



# 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.)

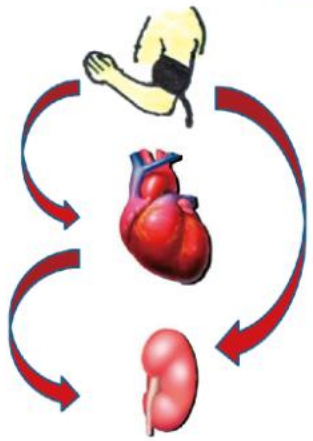
- **Ишемическое прекондиционирование (ИПК)** – предъявление органу-мишени субтерминальных по длительности тренировочных эпизодов ишемии и реперфузии вызывает формирование толерантности к последующим терминальным ишемическим воздействиям.
- Предъявление 4-5 эпизодов коронарной окклюзии длительностью каждый 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 С, 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 прекоондиционирования

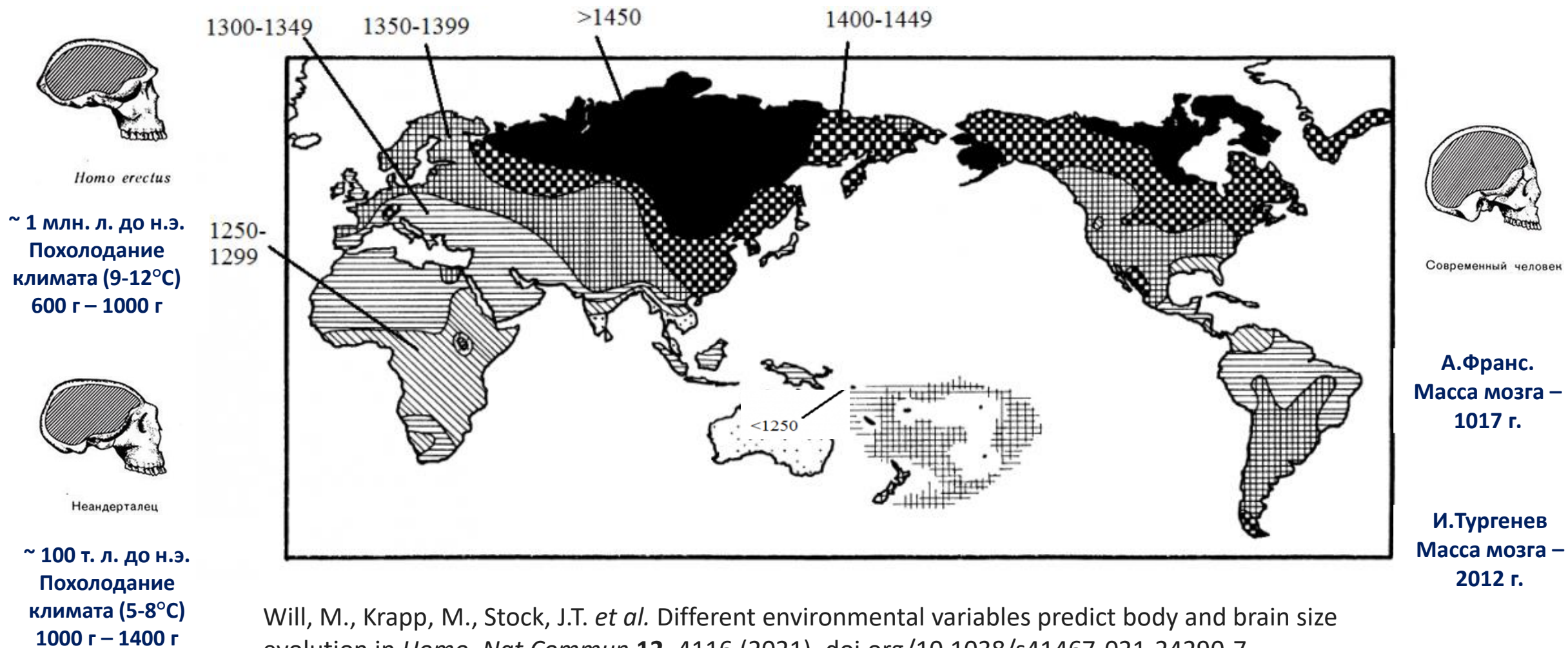
- Классическое ишемическое прекоондиционирование – клинически мало применимо
- Дистантное прекоондиционирование (внутриорганное и удаленное) – активно популяризируемое, но остающееся недоказанным
- Фармакологическое прекоондиционирование (фармакологическая цитопротекция – подражание реакциям ИПК, но блокирующая их развитие)
- Ишемическое посткоондиционирование (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 прекоондиционирование (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



