



Эндогенные механизмы цитопротекции и терапевтическая гипотермия

Шевелев О.А.

*Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и
реабилитологии*

Москва-Лыткино

2022

Срочные и долговременные эндогенные системы цитопротекции

- **Срочная адаптация** при действии неблагоприятных факторов основана на активации имеющихся избыточных резервов: антиоксидантные и буферные системы, модуляции метаболических процессов, снижение функции (гибернирующий миокард). При повторных предъявлениях раздражения формируется структурный «след» адаптации, обеспечивающий повышение неспецифической толерантности.
- **Долговременная адаптация**, в основе которой лежат эпигенетические реакции, включающие экспрессию ранних генов, кодирующих развитие цитопротекторного фенотипа (стресс-белки).
- **Типовые цитопротекторные реакции:** прекондиционирование и гибернация.

Preconditioning – подготовка (англ.)

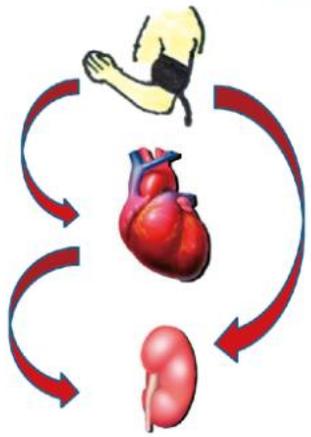
- **Ишемическое прекондиционирование (ИПК)** – предъявление органу-мишени субтерминальных по длительности тренировочных эпизодов ишемии и реперфузии вызывает формирование толерантности к последующим терминальным ишемическим воздействиям.
- Предъявление 4-5 эпизодов коронарной окклюзии длительностью каждый по 4-5 минут с реперфузионными паузами по 10-15 минут позволяет уменьшить объем инфарктирования сердца собаки при последующей терминальной ишемии на 70-80%.
- ИПК повышает толерантность внутренних органов (сердце, мозг, почки, печень, кишечник) к действию потенциально повреждающих факторов.
- ИПК обеспечивает формирование срочной толерантности (60-120 минут - раннее окно, метаболическая адаптация) и отсроченной толерантности (от 24 часов до нескольких суток - позднее окно, геномное перепрограммирование).

(Murry C.E. E.a./Circulation, 1986, Marber M.S., e.a./Circulation, 1993; Щербак Н. С., Докт. дисс., СПб, 2016; Stenzel-Poore MP e.a., Stroke 2004,; Stenzel-Poore MP e.a. Stroke 2007)

«То, что нас не убивает, делает нас сильнее»

Ницше Ф.

- **NB! Для формирования состояния клеточной толерантности необходима субтерминальная интенсивность периодов ишемии/реперфузии.**
- **В основе клеточной толерантности лежит экспрессия ранних генов, кодирующих синтез стресс-белков:** повышение устойчивости к гипоксии, снижение потребности в субстрате, антиоксидантные свойства, нормализация КОС; противовоспалительные и антицитотоксическими эффектами; стабилизация митохондрий (мегапора), снижение выхода цитохрома C, активности каспаз, торможение некробиоза и апоптоза, активация регенерации и пролиферации (нейротрофический фактор головного мозга - BDNF, глиальный нейротрофический фактор - GDNF, васкулоэндотелиальный фактор роста, стресс-белки и шапероновые функции).
- **Предъявление субтерминальных по интенсивности эпизодов ишемии/реперфузии ограничивает клиническое применение ИПК.**



Виды прекондиционирования

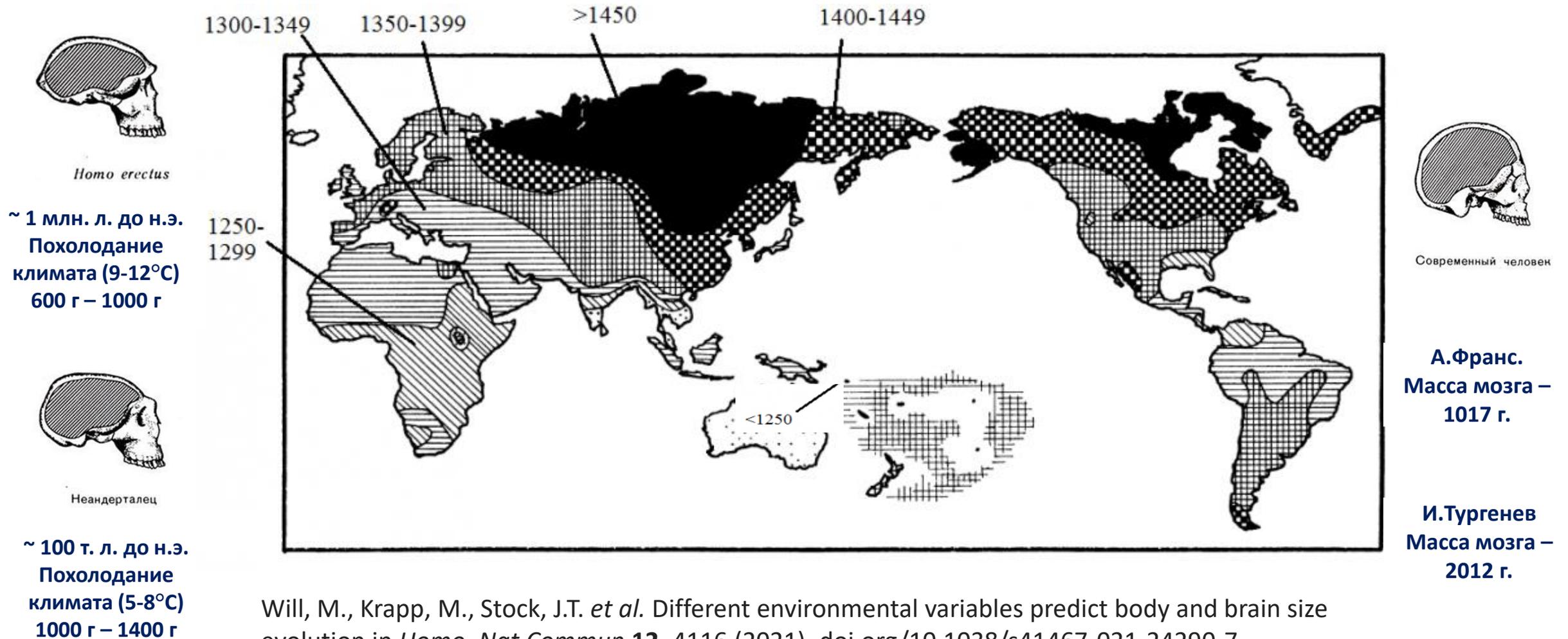
- Классическое ишемическое прекондиционирование – клинически мало применимо
- Дистантное прекондиционирование (внутриорганное и удаленное) – активно популяризируемое, но остающееся недоказанным
- Фармакологическое прекондиционирование (фармакологическая цитопротекция – подражание реакциям ИПК, но блокирующая их развитие)
- Ишемическое посткондиционирование (предъявление ишемического эпизода в период реперфузии уменьшает реперфузионные повреждения) – клинически мало применимо
- **Гипоксически/гипероксические тренировки – клинически применимая технология, активно развивается, требует исследований при различных нозологиях**
- **Гипотермическое прекондиционирование (гипобиоз, гибернация)**

ХОЛОД – один из главных факторов эволюции человека

- «Человека можно назвать продуктом нынешнего ледникового периода» М. Вагнер (цит. По Молчанов А.М., 2015).
- «Возможно,... ледниковый период, первое обледенение Северного полушария ... привело к появлению в биосфере нового организма, обладавшего исключительной центральной нервной системой, которая привела в конце концов к созданию разума...» (Вернадский В.И. Научная мысль как планетное явление / В. И. Вернадский. – М., 1991).
- Медицина, осознав значение стрессов и холода для формирования генофонда человечества, найдёт новые подходы к лечению людей и создаст новое научно-практическое направление – криомедицину (Молчанов А.М., Федосеева А.Ф. Наука и техника в Якутии № 1 (28) 2015)

Ледниковые периоды и эволюция головного мозга

Эффективность работы мозга, как и компьютера, зависит от его температуры



Will, M., Krapp, M., Stock, J.T. *et al.* Different environmental variables predict body and brain size evolution in *Homo*. *Nat Commun* **12**, 4116 (2021). doi.org/10.1038/s41467-021-24290-7

ГИБЕРНАЦИЯ (ЭСТИВАЦИЯ) ТОРПОР

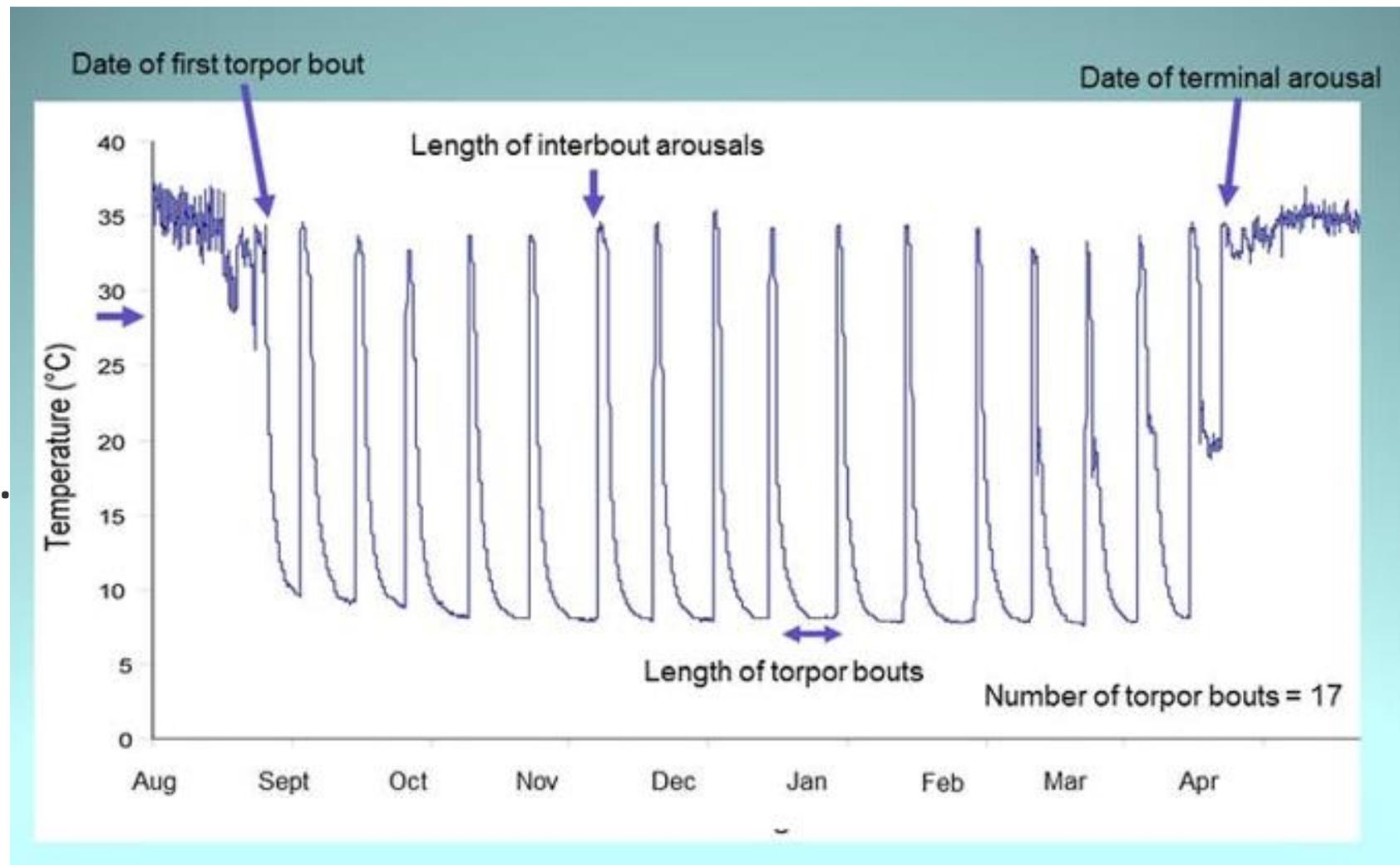


Гибернация – замедление всех жизненных процессов на неблагоприятный период (снижение температуры окружающей среды и отсутствие кормовой базы)

