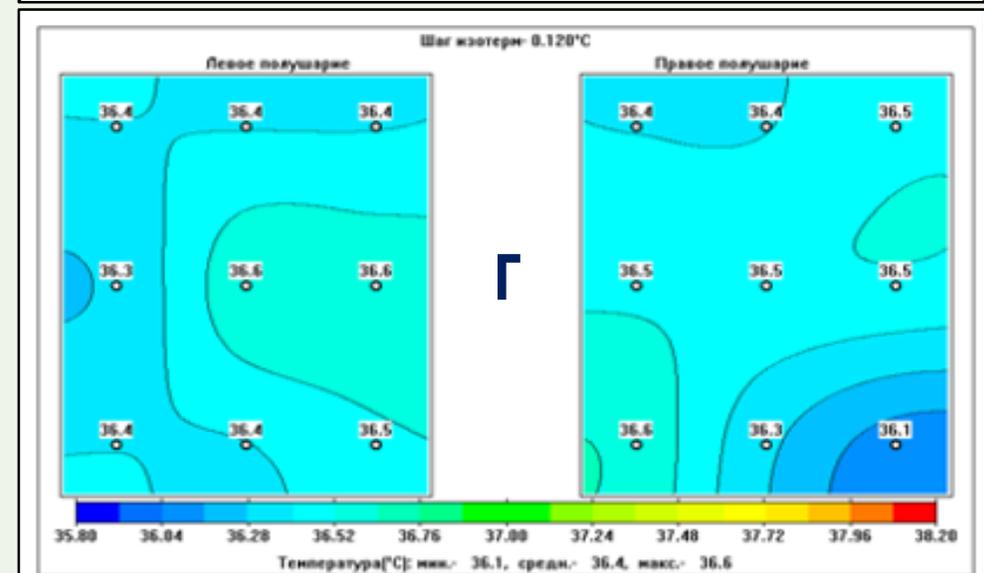
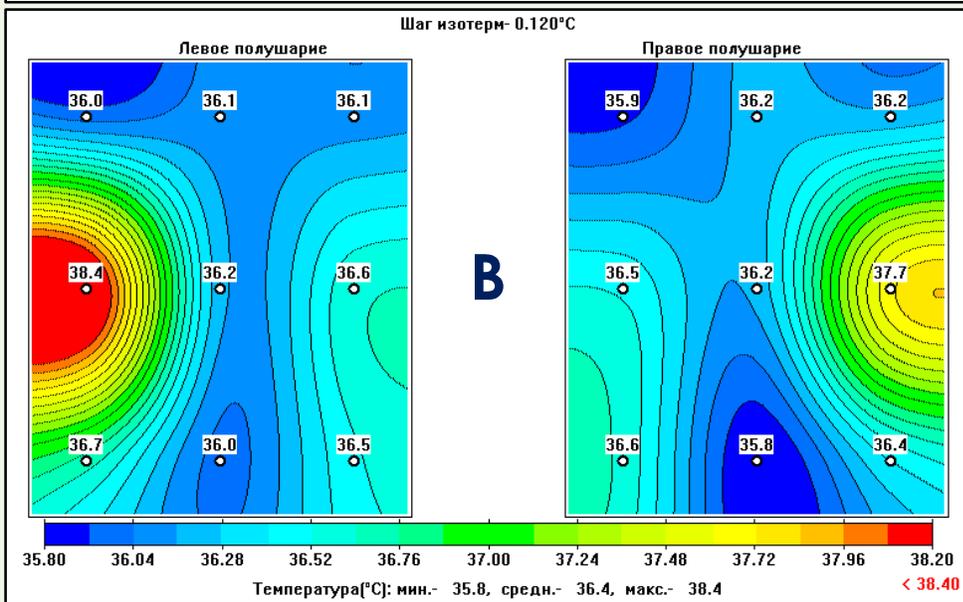
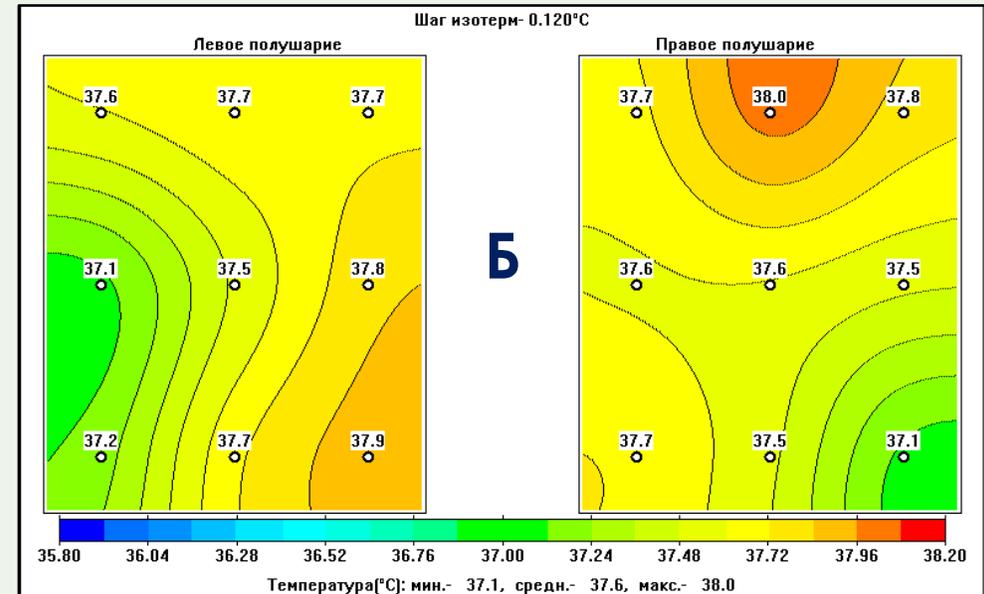
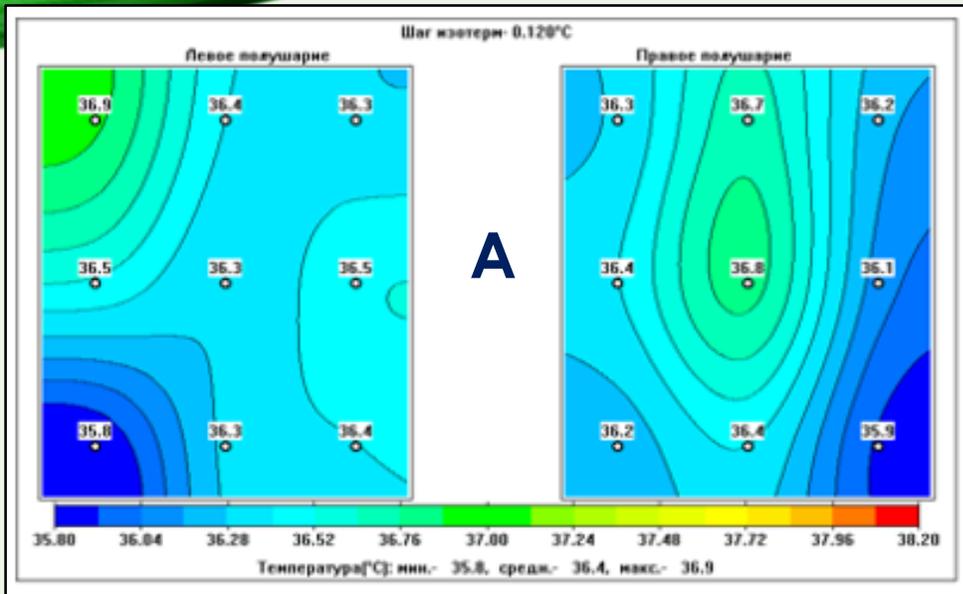
Повышение температурной гетерогенности под влиянием терапии сопровождается выраженной редукцией психотической симптоматики