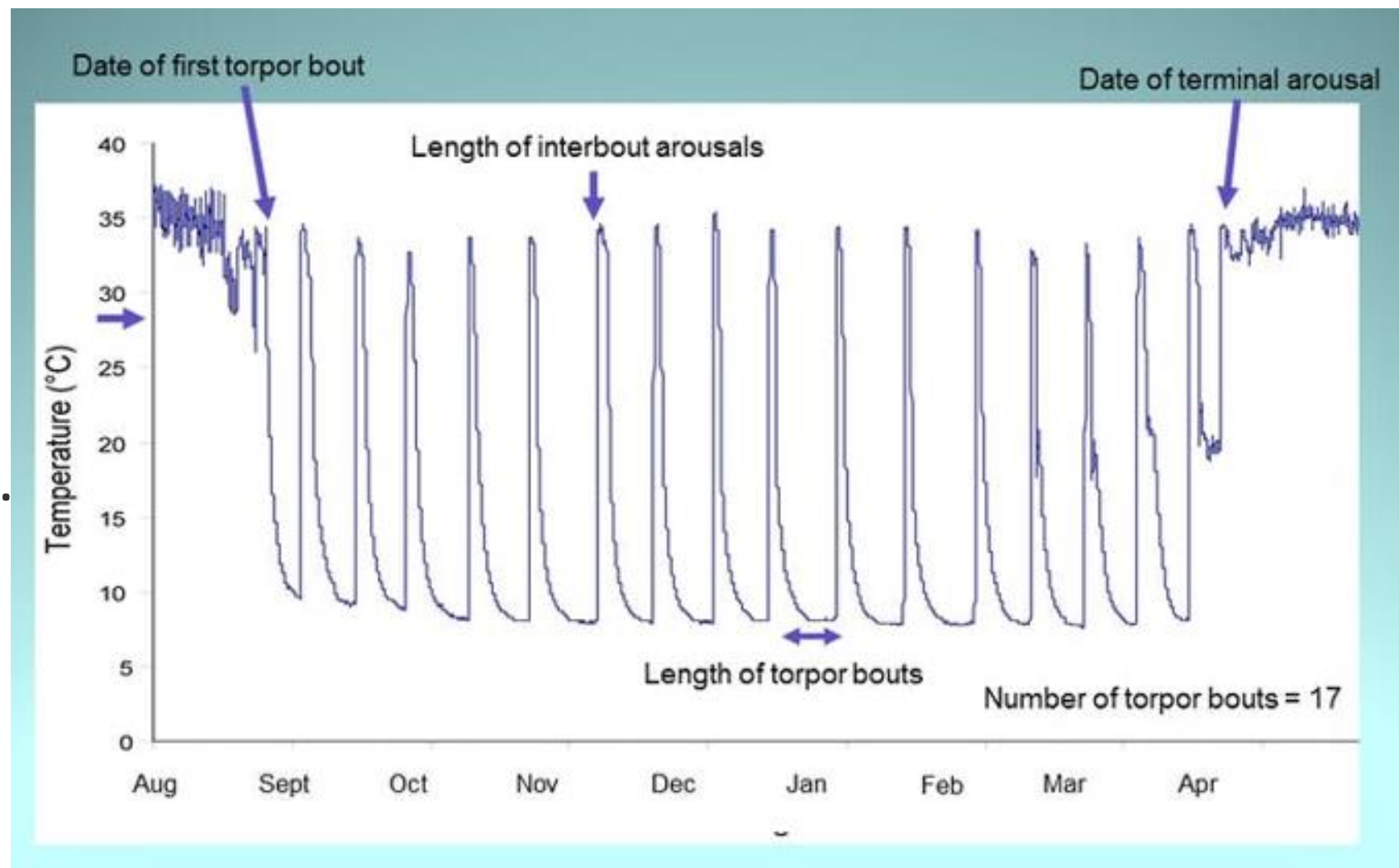


# Гибернация – замедление всех жизненных процессов на неблагоприятный период (снижение температуры окружающей среды и отсутствие кормовой базы)

- 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.

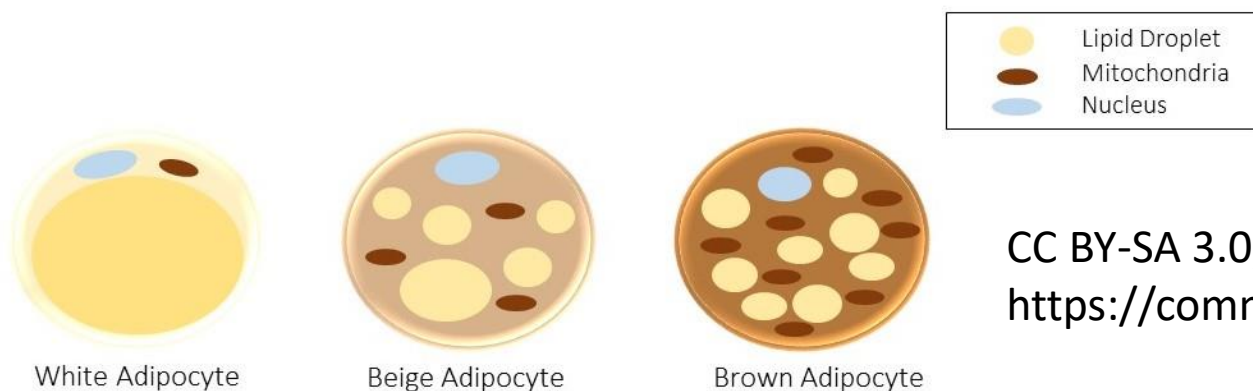
# Периодичность повторения баутов в процессе зимней спячки

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 останки сердца.
- **Meteorin-like (Metrnl, Peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  coactivator-1 $\alpha$ 4 - PGC-1 $\alpha$ 4) глобулина, связывающего половые гормоны (Sex hormone-binding globulin - SHBG), убиквитин (ubiquitous).**

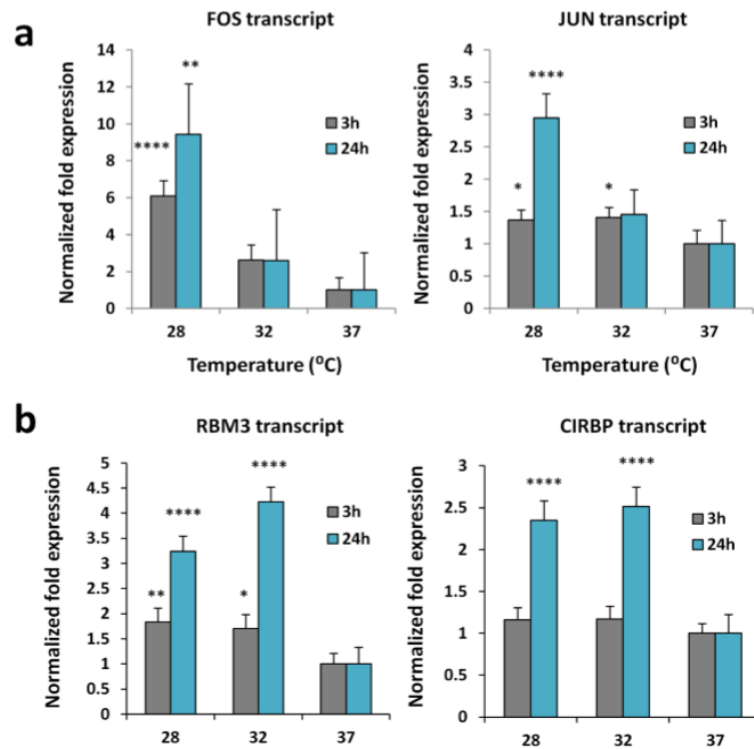
# Белки гибернации

- **Белки холодового шока (CSPs):** RNA binding motif 3 (**РНК-связывающий белок RBM3**), Cold inducible RNA binding protein (**Индукцируемый 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.

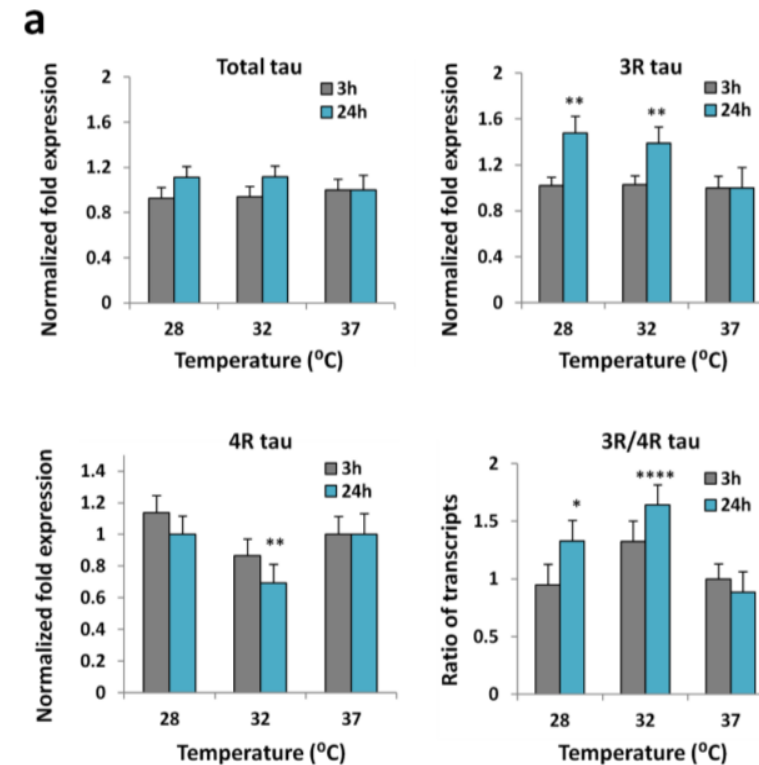
# Эффектов гипотермии можно достичь без охлаждения!