- Гибернация состоит из серий баутов (bout hibernation – приступ гибернации, англ.): вступление в торпор → глубокий торпор → выход из него (эутермия).
- Депрессия метаболизма (90%) и снижение температуры тела до уровня окружающей среды (5°C и ниже); снижение ЧСС от 350–400 ударов в минуту до 5–10 ударов в минуту; дыхание эпизодическое 5–10 вдохов и выдохов с периодом остановки дыхания от нескольких минут до часа; торпидное состояние длится около 5–15 дней, затем этот период прерывается коротким периодом пробуждения и согревания, требующим значительной траты энергии.
- Во время баута вступление в торпор сопровождается потерей 50–60 % синапсов, восстанавливающихся в течение 2-х часов при пробуждении, демонстрируя активный нейрогенез.
- Гибернирующее животное устойчиво удерживает гомеостаз на новом сниженном уровне, развивается глубокая аналгезия. Вызванное внутренними причинами пробуждение сопровождается быстрым восстановлением всех функций без признаков оксидативных поражений, гипоксических расстройств, поражений внутренних органов.

Периодичность повторения баутов в процессе зимней спячки

Вступление в торпор в течение 2-х дней.
Длительность гибернации 10 дней.
Выход гибернации в течение нескольких часов.
Длительность эутермии 1-2 дня.
Цикл повторяется.



Период стремительного согревания

- **Адиipoциты** – белые и содержащие бурый жир, отличаются морфологически и функционально (**белые** адипоциты – ядро и капля жира, **бежевые** – ядро, несколько капель жира и митохондрии, **бурые** – значительно возрастает число митохондрий).
- Сигнальная стимуляция (адреналин, цитокины) активируют экспрессию гена UCP1, кодирующего белок UCP1 – термогенин (трансмембранный разобщающий белок). Вместо образования АТФ энергия протонов идёт на выделение тепла.



CC BY-SA 3.0,

<https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=600755>

Белки гибернации

- **Fibroblast growth factor (FGF):** факторы роста, ангиогенеза, пролиферации и дифференциации клеток. FGF21 - интегральный гормон метаболического ответа, ключевой индуктор оцепенения (торпора) и зимней спячки, обладает мощным нейропротекторным действием, уменьшая объем гибели нейронов, индуцированной глутаматом, способствует ремиелинизации, увеличивает целостность ГЭБ, уменьшает отек мозга и объем повреждения при экспериментальной ЧМТ.
- **Разобщающие белки UCP (uncoupling proteins):** утилизация липидов, термогенез (термогенин), способствуют нейрогенезу и нейрорегенерации, стимулируют синаптогенез и нейропластичность, обладают антиоксидантными свойствами, усиливают экспрессию BDNF.
- **Irisin: в кооперации с FGF21 и UCP1** способствуют превращению белого жира в бурый, уменьшает объем инфаркта мозга у крыс после окклюзии среднемозговой артерии, уменьшает объем повреждения миокарда и легких после остановки сердца.
- **Meteorin-like (Metrnl, Peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator-1 α 4 - PGC-1 α 4) глобулина, связывающего половые гормоны (Sex hormone-binding globulin - SHBG), убиквитин (ubiquitous).**

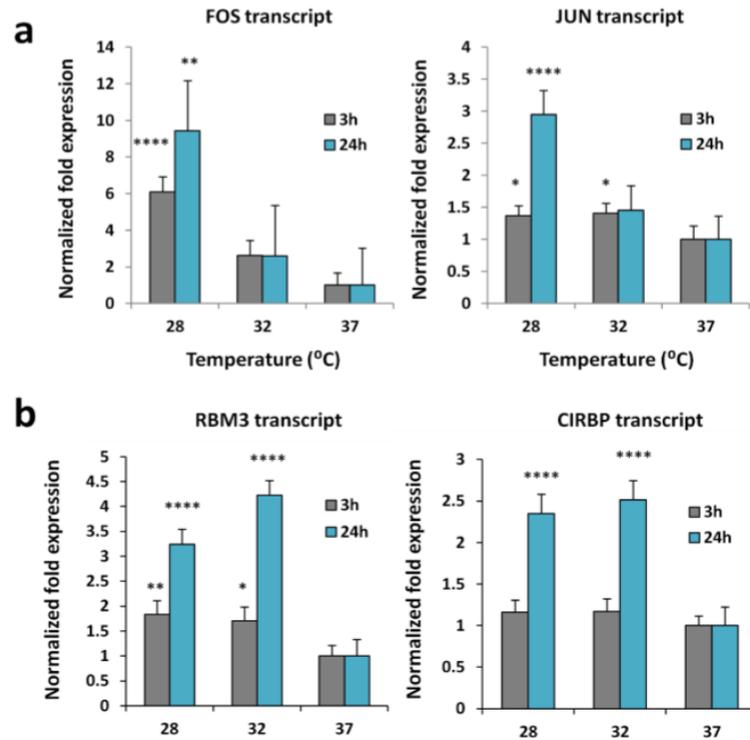
Белки гибернации

- **Белки холодового шока (CSPs):** RNA binding motif 3 (**РНК-связывающий белок RBM3**), Cold inducible RNA binding protein (**Индуцируемый холодом РНК-связывающий белок CIRBP**), Reticulon-3 (**RTN3**): антифризное действие, устойчивость к низким температурам, широчайший спектр цитопротекторных реакций. Гены, кодирующие CSPs экспрессируются при снижении температуры на 2-3°C в течение 1-3 часов, продукция CSPs снижается при повышении температуры, сохраняется при температуре клеток **8°C!!!**
- **Белки теплового шока (HSPs, 50-90 КДА):** повышают толерантность к высоким температурам, обеспечивают развитие широчайшего спектра цитопротекторных реакций. Гены, кодирующие HSPs экспрессируются при повышении температуры на 2-3°C в течение 1-3 часов, содержание белков снижается при снижении температуры, однако после гипотермии клеточной культуры повышение температуры от 28°C (согревание) провоцирует продукцию HSPs, то есть старт продукции может происходить при сниженных температурах.

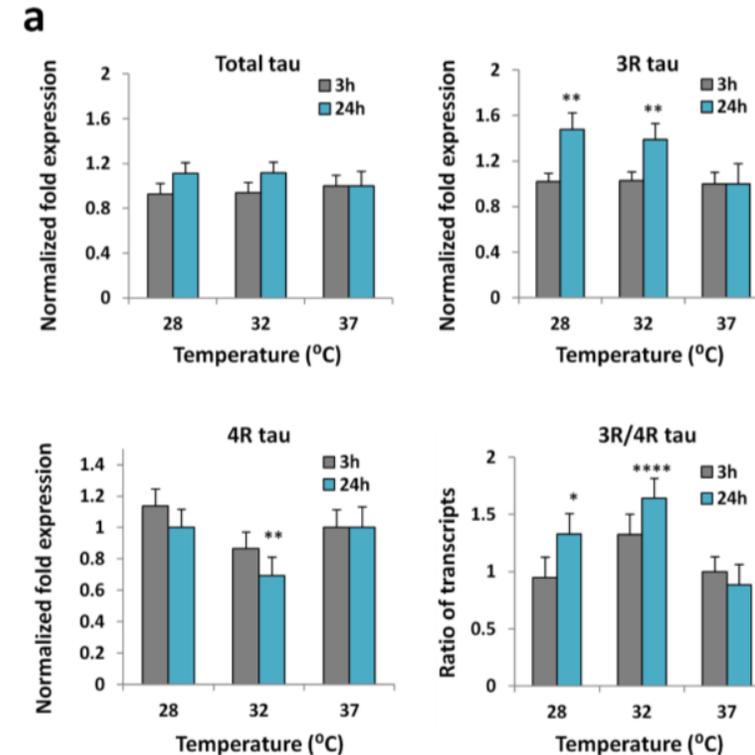
Эффектов гипотермии можно достичь без охлаждения!

- **Новое направление экспериментальной криомедицины:** создание лекарственных средств на основе молекулярного ответа клеток на сниженные температуры.
- Субтерминальный сигнал повреждения вызывает геномное перепрограммирование нейронов, формируя цитопротекторный фенотип. (Stenzel-Poore MP e. a., Stroke 2007)
- Молекулярные эффекты клетки на охлаждение (28-32°C) индуцированы экспрессией ранних генов, программирующих продукцию разнообразных стресс-белков, обеспечивающих защиту нейронов от повреждения на длительный период (ишемия, гипоксия, реперфузия, ПОЛ, токсическое повреждение и др.).
- (Rzechorzek N.M. 2015, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ebiom.2015.04.004> 2352-3964)

Формирование нейропротекторного фенотипа при понижении температуры в культуре корковых нейронов человека



Гены раннего реагирования c-fos и c-jun запускают процессинг шаперонов-CSP, обеспечивающих неспецифическую цитопroteкцию на протяжении более суток

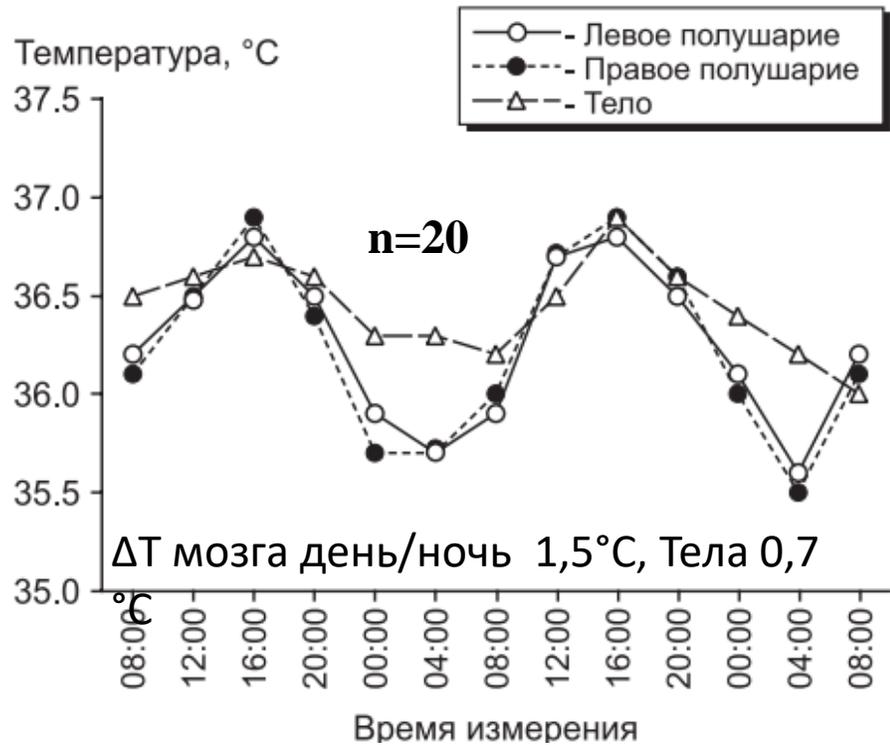


Температура (c-fos и c-jun) активирует синтез 3R/4R фосфорилированных форм MAP-tau, Восстанавливая цитоскелет нейрона, микротубулярную и синаптическую системы

Естественные флуктуации температуры ГОЛОВНОГО МОЗГА

- **Циркадианные ритмы** – суточные колебания температуры тела и мозга с max в дневные часы и min – в ночные. Эндогенная гипотермия ночью – период отдыха, экономного метаболизма и восстановления.
- **Медленный сон** – снижение температуры мозга (1-2°C), снижение метаболической активности нейронов, восстановление быстрых синапсов, «очищение» мембран нейронов, формирование нейропротекторного фенотипа (экспрессия генов).
- **Быстрый сон** – периодическое повышение активности нейронов с повышением температуры, провокация экспрессии генов.
- **Депривация сна** – развитие патологии и смерть.
- **Десинхроноз** – нарушение естественных флуктуаций температуры мозга, свидетельствуя о глобальных нарушениях регуляции, приводит к развитию патологии.