Высокая температурная гетерогенность отражает выраженность воспалительной реакции у пациентов с тяжелой формой заболевания

Снижение температурной гетерогенности под влиянием терапии сопровождается умеренной редукцией психотической симптоматики (толерантность к терапии)

ТЕМПЕРАТУРА КОРЫ БОЛЬШИХ ПОЛУШАРИЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА ЗДОРОВОГО (А), ПАЦИЕНТОВ С ИИ (Б, В) И ПАЦИЕНТА В ВС (Г)



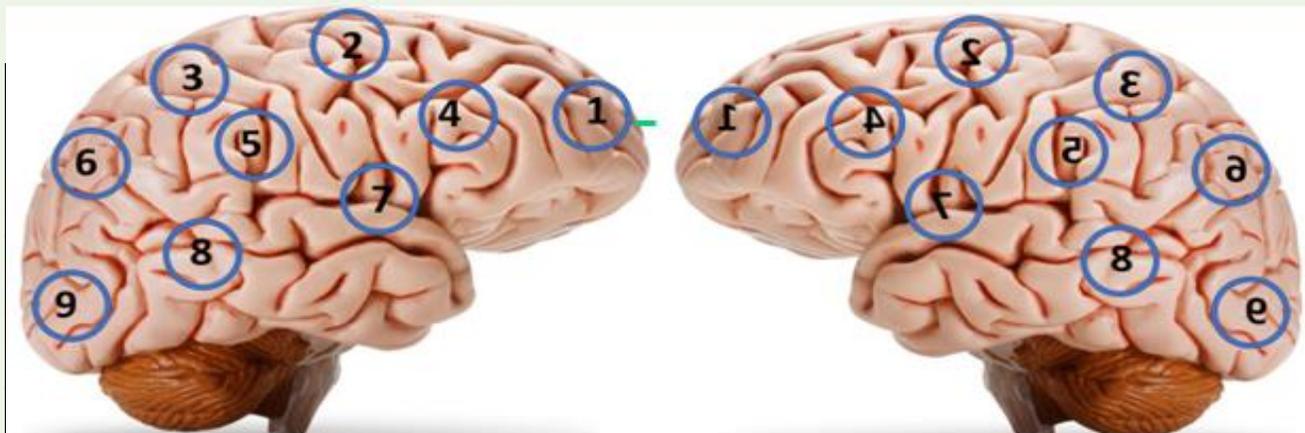


КОРРЕЛЯЦИОННЫЕ МЕЖПОЛУШАРНЫЕ СВЯЗИ У ЗДОРОВЫХ ЛИЦ, ПАЦИЕНТОВ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА И В ВС

Для здоровых характерно наличие положительных связей средней силы (от $0,494 \pm 0,09$ до $0,747 \pm 0,07$)

У пациентов в остром периоде инсульта температурная гетерогенность существенно увеличена (от $-0,370 \pm 0,09$ до $0,848 \pm 0,05$)

У пациентов в вегетативном состоянии температурная гетерогенность существенно снижена (от $0,914 \pm 0,05$ до $0,971 \pm 0,04$)



1 ЛП – 1 ПП
2 ЛП – 2 ПП
3 ЛП – 3 ПП
4 ЛП – 4 ПП
5 ЛП – 5 ПП
6 ЛП – 6 ПП
7 ЛП – 7 ПП
8 ЛП – 8 ПП
9 ЛП – 9 ПП



МИКРОВОЛНОВАЯ РАДИОТЕРМОМЕТРИЯ И УПРАВЛЕНИЕ ТЕМПЕРАТУРОЙ КОРЫ МОЗГА

- РТМ позволяет выявить скрыто протекающую церебральную гипертермию, развивающуюся на уровне коры больших полушарий при острых поражениях головного мозга.
- Чрезмерное повышение функциональной гетерогенности в системе между её элементами разрушает систему, а чрезмерно низкая функциональная гетерогенность сопровождается формированием сильных (жестких) связей между элементами системы, снижает её функциональные возможности, а сильные возмущения в системе могут привести к её «полому» (П.К. Анохин, 1964).

Гипотеза:

понижив чрезмерно высокую температурную (функциональную) гетерогенность и повысив сниженную можно добиться повышения функционального резерва в системе в целом.

ГИПОТЕЗА

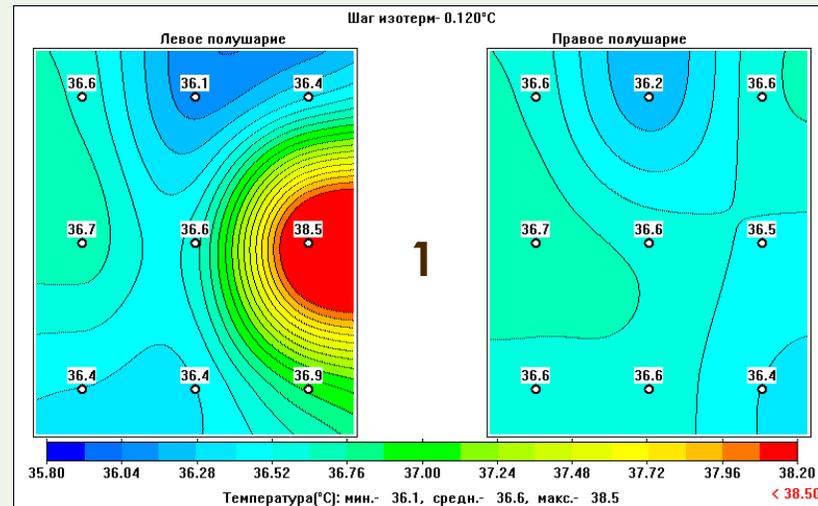
- Понизить чрезмерно высокую температурную (функциональную) гетерогенность коры больших полушарий с очаговой гипертермией возможно применив длительную селективную краниocereбральную гипотермию (КЦГ), по завершении которой следует обеспечить медленное спонтанное согревание (согревание в условиях нормотермии)
- Повысить сниженную температурную (функциональную) гетерогенность возможно применив короткий период селективной гипотермии коры больших полушарий, позволяющий понизить температуру коры на 2-3°С, по завершении которого следует обеспечить быстрое спонтанное согревание