- **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



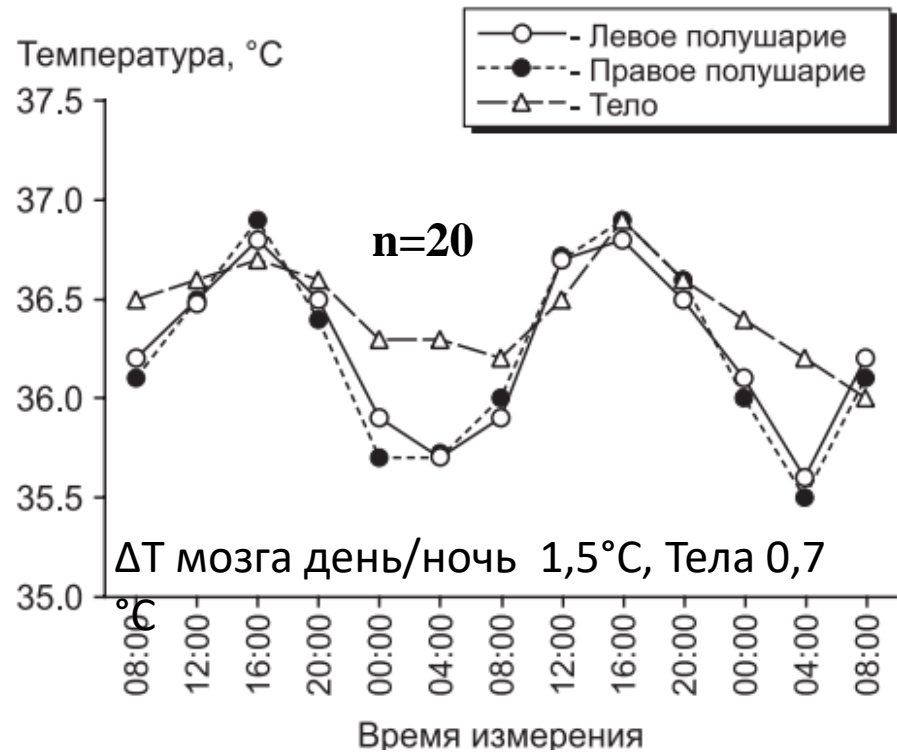
Температура (c-fos и c-jun) активирует синтез 3R/4R фосфорилированных форм MAP-tau, Восстанавливая цитоскелет нейрона, микротубулярную и синаптическую системы

# Естественные флуктуации температуры ГОЛОВНОГО МОЗГА

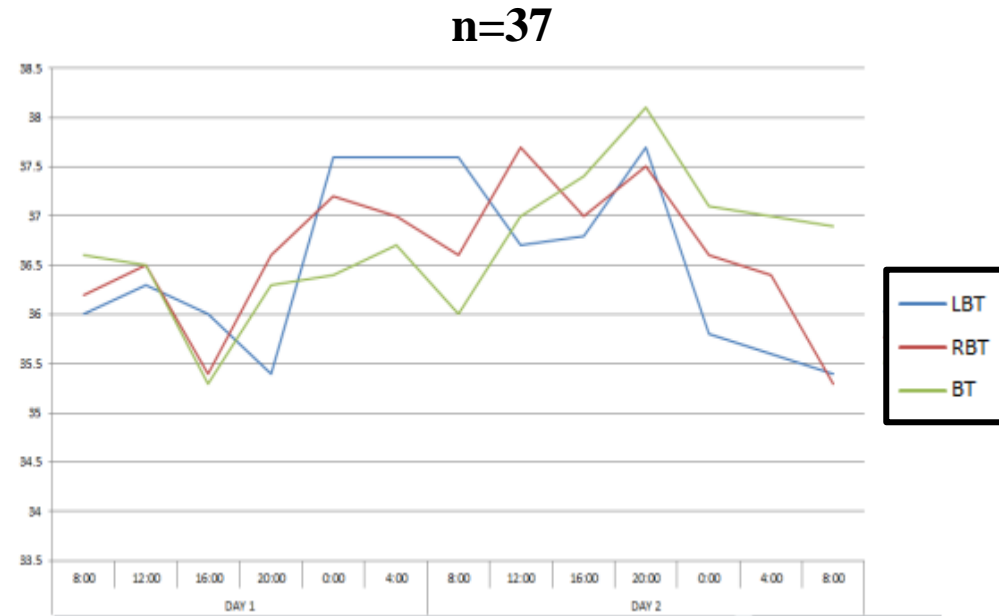
- **Циркадианные ритмы** – суточные колебания температуры тела и мозга с max в дневные часы и min – в ночные. Эндогенная гипотермия ночью – период отдыха, экономного метаболизма и восстановления.
- **Медленный сон** – снижение температуры мозга (1-2°C), снижение метаболической активности нейронов, восстановление 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)

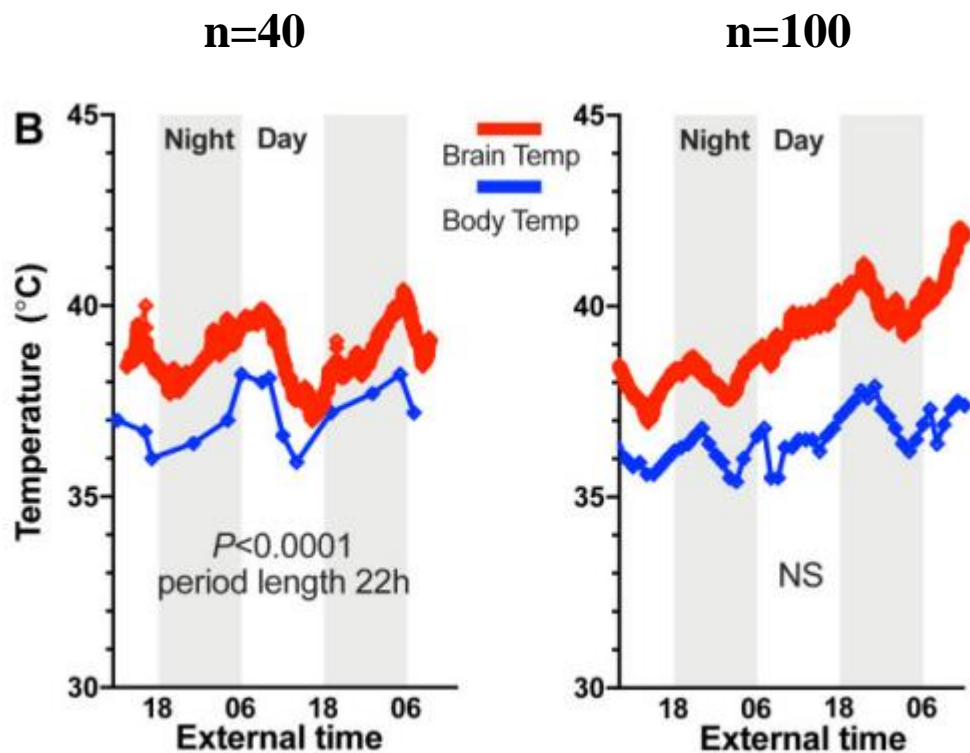


ЛП/ПП  $r=0,899$  ЛП/Т  $r=0,446$  ПП/Т  $r=0,426$



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, O<sub>2</sub>, 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.