Суточные ритмы температуры лобных отделов коры мозга и тела у здоровых и пациентов в хронических критических состояниях (радиотермометрия в СВЧ-диапазоне 3-4 ГГц)

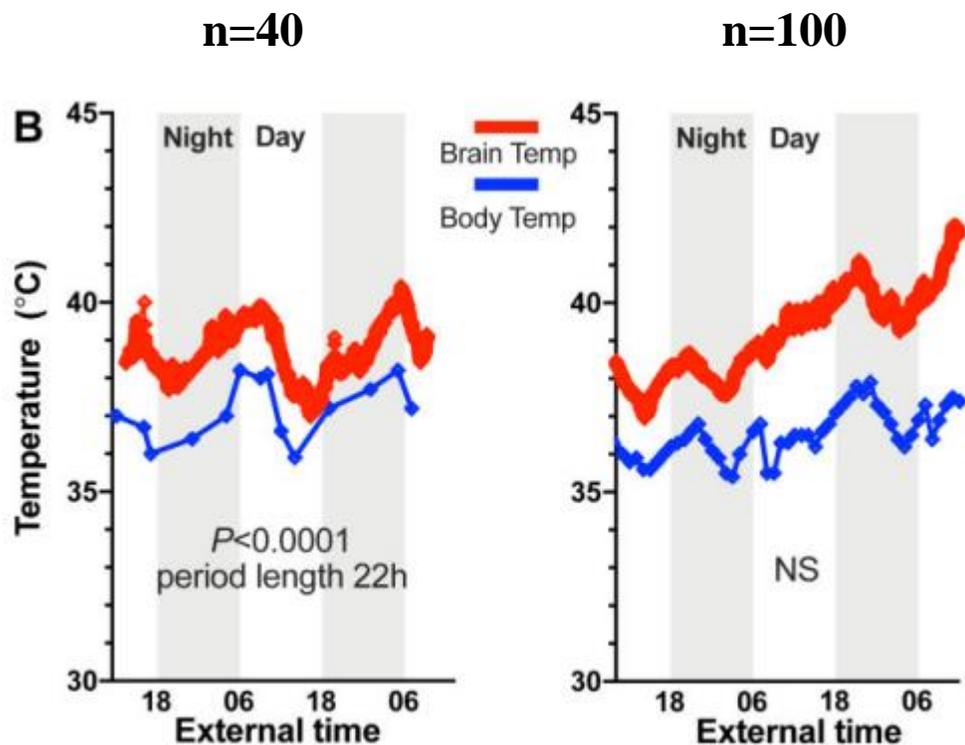


ЛП/ПП $r=0,899$ ЛП/Т $r=0,446$ ПП/Т $r=0,426$



ЛП/ПП $r=0,717$ ЛП/Т $r=0,158$, ПП/Т $r=0,206$

Суточные изменения температуры мозга у здоровых и пациентов с тяжелой ЧМТ (MRS - magnetic resonance spectroscopy)



N.M. Rzechorzek e.a., BRAIN 2022

1. В норме выражен 24-х часовой циркадианный ритм изменений температуры мозга.
2. Для суточных вариации температуры мозга и тела характерны положительные связи средней силы.
3. Угнетение сознания после тяжелых повреждений головного мозга разрушает циркадианные ритмы.
4. Отсутствие суточных ритмов увеличивает прогноз летального исхода в реанимации у пациентов с тяжелыми ЧМТ в 21 раз.
5. Диагностическая значимость исследований температуры мозга состоит в выявлении актуальных значений температуры и суточной динамики.
6. Ритмические флуктуации церебральной температуры – внутренняя потребность мозга в нейропротекции.

ОСОБЕННОСТИ ТЕПЛОВОГО БАЛАНСА ГОЛОВНОГО МОЗГА

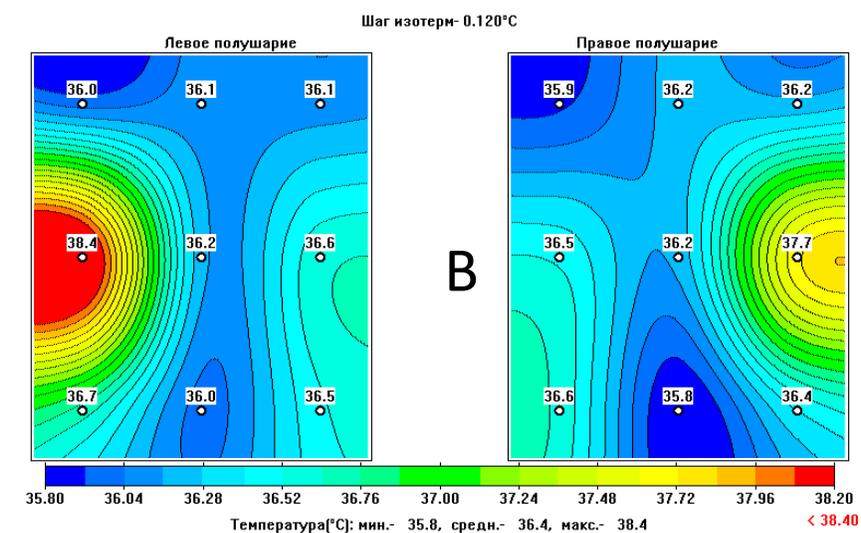
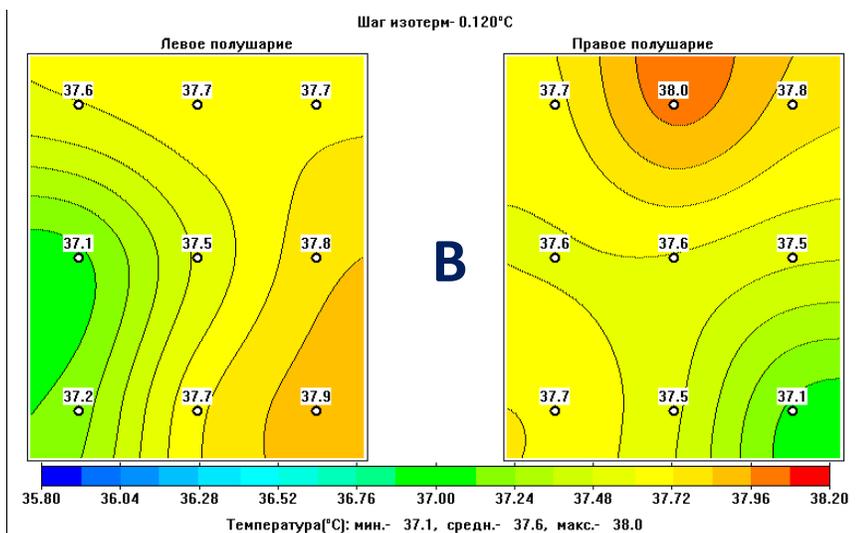
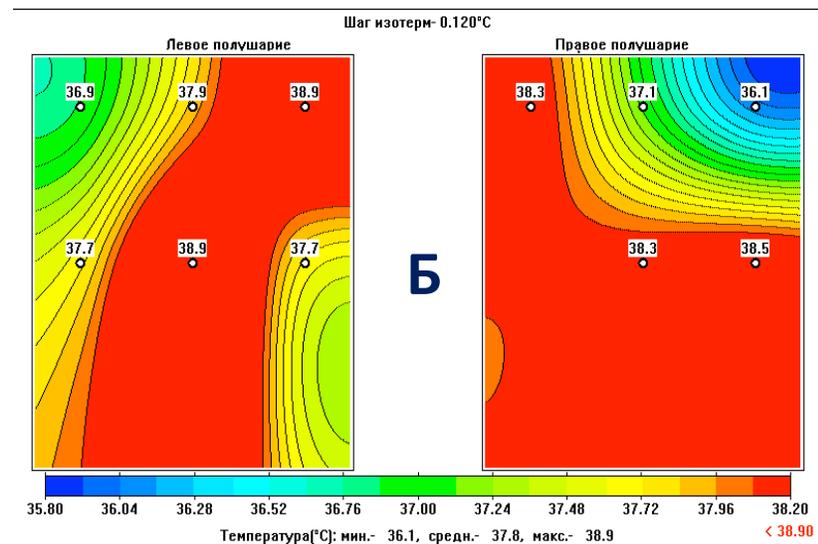
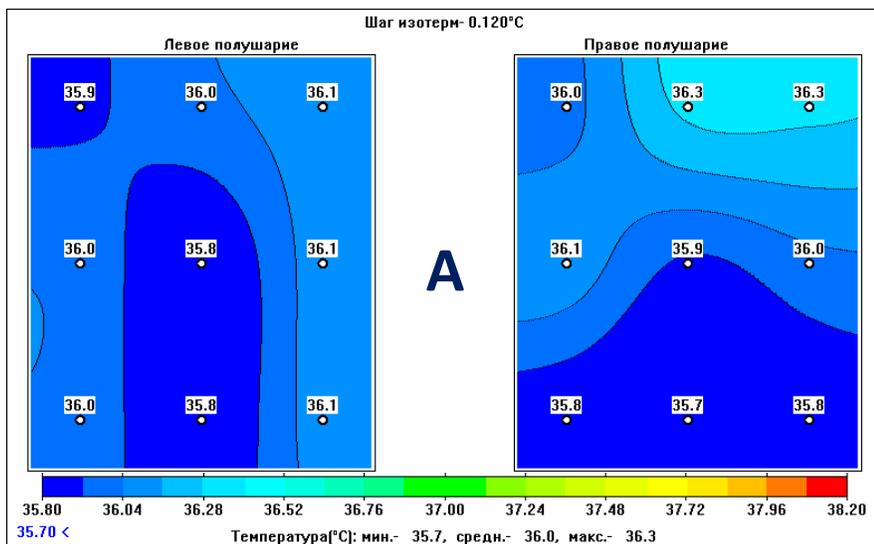
- 20% всей теплоты организма вырабатывается в головном мозге (масса мозга < 2% от массы тела), 20-25% МОК, O₂, глюкозы обеспечивают церебральный метаболизм в покое.
- Теплота накапливается в головном мозге при физических нагрузках, эмоциональном возбуждении и стрессе, лихорадке, аффекте, гипоксии, ишемии, реперфузии, нейротравме.
- Нарушения теплового баланса проявляются в церебральной гипертермии, гипотермии, фокальном повышении/понижении температуры мозга (термогетерогенность).
- Температура является интегральной характеристикой функциональной и метаболической активности головного мозга.
- Нарастание или снижение температурной гетерогенности свидетельствует о нарушениях в деятельности головного мозга, сопровождает развитие ментальных, когнитивных, эмоционально-волевых и неврологических расстройств.