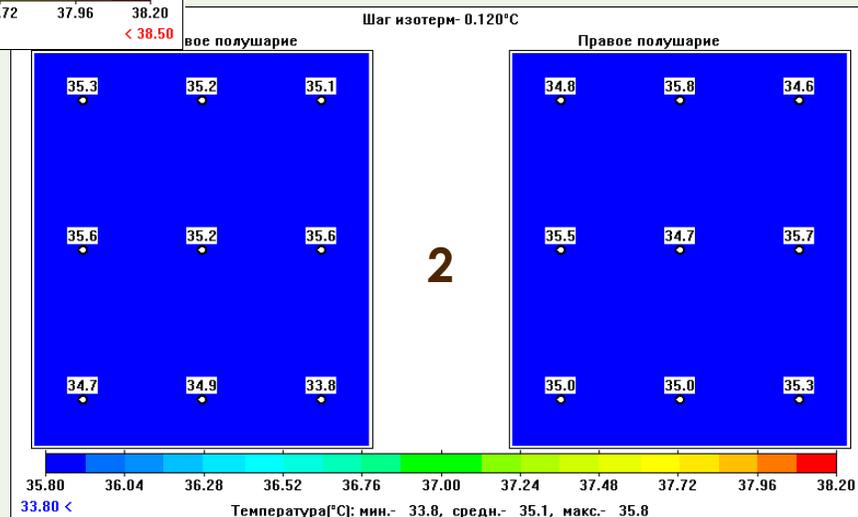
ТЕМПЕРАТУРА МОЗГА ПАЦИЕНТА С ИИ ДО И ПОСЛЕ КЦГ

(8 - 24 ЧАСА ИНДУКЦИИ СЕЛЕКТИВНОЙ ГИПОТЕРМИИ КОРЫ МОЗГА)

Пациент с ИИ (1): Т тела 37,2 °С, Т мозга 38,5/36,1 °С, ΔТ 2,4 °С;
после КЦГ:(2): Т тела 36,8 °С, Т мозга 34,7/35,4 °С, ΔТ=1,3 °С.



24 часа КЦГ позволяет понизить температуру коры мозга до 30-32°C при сохранении нормотермии (плавное согревание)



Снижение высокой термогетерогенности + нейропротекторные эффекты локальной гипотермии коры мозга

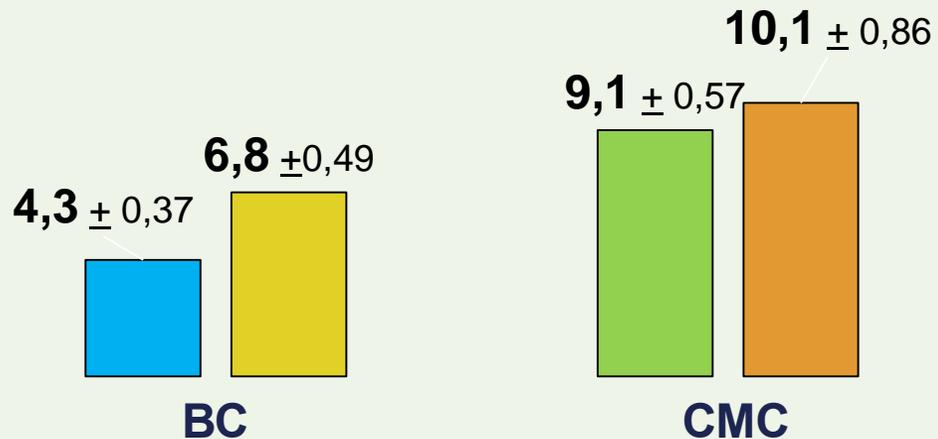
Эффекты: быстрое и стойкое снижение неврологического дефицита, повышение уровня сознания, снижение летальности, улучшение функционального результата терапии
(Шевелев О.А. и др. Терапевтическая гипотермия, РУДН, 2019)