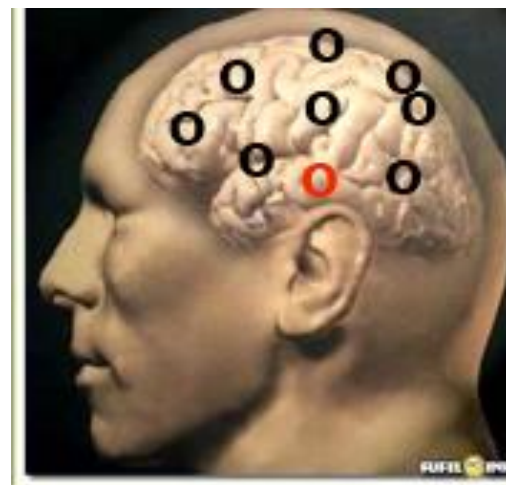
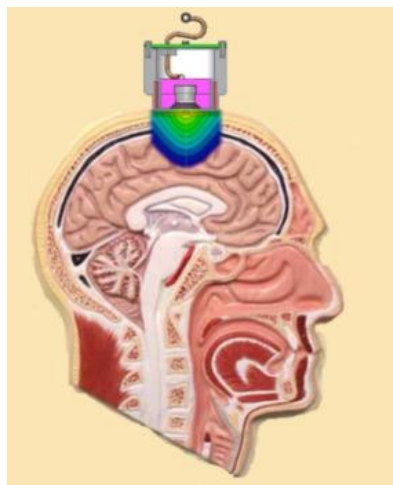
**NB! Расстройства теплового баланса головного мозга составляет важное звено формирования церебральной патологии.**

# Патогенная роль церебральной гипертермии

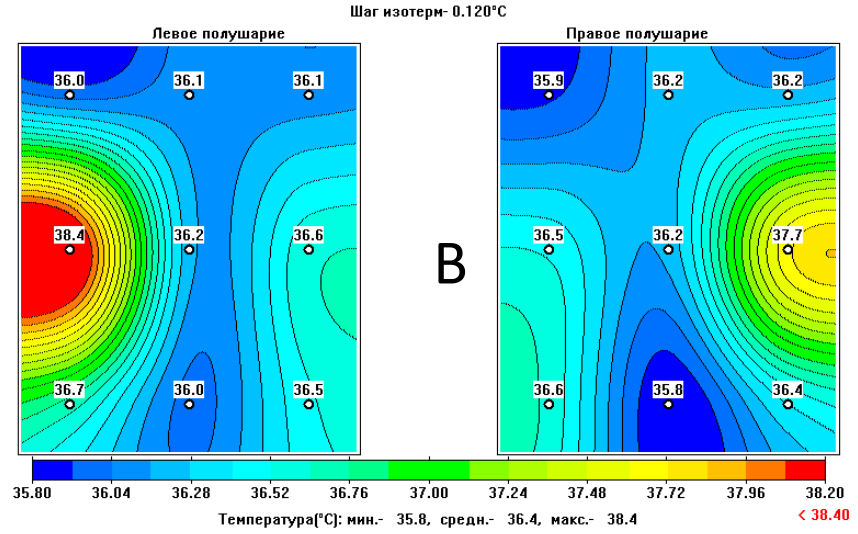
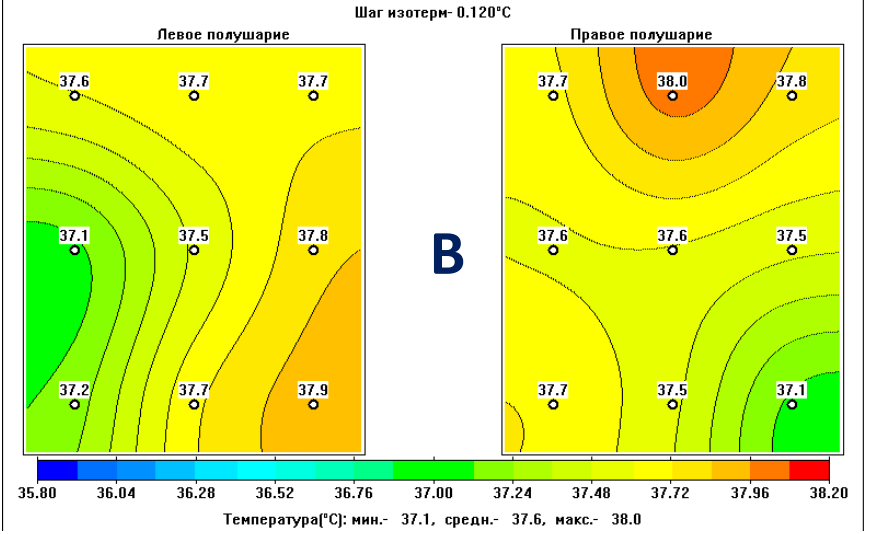
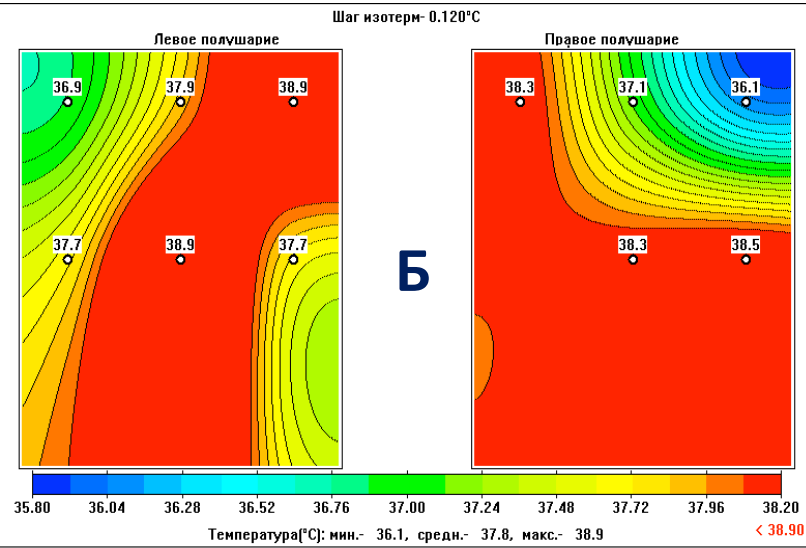
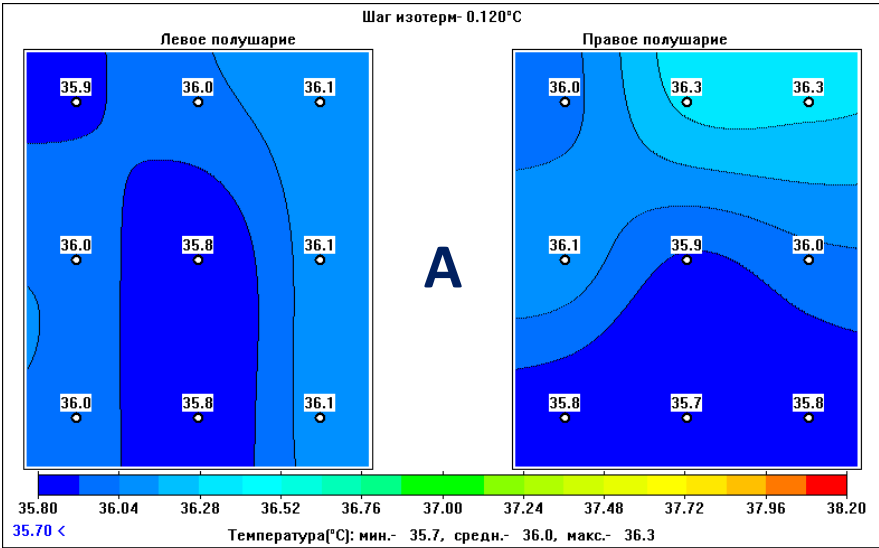
- Церебральная гипертермия (перегревание, лихорадка, инфекции, сепсис  $> 39^{\circ}\text{C}$ ) приводит к когнитивным расстройствам, нарушениям памяти, поведения, центральной регуляции соматических и висцеральных функций, развитию центральных механизмов утомления (*Bain A.R. et al. Front. Physiol., 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!**