NB! Расстройства теплового баланса головного мозга составляет важное звено формирования церебральной патологии.

Патогенная роль церебральной гипертермии

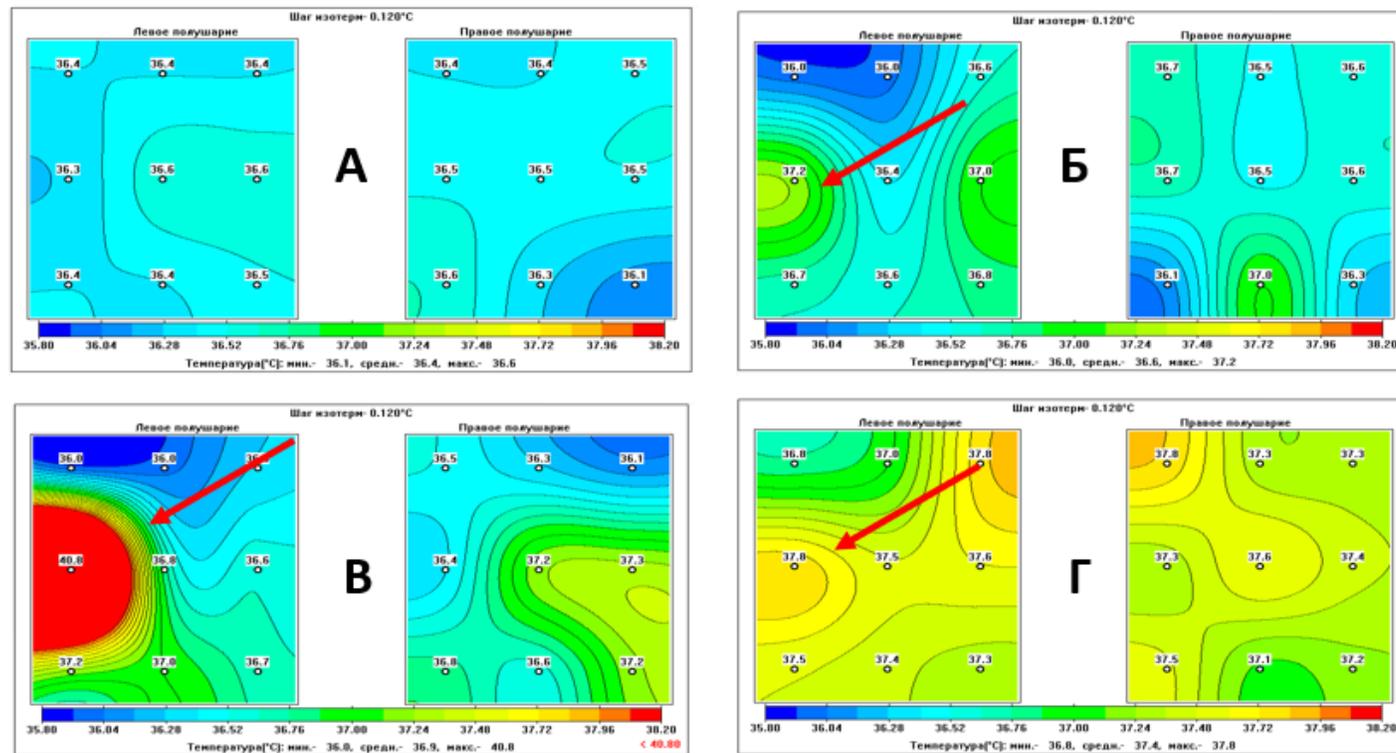
- Церебральная гипертермия (перегревание, лихорадка, инфекции, сепсис $> 39^{\circ}\text{C}$) приводит к когнитивным расстройствам, нарушениям памяти, поведения, центральной регуляции соматических и висцеральных функций, развитию центральных механизмов утомления (*Bain A.R. et al. Front. Physiol., 2014*).
- Лихорадка выше $37,5^{\circ}\text{C}$ повышает летальность при инсульте и ЧМТ в 2-3 раза, способствует увеличению объема вторичных повреждений ЦНС и выраженности неврологического дефицита, снижает эффективность терапии (*Гусев Е.И., Скворцова В.И., 2001; Blanco M. et al., 2012; Karaszewski et al., 2012*).
- При повреждении мозга (нейротравма, ОНМК) развивается ($>32\%$) скрытая локальная церебральная гипертермия без подъема базальной температуры с очагами предельно высокого образования тепла $>41^{\circ}\text{C}$ (*Broessner G. e.a., 2009; Karaszewski B. e.a., 2009*).
- При нейротравме температура паренхимы мозга выше, чем в мочевом пузыре на $0,5-2,5^{\circ}\text{C}$, а ректальная температура ниже на $1,2-2,5^{\circ}\text{C}$ (*Verlooy, J. e.a. 1995, Soukup, J. e. a., 2002*).
- **Температура тела не дает представления об истинных изменениях температуры мозга!**

Температура коры больших полушарий головного мозга здорового (А) и больных ишемическим инсультом (Б, В, Г)



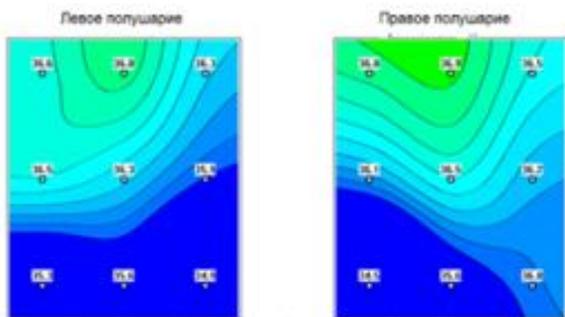
Спортивная ЧМТ.

Температура коры головного мозга спортсмена-боксера перед тренировкой (А), после 20-ти минутной разогревающей тренировки (Б), после спарринга (В), через час после спарринга (Г)

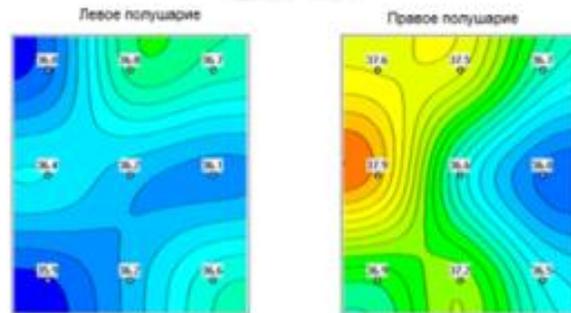


Температурные карты больших полушарий здорового (А), пациента с синдромом отмены (Б), пациента с делирием (В), пациентов с шизофренией при плановой терапии (Г), пациента с шизофренией на высоте психотического приступа (Д) до и после антипсихотической фармакотерапии

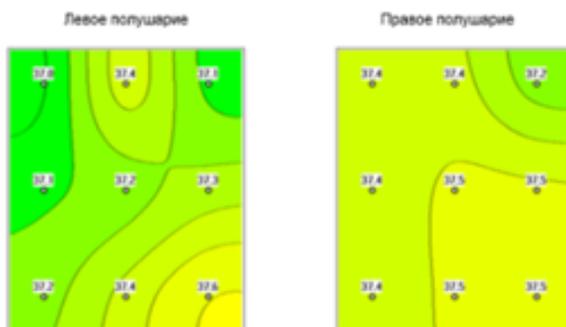
А



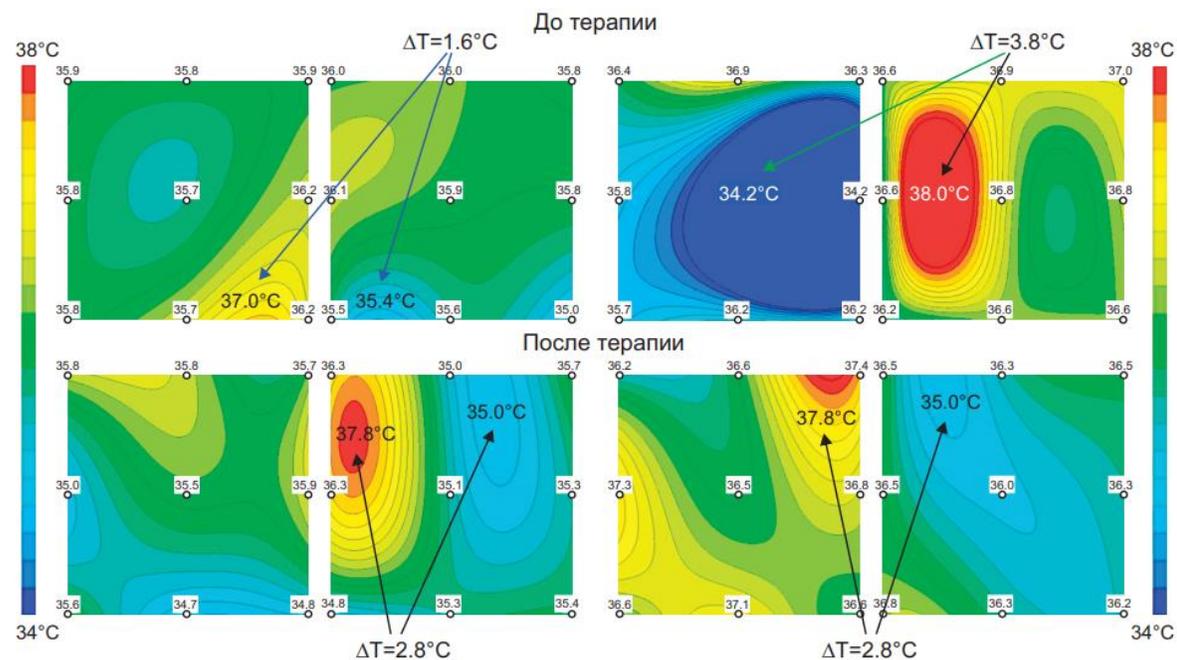
Б



В



Г



Температурная гетерогенность.