Шкала CRS-R

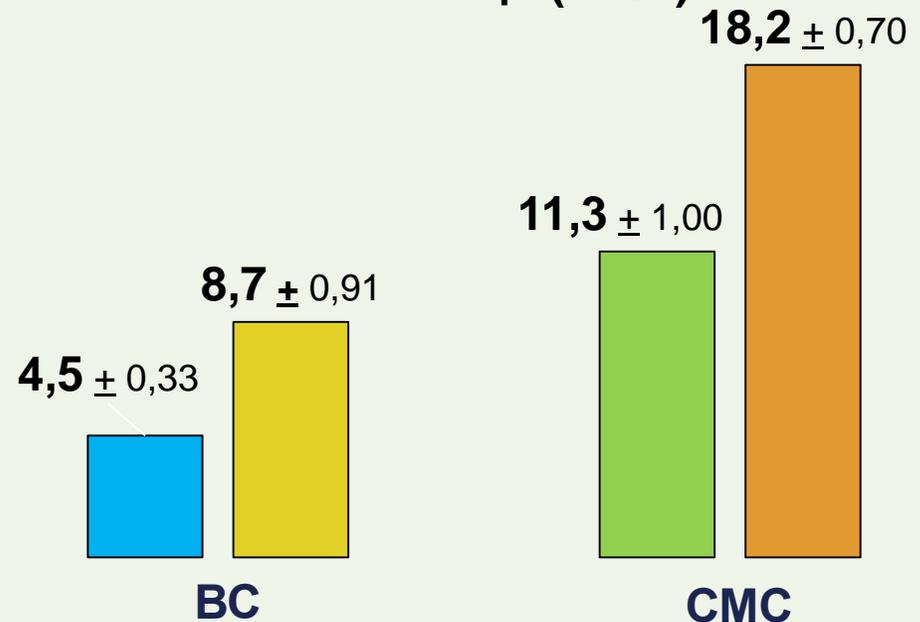
- ✓ Слух
- ✓ Зрение
- ✓ Двигательная и речевая функции
- ✓ Коммуникативность
- ✓ Уровень бодрствования

ПРЕРЫВИСТАЯ СЕЛЕКТИВНАЯ ГИПОТЕРМИЯ КОРЫ БОЛЬШИХ ПОЛУШАРИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ХНС (БЕЗ ПЕРИОДА ПЛАВНОГО СОГРЕВАНИЯ)

Пациенты в ВС и СМС, стандартная терапия и реабилитация без КЦГ (n=50)