# Микроволновая радиотермометрия (РТМ)

- Технология РТМ основана на регистрации мощности ЭМИ. ( $\lambda = 3-60$  см, частота 3 – 4 ГГц), что позволяет определить температуру и выявить температурные аномалии на глубине 5-7 см от поверхности кожи (температура коры больших полушарий). Точность измерения при МРТ составляет  $\pm 0,23^\circ\text{C}$

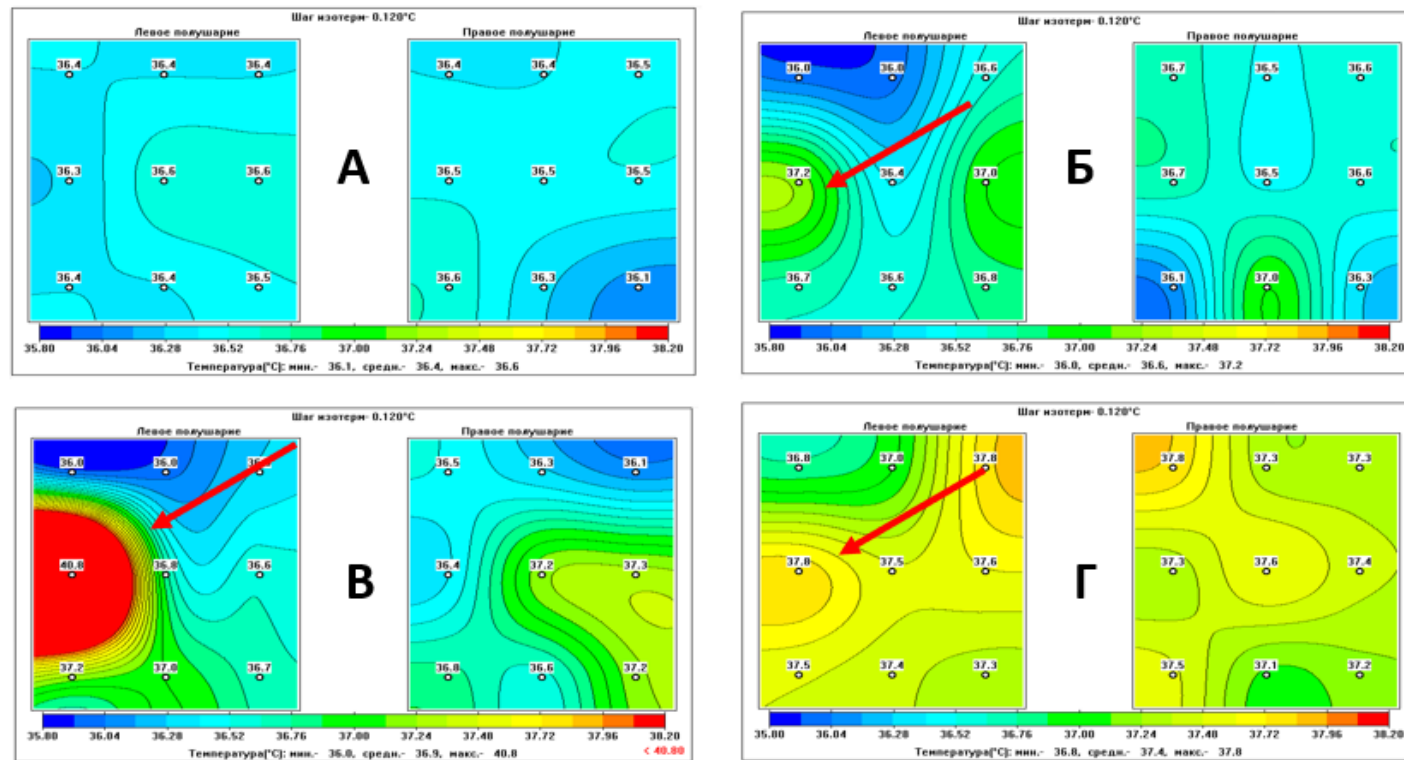


# Температура коры больших полушарий головного мозга здорового (А) и больных ишемическим инсультом (Б, В, Г)



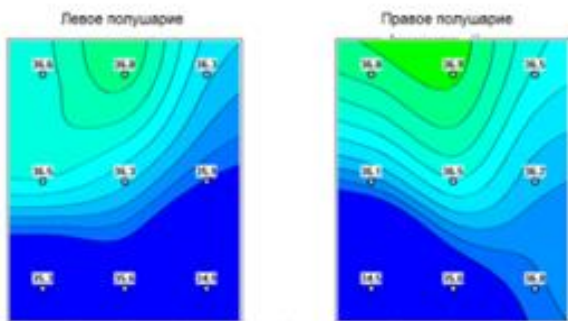
# Спортивная ЧМТ.

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

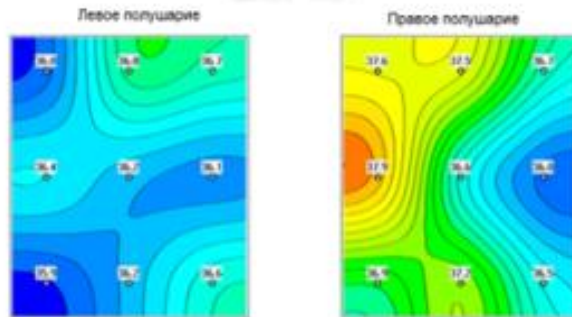


# Температурные карты больших полушарий здорового (А), пациента с синдромом отмены (Б), пациента с делирием (В), пациентов с шизофренией при плановой терапии (Г), пациента с шизофренией на высоте психотического приступа (Д) до и после антипсихотической фармакотерапии