Корреляционные межполушарные связи у здоровых лиц, пациентов в остром периоде ишемического инсульта и в ВС

№	КК Здоровые n=110	КК пациенты с ОНМК в ЛП n=60	КК пациенты с ОНМК в ПП n=61	КК пациенты в ВС n=69
1	0,682±0,07*	0,762±0,06*	0,875±0,05*	0,947±0,05*
2	0,620±0,08*	0,466±0,09*	0,440±0,09*	0,956±0,05*
3	0,657±0,08*	0,818±0,05*	0,363±0,10*	0,974±0,04*
4	0,747±0,07*	-0,370±0,09*	0,621±0,08*	0,916±0,05*
5	0,618±0,08*	0,762±0,07*	0,793±0,06*	0,944±0,05*
6	0,494±0,09*	0,314±0,09*	0,443±0,09*	0,971±0,04*
7	0,639±0,08*	0,848±0,05*	0,754±0,07*	0,949±0,05*
8	0,650±0,08*	0,339±0,09*	0,858±0,05*	0,914±0,05*
9	0,504±0,09*	0,184±0,10*	0,705±0,07*	0,970±0,04*

* отмечены достоверные различия (p < 0,05)

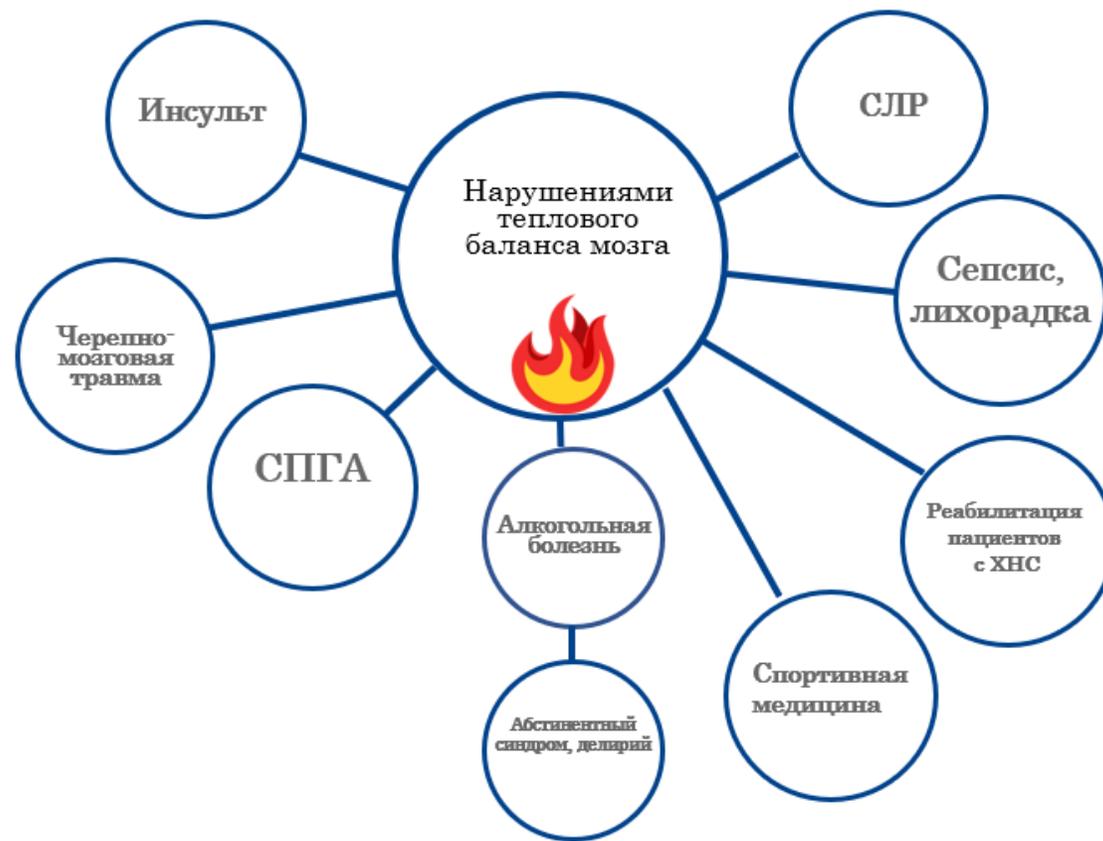
Для здоровых: положительные связи средней силы (КК от 0,494±0,09 до 0,747±0,07)

Острые период ИИ: температурная гетерогенность существенно увеличена (КК от -0,370±0,09 до 0,848±0,05)

У пациентов в ВС: температурная гетерогенность существенно снижена (КК от 0,914±0,05 до 0,971±0,04)

Гипотеза: понизив высокую температурную гетерогенность и повысив сниженную возможно улучшить состояние сознания пациентов с поражениями головного мозга

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)

Эволюция терапевтической гипотермии

Laborit H. – гибернотерапия – **ГИБЕРНАЦИЯ**

Неговский В.А. – терапевтическая гипотермия

Середина XX века, до 80-х широкое применение гипотермии в хирургии СССР



Конец XX века: Осложнения общей гипотермии превышают эффекты защиты.

Euroreanimation-2005: Место терапевтической гипотермии в СЛР не определено

Euroreanimation-2010: Гипотермия обладает доказанными эффектами нейропротекции после тотальной остановки кровообращения

Euroreanimation-2015: Гипотермия/нормотермия - методика борьбы с лихорадкой

Euroreanimation-2020: Target temperature management (*G.D. Perkins, et al., European Resuscitation Council Guidelines 2021*)

Гипотермия формирует в клетках состояние подобное **ГИБЕРНАЦИИ**
(*Jackson TC e.a. Neuroscience. 2015*)

Технологии терапевтической гипотермии



1 – общее поверхностное охлаждение (СЛР)

2 – инвазивная внутривенная гипотермия (интраоперационная, ЧМТ)

3 – охлаждение носоглотки (СЛР, ЧМТ)

4 - охлаждение шея/голова (СЛР)

5 – краниocereбральная гипотермия (КЦГ - спорт)



Image courtesy of Alsius Corporation, Irvine, California.

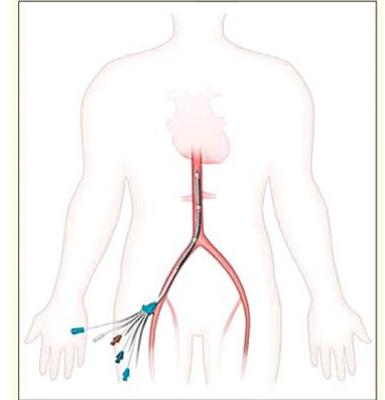


Image courtesy of Alsius Corporation, Irvine, California.

2



3

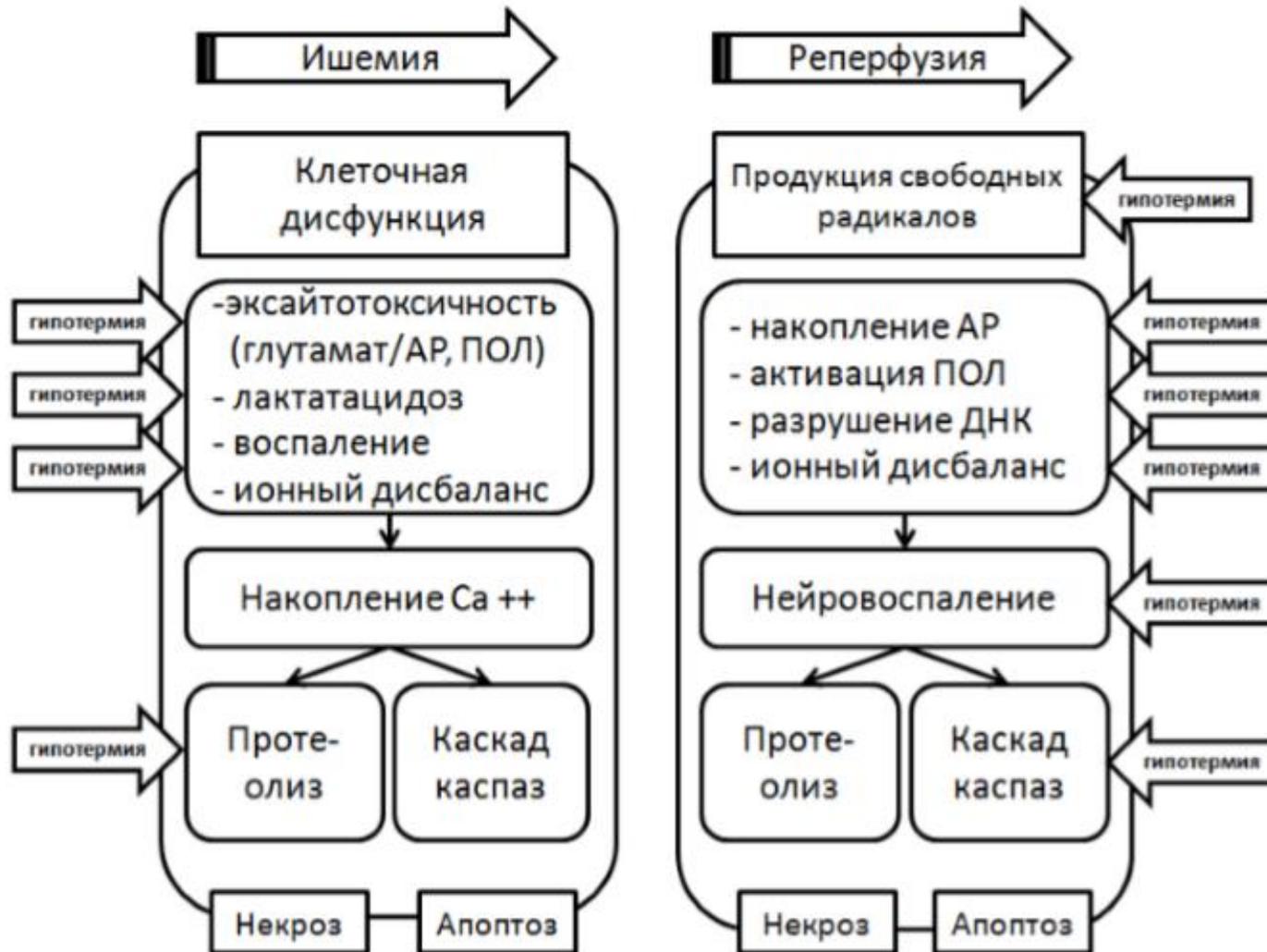


4



5

Механизмы нейропротекторных эффектов терапевтической гипотермии



Метаболические эффекты: уменьшение потребности в кислороде и субстрате, ограничение эксайтотоксичности (NMDA), перегрузка Ca²⁺, АФК, ПОЛ, апоптоз, ГЭБ, отек, воспаление и др.).

Геномное перепрограммирование: экспрессия ранних генов обеспечивает синтез стресс-протекторных белков (*Fibroblast growth factor 21B*, *UCP* (uncoupling proteins), *UCP21* - термогенин, *Irisin*, *Metrn1*, *ubiquitous*, Белки холодового шока (*RBM3*, *CIRBP*, *Reticulon-3*), Белки теплового шока (*20-90 кДт*) и др.

Осложнения и побочные эффекты общего охлаждения организма

1. Депрессия сердечно-сосудистой системы (брадикардия, аритмии, нарушение проводимости, асистолия, падение АД и МОК).
2. Нарушения коагуляционных свойств крови, кровоточивость.
3. Расстройства КОС, нарушения водно-электролитного баланса.
4. Торможение элиминации метаболитов и лекарственных средств.
5. Инфекционно-септические осложнения.
6. Необходимость применения сопровождения (седация, контроль мышечной дрожи, вентиляционная поддержка).

Позитивные результаты в большой степени нивелируются осложнениями и побочными эффектами общего охлаждения организма!!!