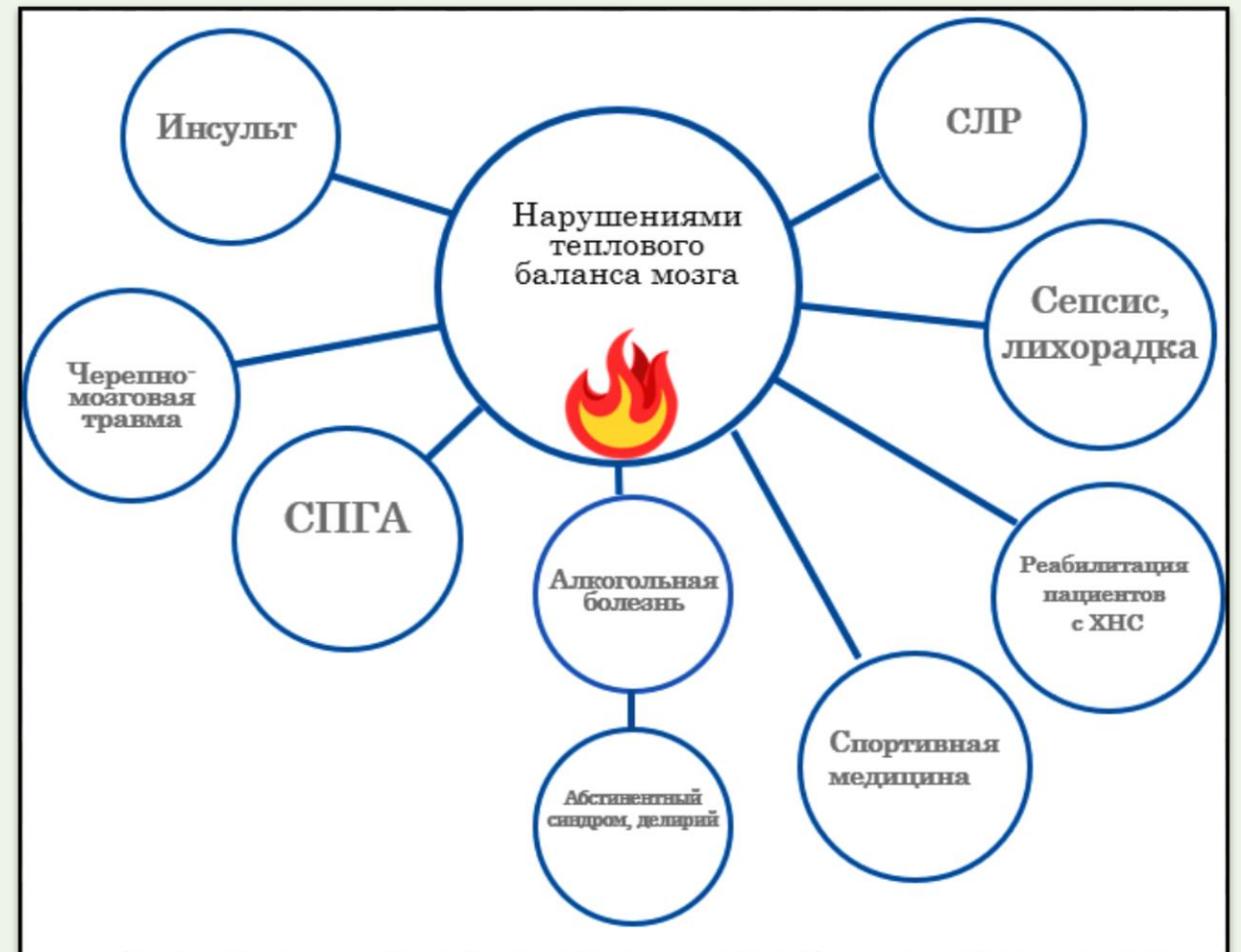
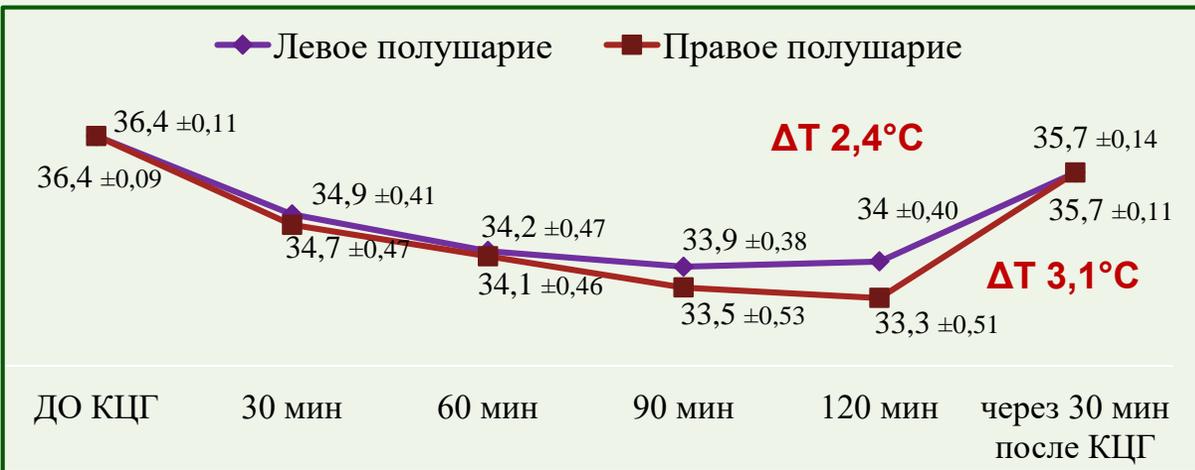
Пациенты в ВС и СМС, стандартная терапия и реабилитация + КЦГ (n=61)





Области применения селективной гипотермии коры больших полушарий головного мозга (2011-2021)

ЗАБОЛЕВАНИЯ, ОБЪЕДИННЫЕ ЕДИНЫМ СИНДРОМАЛЬНЫМ ПРИЗНАКОМ – НАРУШЕНИЕМ ЦЕРЕБРАЛЬНОГО ТЕПЛОВОГО БАЛАНСА



СПГА – синдром пароксизмальной симпатической гиперактивности (гиперкатаболический синдром).
ХНС – хронические нарушения сознания (вегетативное состояние и состояние минимального сознания)

Спасибо за внимание!