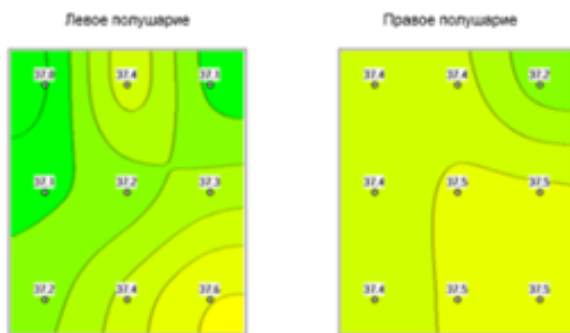
А



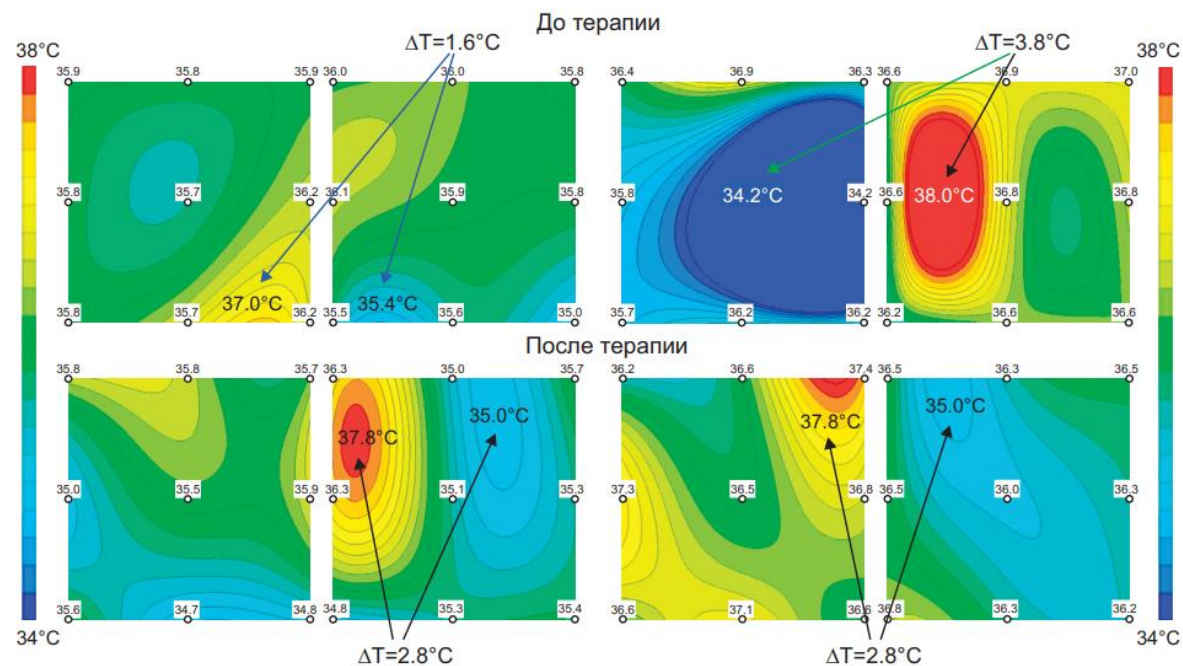
Б



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)

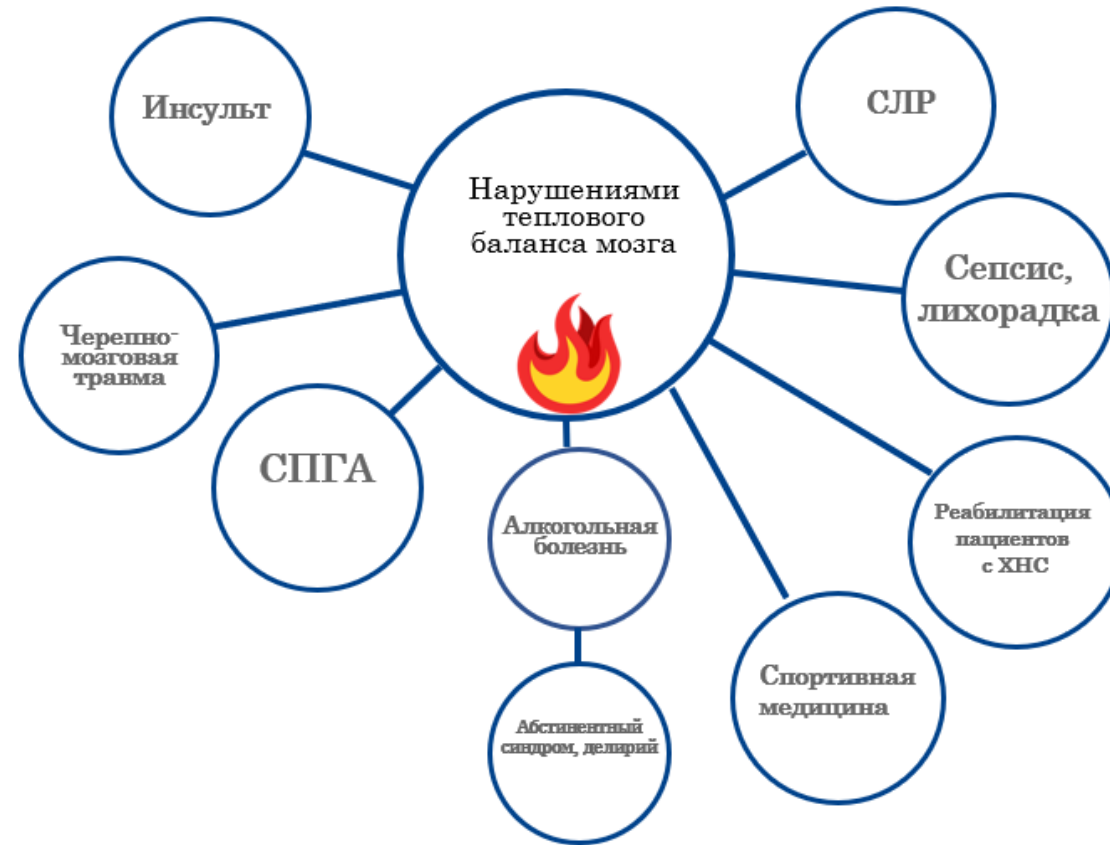
**Для здоровых:** положительные связи средней силы (КК от 0,494±0,09 до 0,747±0,07)

**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, ОБЪЕДИНЕННЫЕ 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

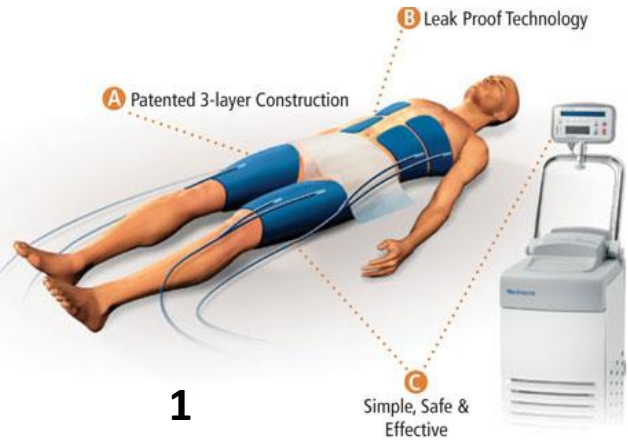
**Euroreanimation-2010:** Гипотермия обладает доказанными эффектами нейропротекции после тотальной остановки кровообращения

**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

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.

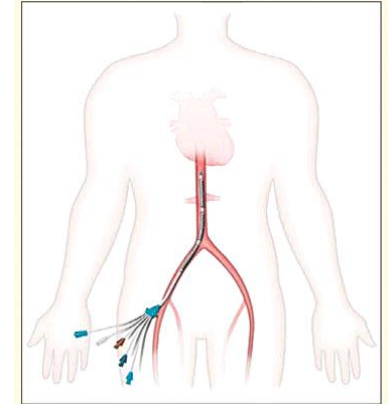
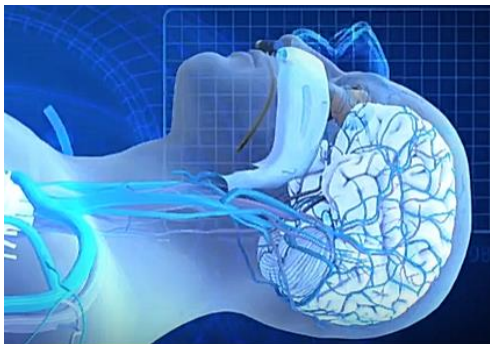


Image courtesy of Alsius Corporation, Irvine, California.