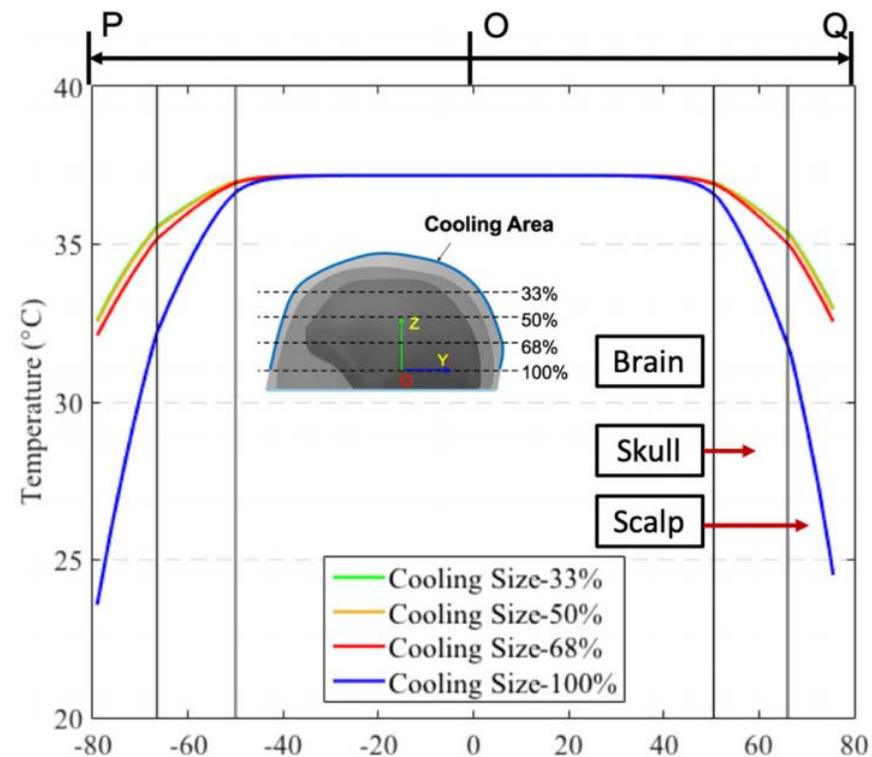
ОНМК и ЧМТ

- ...Нет достоверной разницы в применении общей терапевтической гипотермии при ишемических и геморрагических инсультах (*EuroTherm-2019*, 6 исследований 227 пациентов)
- Недостаточно доказательств для рекомендаций применения общего охлаждения при ЧМТ ... (Maekawa Tsuyoshi e.a. *Journal of Neurotrauma*, 2015) и ... невысокое качество доказательной базы (*Lewis SR e.a. Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2017)
- *EuroHyp-1*: III-я фаза клинических исследований эффективности терапевтической гипотермии у больных с ишемическим инсультом (включить в протокол не менее 1500 пациентов в период 2013-2017 г.)
- **На 1 марта 2018 года: зарегистрировано 27 клиник-участников, в исследование включено 98 пациентов. Исследование прекращено.**
- «Терапевтическая гипотермия является трудозатратной технологией, требующей разработки новых подходов» (проф. Шваб Г., 2018)

Краниоцеребральная гипотермия (селективная гипотермия коры больших полушарий)



Охлаждение кожи головы позволяет
понизить температуру коры мозга до 30°C
без изменений базальной температуры



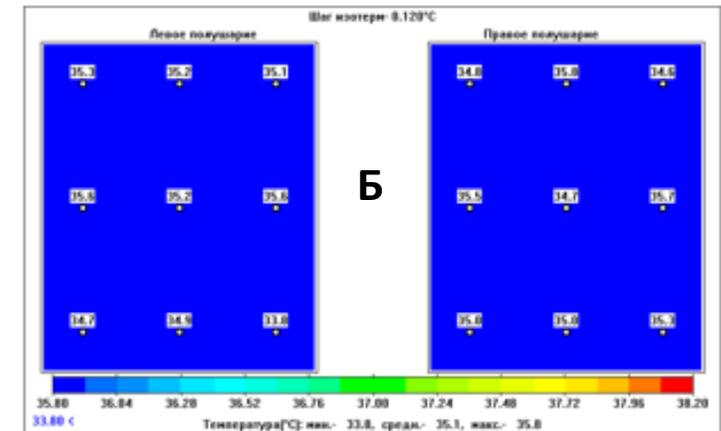
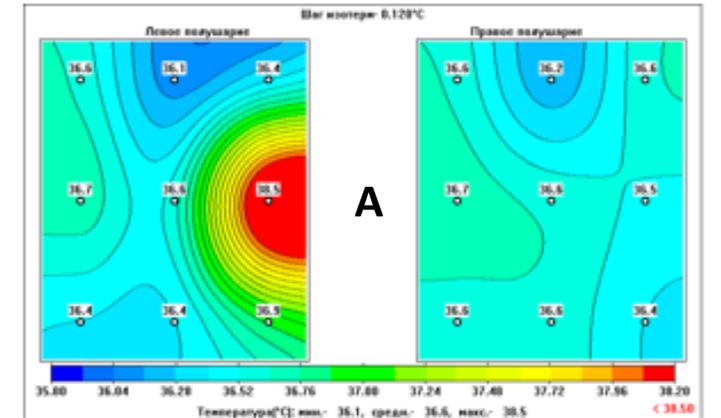
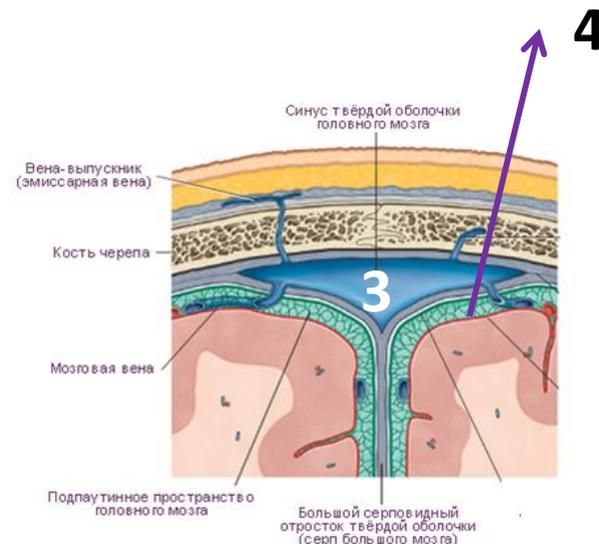
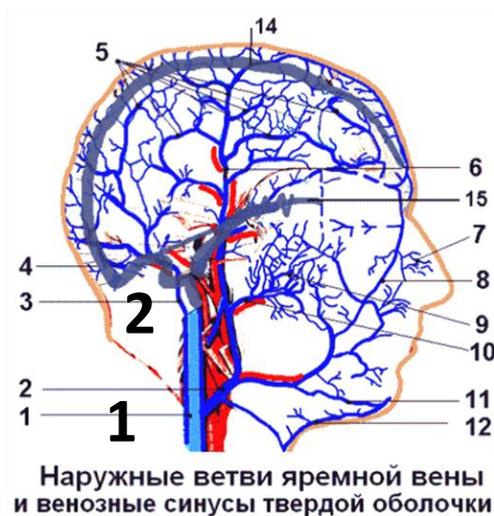
Lu Yin e. a. *Medical & Biological Engineering & Computing*, 26 April 2018

Тепловой баланс головного мозга и гипотермия

Пути удаления избытка теплоты:

1. Мощный приток артериальной крови;
2. Противоточный теплообмен в области контакта яремных вен и внутренних сонных артерий;
2. Эмиссарные вены; *A – острый период ИИ Б – 90 мин КЦГ*
3. Теплопроводение наружу.

Охлаждение кожи головы обеспечивает понижение температуры коры мозга по трем путям теплоотведения до 30°C при 16-24 часовом охлаждении.



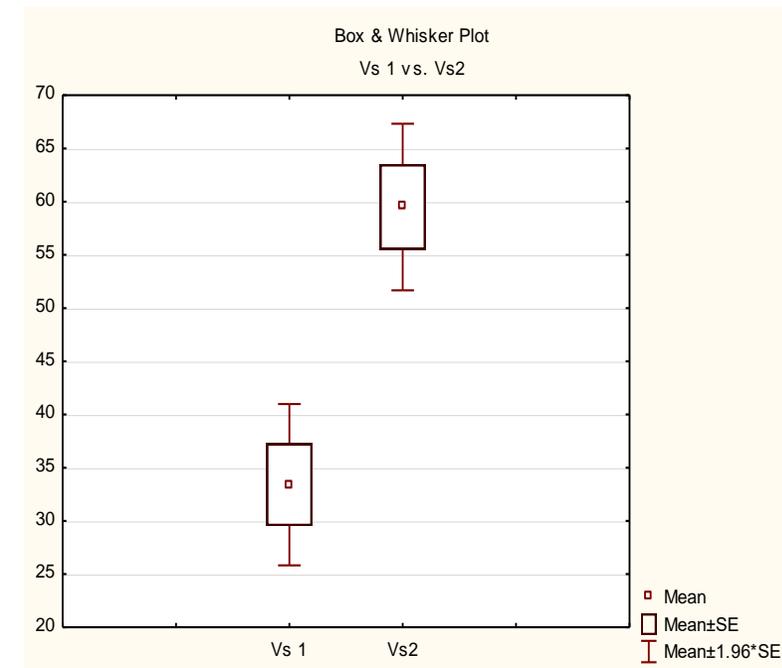
*A – острый период ИИ
Б – 90 мин КЦГ*

Селективная гипотермия коры больших полушарий в острейшем периоде ОНМК

- Уменьшение летальности пациентов с ОНМК (NIHSS 12-24) на 34,1%, купирование церебральной гипертермии и нейрогенной лихорадки (Чебоксаров Д.В., 2015).
- Уменьшение летальности пациентов с ОНМК (NIHSS 16-28) на 27%, улучшение функционального результата на 90-ый день (Rankin), системные гемодинамические эффекты (АД, МОК), снижение общего метаболизма на 18%, отсутствие влияния на показатели КОС, электролиты, кровь (Торосян Б.Д., 2018).
- Уменьшение летальности при ОНМК (NIHSS 8-16) на 48%, снижение неврологического дефицита на 34%, улучшение церебральной гемодинамики в пораженном полушарии (УЗДГ), снижение числа пневмоний в 2,7 раза (Шаринова И.А., 2019).
- **Критерии включения: ОНМК после нейровизуализации первые 12 часов, может применяться после реваскуляризации у пациентов с любым уровнем сознания.**
- **Критерии исключения: аритмии, САД < 90 мм рт ст, ЧСС < 50 у/мин, Т баз. < 36°C.**
- **Снижение неврологического дефицита происходит в первую очередь за счет повышения уровня бодрствования и объема выполнения команд.**

Изменения гемодинамических показателей и основного обмена у здоровых и пациентов с ИИ при КЦГ

		САД (мм рт ст)	Vs в СМА (см/сек)	ЕЕ (ккал/сут)	СВ (л/мин)
Здоровые	До КЦГ	120,7±13,0	76,4±17,3	1921,4±87	5,3±0,9
	После 90 мин КЦГ	112,8±11,1	67,5±15,9	1648,5±102*	4,13±0,71*
Пациенты с ИИ	До КЦГ	112,0±17,6	33,4±17,3	1921,4 ± 87	4,84±0,48
	После 90 мин КЦГ	112,3±16,4	59,5±15,9*	1648,5±102*	4,09±0,31*



КЦГ обеспечивает эффективное понижение температуры головного мозга, снижение общего уровня метаболизма и потребления кислорода, уменьшение сердечного выброса у здоровых и пациентов с ИИ

Торосян Б.Д. с соавт. Влияние краниocereбральной гипотермии на потребление кислорода, основной обмен и показатели центральной гемодинамики у пациентов в остром периоде ишемического инсульта//Медицинский алфавит №17/2017, том №2. Неотложная медицина

Шаринова И.А. с соавт. Особенности мозгового кровотока в норме и при патологии на фоне краниocereбральной гипотермии//Авиакосмическая и экологическая медицина, 2019, Т. 53, №4