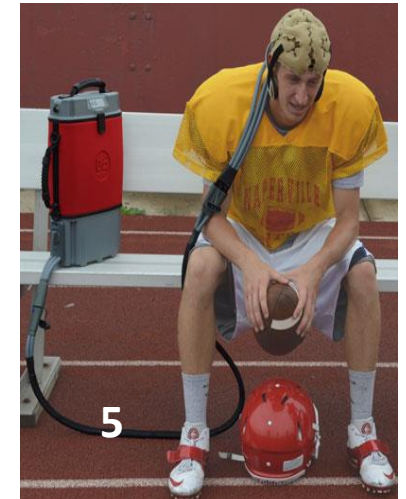
2



3

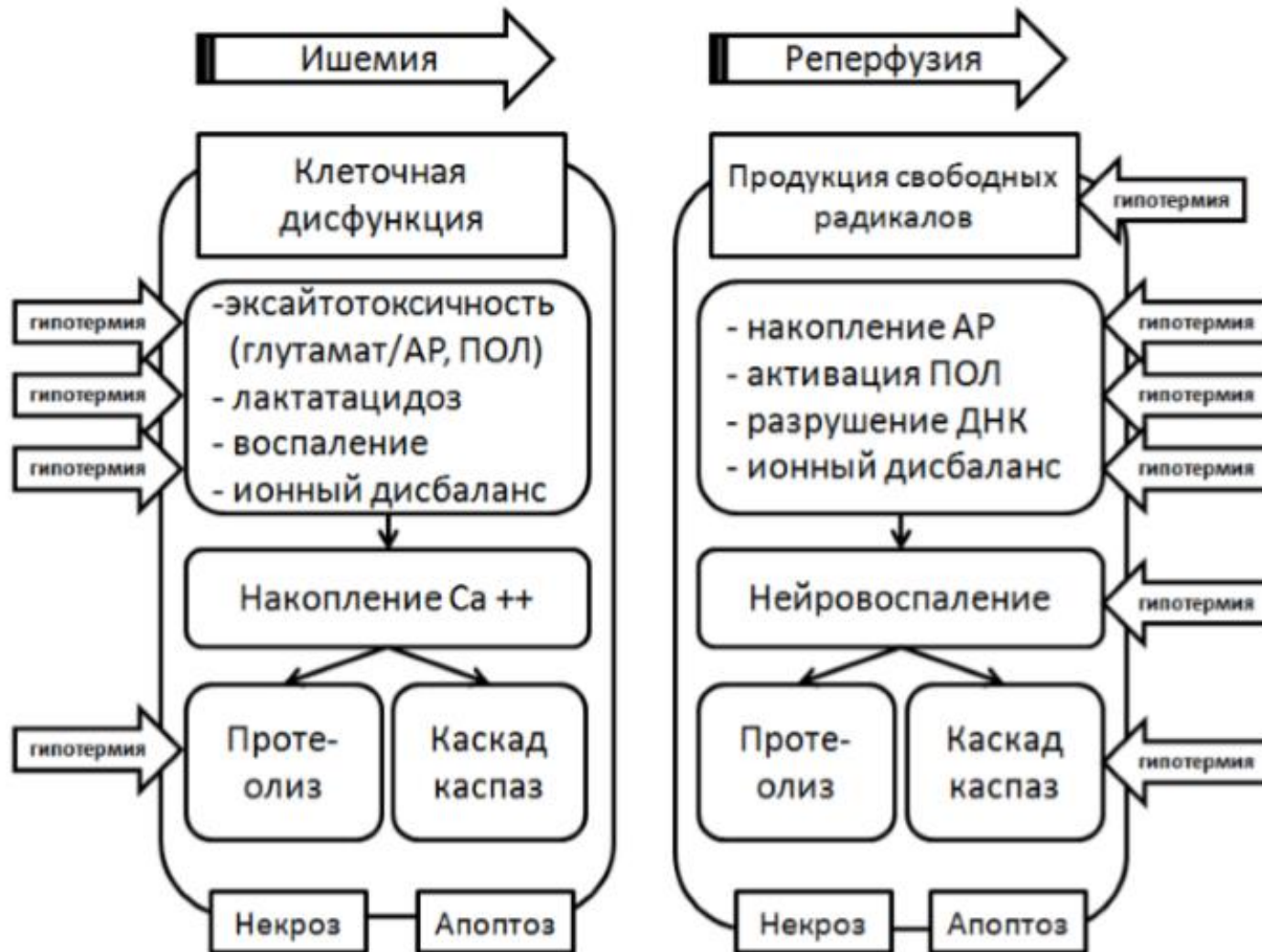


4



5

# Механизмы нейропротекторных эффектов терапевтической гипотермии



**Метаболические эффекты:** уменьшение потребности в кислороде и субстрате, ограничение эксайтотоксичности (NMDA), перегрузка  $Ca^{2+}$ , 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 кардиоваскулярной 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!!!**

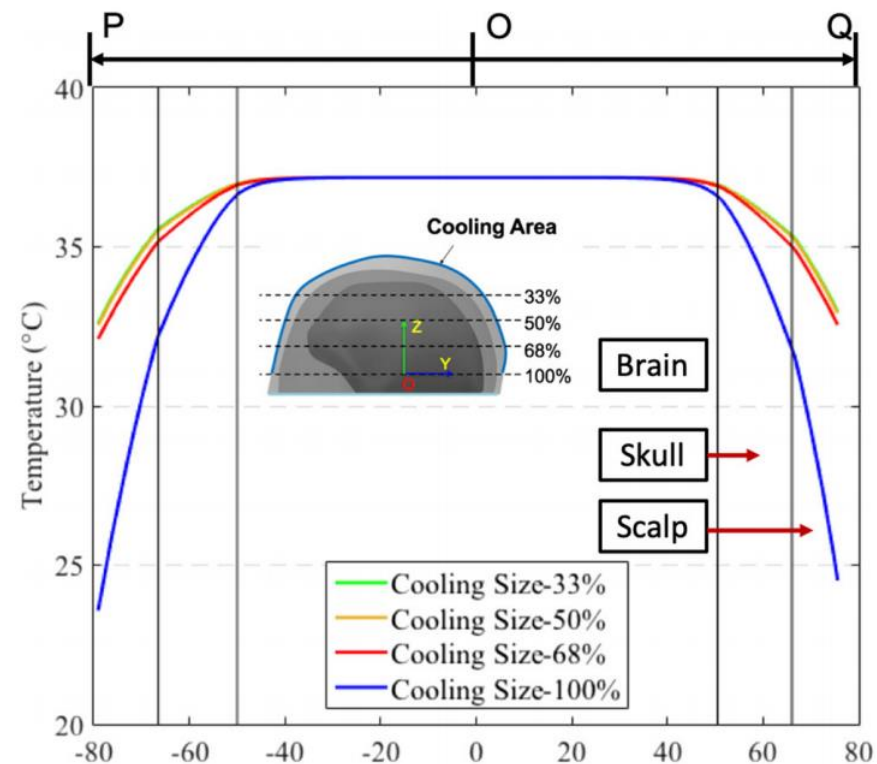
# ОНМК и ЧМТ

- ...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  $30^{\circ}\text{C}$   
без изменений базальной температуры