Технологии температурных воздействий на кору больших полушарий

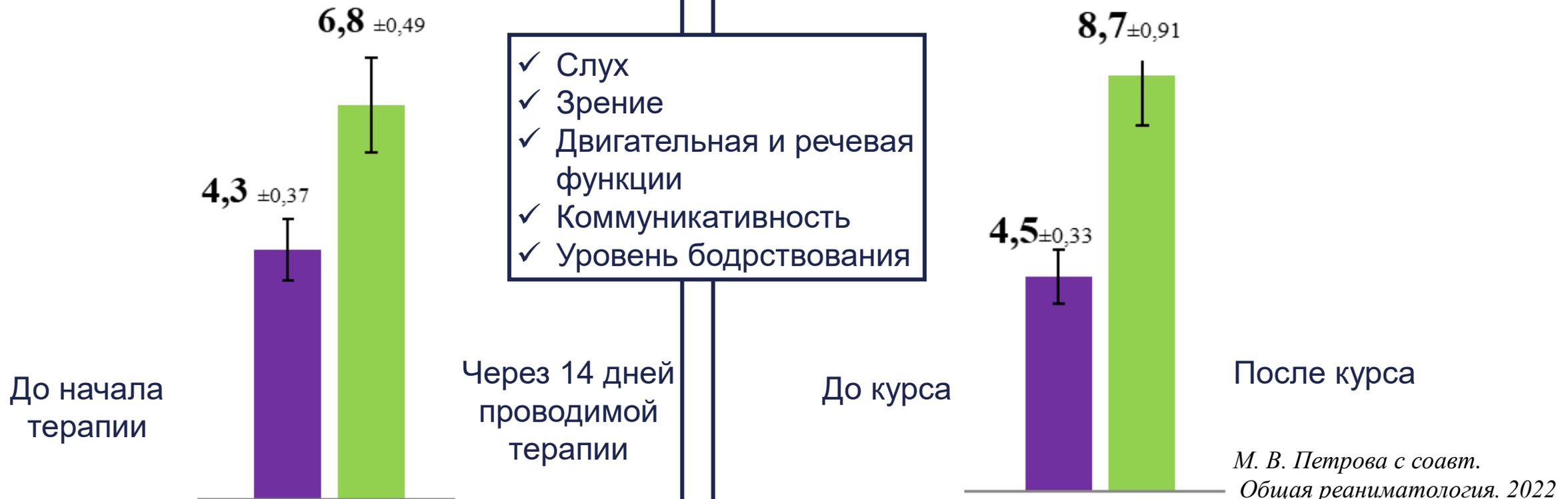
- **Острый период** церебральных катастроф: длительная гипотермия с медленным согреванием коры больших полушарий (5°C - 10°C (2-3 часа) - 15°C (2-3 часа))
- **Реабилитационные технологии:** короткий сеанс гипотермии (90-120 мин) с понижением температуры коры мозга на 2-2,5°C без согревания
- **Ритмическая гипотермия.** Период охлаждения: метаболический компонент + геномный ответ + сосудистая депрессия (безопасная ишемия); Период спонтанного согревания: восстановление кровотока (безопасная реперфузия + АФК?) + быстрое согревание (геномный ответ?)

(В.С. Айдарова Влияние ритмической краниocereбральной гипотермии на морфологические и морфометрические характеристики ткани головного мозга крыс линии SHR//Probl Cryobiol Cryomed 2018; 28(2):160
<https://doi.org/10.15407/cryo28.02.160>)

Селективная гипотермия коры больших полушарий у пациентов с хроническими нарушениями сознания

Пациенты в вегетативном состоянии, стандартная терапия и реабилитация, гипотермию не применяли, баллы по шкале CRS-R (n=32)

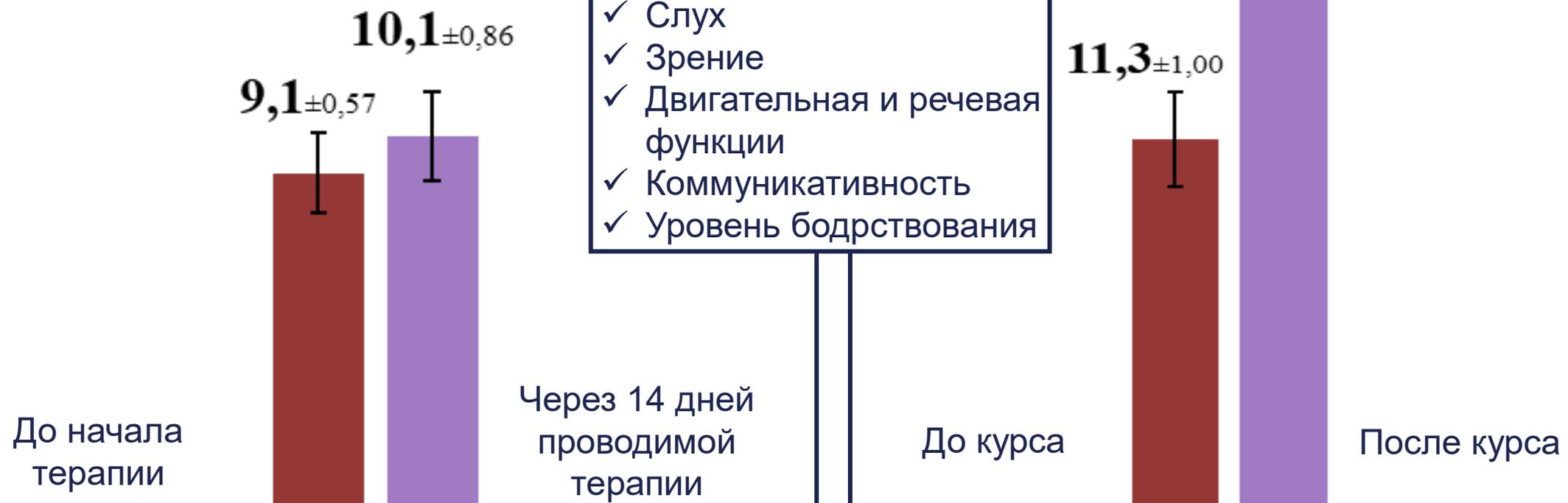
Пациенты в вегетативном состоянии, стандартная терапия и реабилитация + селективная церебральная гипотермия, баллы по шкале CRS-R (n=39)



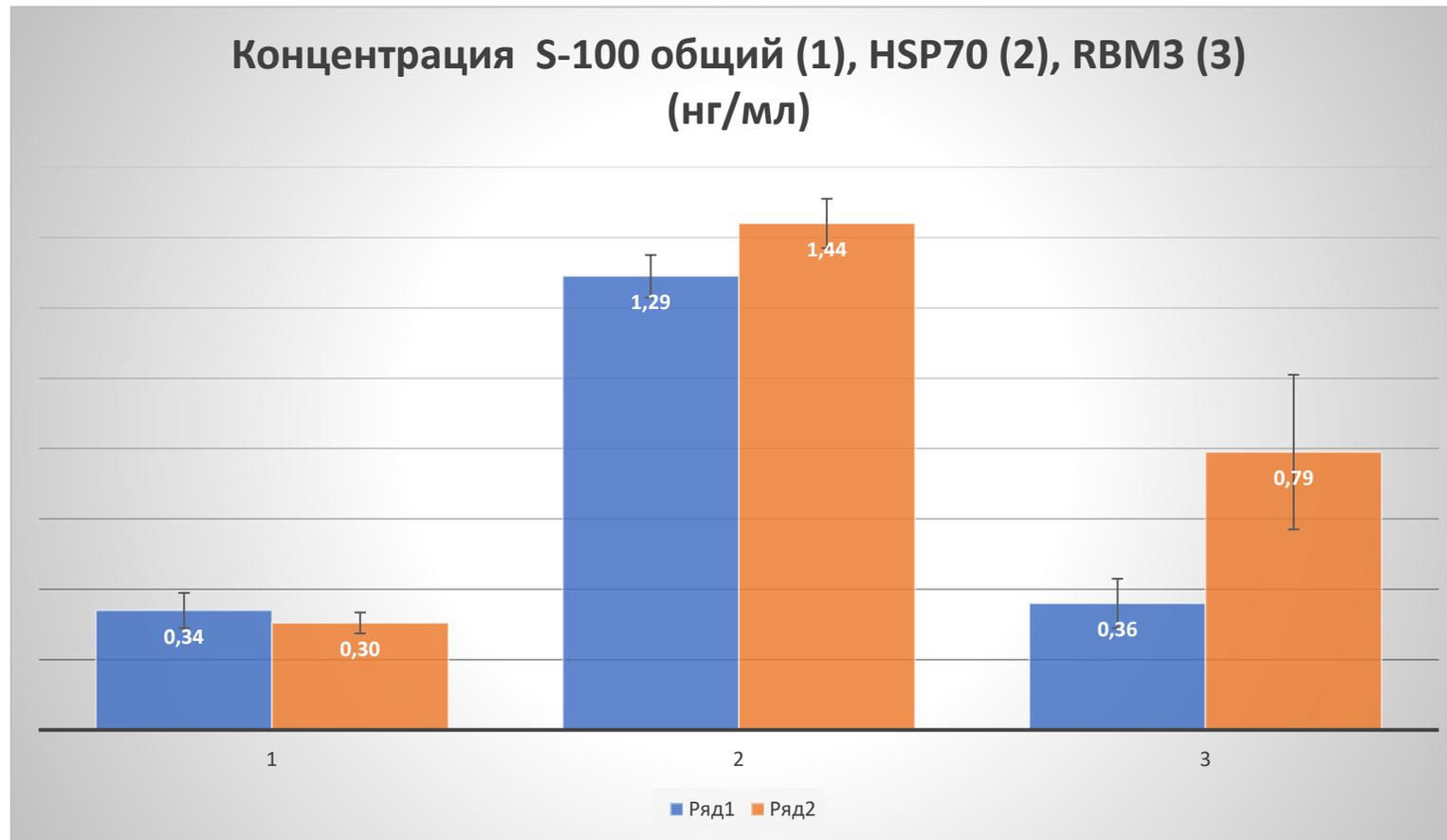
Селективная гипотермия коры больших полушарий у пациентов с хроническими нарушениями сознания

Пациенты в состоянии минимального сознания, стандартная терапия и реабилитация, гипотермию не применяли, баллы по шкале CRS-R (n=19)

Пациенты в состоянии минимального сознания с КЦГ по шкале CRS-R (n=21)



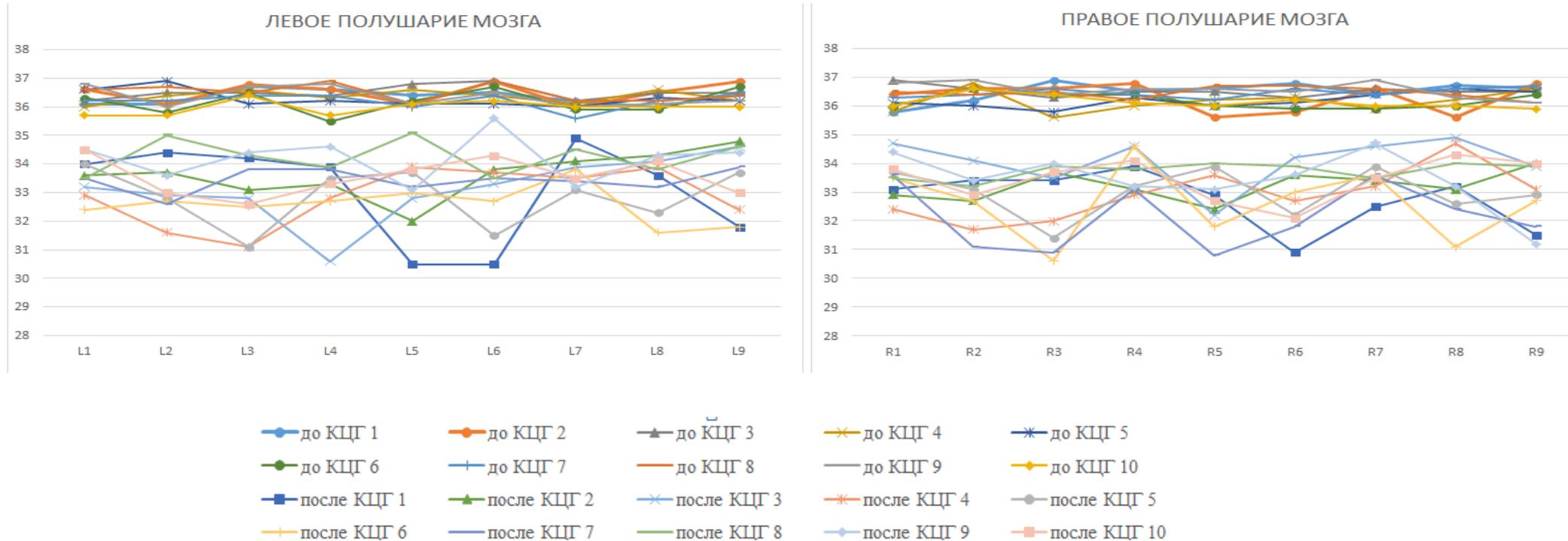
Количественная оценка ММ в сыворотке крови у пациентов с ХНС после 10 сеансов СГКМ (иммуноферментный анализ, n=42)



Без динамики BDNF, HSP60, HSP90, CIRBP

Температура коры больших полушарий (1 -18 области ЛП и ПП)

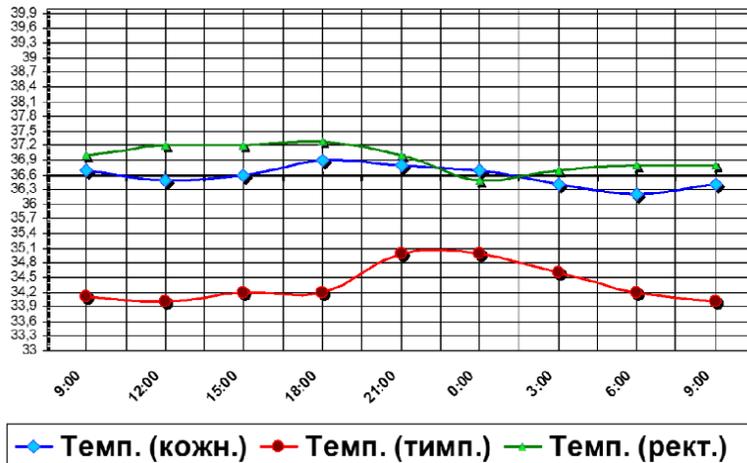
до КЦГ
после КЦГ



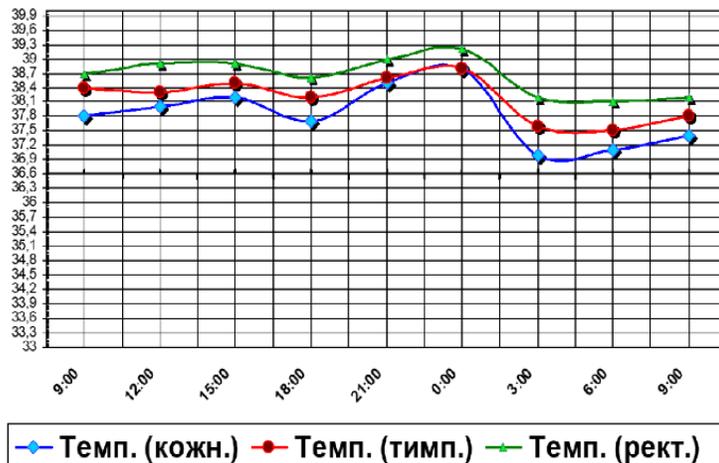
Дисперсия значений температуры перед первым сеансом КЦГ составила 0,159510582, а при значимом повышении уровня сознания по шкале CRS-R после курса процедур достоверно повысилась до 1,795277778 ($p < 0,05$).

СЕПСИС: Количество ИВЛ-дней и динамика температуры

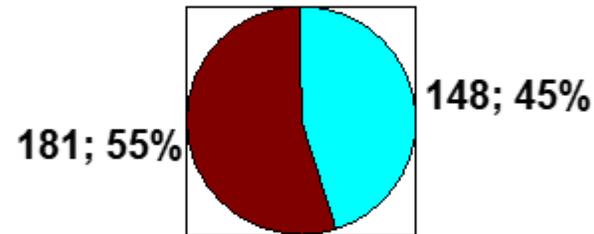
Основная группа



Группа сравнения

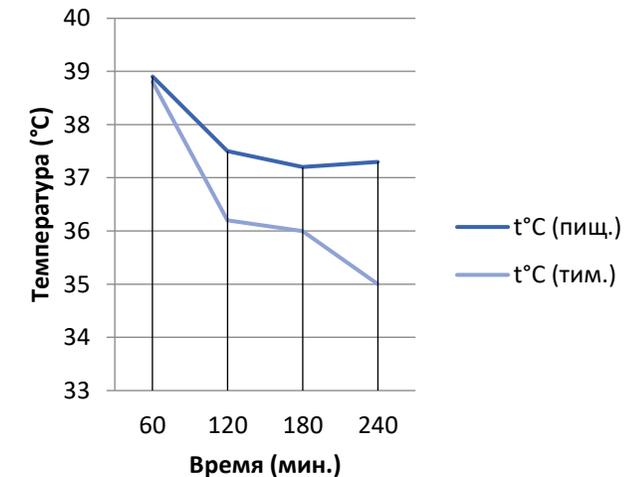


ИВЛ-дни (всего 329)



■ Основная группа ■ Группа контроля

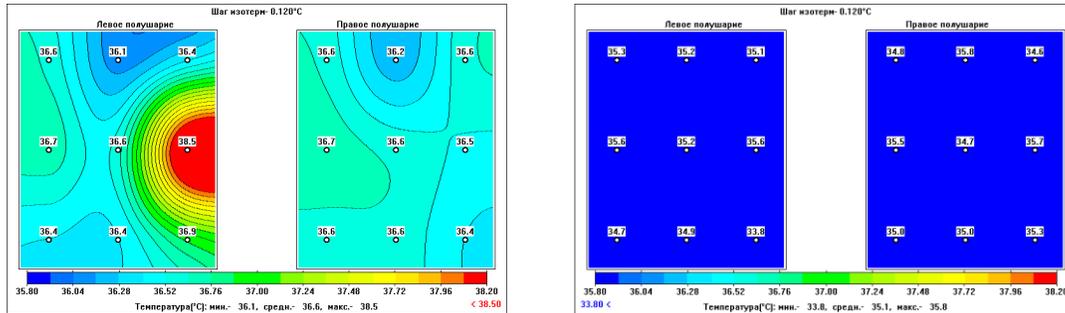
Сепсис при COVID-19



Летальность в основной группе – 24,4%, в группе контроля – 35,7%.
 Койко-день в ОРИТ: основная группа 5 ± 2 дня,
 группа сравнения - 7 ± 2 . Достижение нормотермии за 4-6 часов КЦГ,
 значительное уменьшение антипиретиков.

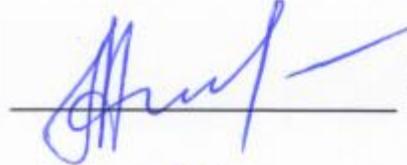
КЦГ в спорте

(единоборства, циклические виды спорта)

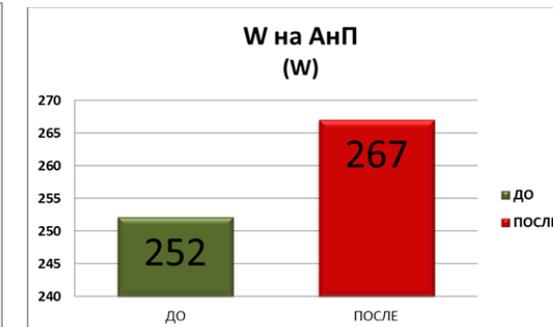
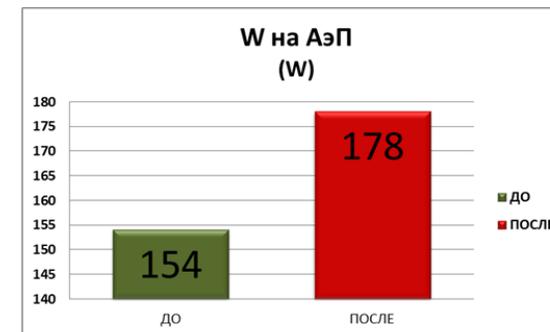


1. КЦГ эффективно купирует церебральную очаговую и общую гипертермию, оказывая нейропротекторный эффект.
2. Превентивная процедура КЦГ повышает устойчивость к спортивным ЧМТ разной степени тяжести.
3. Превентивная процедура КЦГ повышает аэробную производительность на 12,5% и анаэробную на 6,2%
4. Неинвазивная СВЧ-радиотермометрия позволяет выявить последствия спортивной ЧМТ, достаточность и эффективность реабилитации.

УТВЕРЖДАЮ
Заместитель руководителя Федерального
медико-биологического агентства


Ю.В. Мирошникова
« 25 » 09 2019 г.

«Методические рекомендации по применению краниocereбральной гипотермии для предупреждения развития осложнений спортивной черепно-мозговой травмы» (МР -40 ФМБА России, 2019)



Технологии селективной гипотермия коры больших полушарий (КЦГ)

Методика: Охлаждение кожи головы (гипотермический шлем, аппарат АТГ-01), Т кожи головы 3-7°C, длительность определяется клиническими задачами. Понижение Т коры при 120 мин – 2-3°C, 8 часов – 4-5°C, 24 часа – 6-7°C.

1. **Острый период ишемического инсульта:** однократная процедура 16-24 часа, Т тела не ниже 35,5°C, поддержание нормотермии, по завершению процедуры – медленное согревание (плавное повышение температуры кожи головы - 10°C, 15°C при длительности периода 2-3 часа). При ухудшении статуса в период согревания процедуру возобновить еще на 10-12 часов (Т кожи головы 3-7°C).

2. **Тяжелая закрытая ЧМТ (острый период):** однократная процедура 1-7 суток, Т тела не ниже 35,5°C, поддержание нормотермии, по завершению процедуры – медленное согревание.

3. **СПГА:** однократная процедура 1-7 суток, Т тела не ниже 35,5°C, поддержание нормотермии, по завершению процедуры – медленное согревание.

4. **Сепсис (включая при Covid-19):** однократная процедура 1-7 суток, Т тела не ниже 35,5°C, поддержание нормотермии, по завершению процедуры – очень медленное согревание (по 4-5 часов на период повышения температуры кожи головы).

Технологии селективной гипотермия коры больших полушарий (КЦГ)

5. **Алкогольная болезнь** (делирий и абстинентный синдром): курс из 10-12 ежедневных процедур длительностью 2-4 часа, спонтанное согревание в шлеме.
6. **Хронические нарушения сознания** (посткоматозные состояния – ВС и СМС): курс из 10-20 ежедневных процедур длительностью 2-3 часа без периода согревания.
7. **Спортивная ЧМТ**: 30 минут перед планируемым получением травмы (бокс), 30 - 90 минут после получения спортивной ЧМТ, спонтанное согревание в шлеме.
8. **Повышение физической и умственной работоспособности**: курс из 10-12 ежедневных процедур длительностью 1-2 часа без периода согревания.
9. **Возрастные инволюционные заболевания** (б-нь Альцгеймера, сосудистая деменция): курс из 10-20 ежедневных процедур длительностью 1-2 часа без периода согревания.



Спасибо за внимание!