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

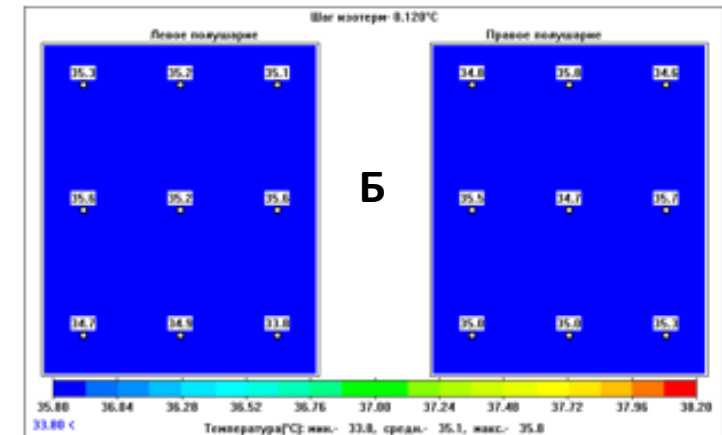
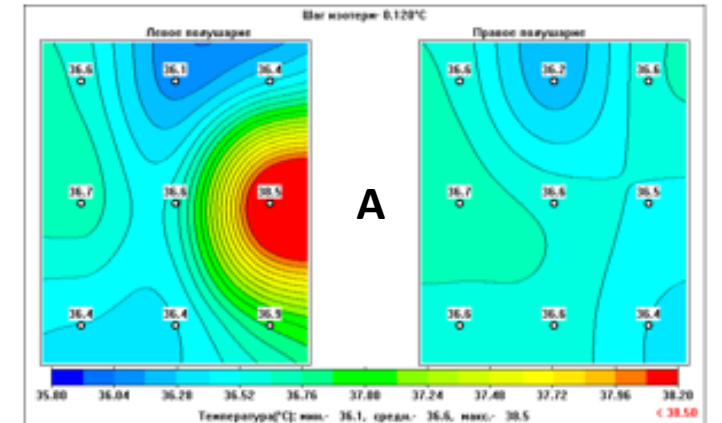
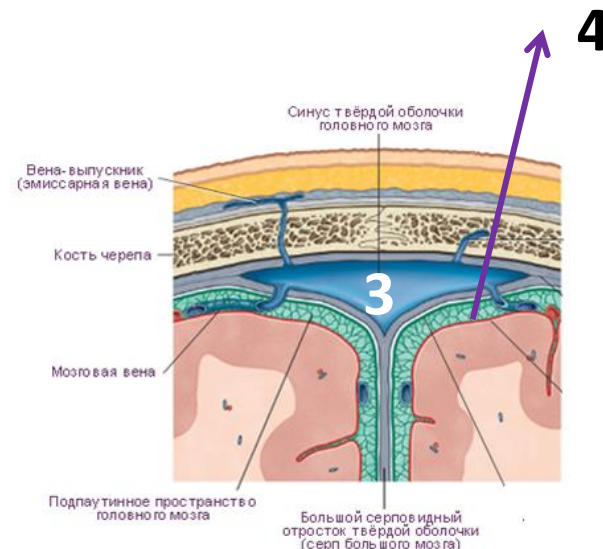


# Тепловой баланс головного мозга и гипотермия

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.



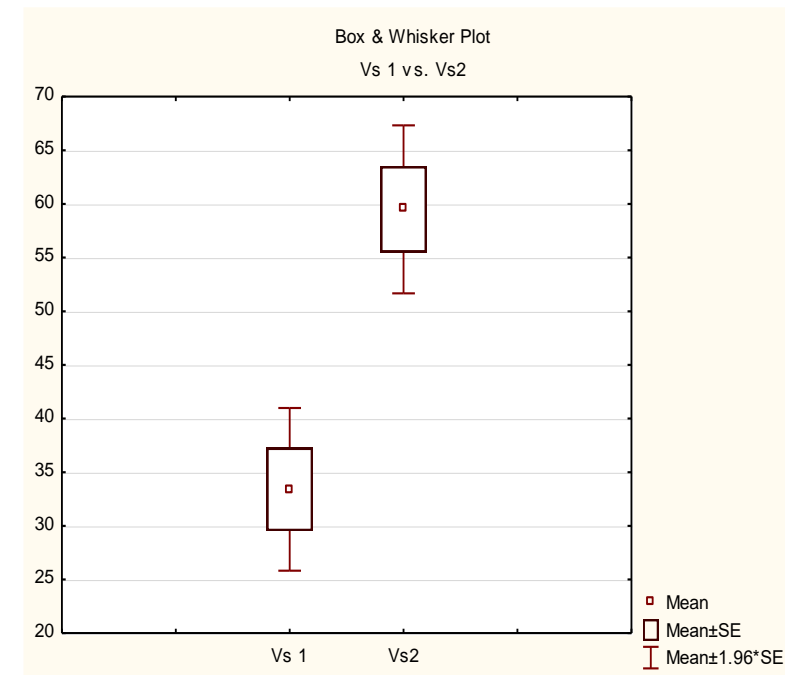
*A – острый период ИИ  
Б – 90 мин КЦГ*

# 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

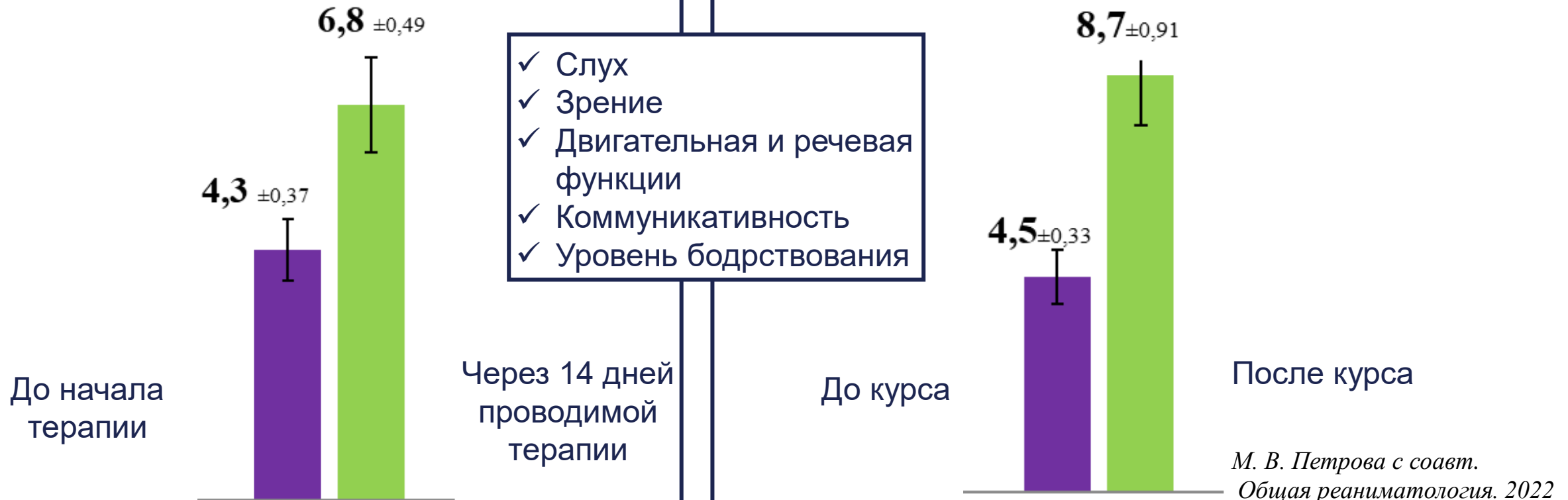
- **Острый период** церебральных катастроф: длительная гипотермия с медленным согреванием коры больших полушарий (5°C - 10°C (2-3 часа) - 15°C (2-3 часа))
- **Реабилитационные технологии:** короткий сеанс гипотермии (90-120 мин) с понижением температуры коры мозга на 2-2,5°C без согревания
- **Ритмическая 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)

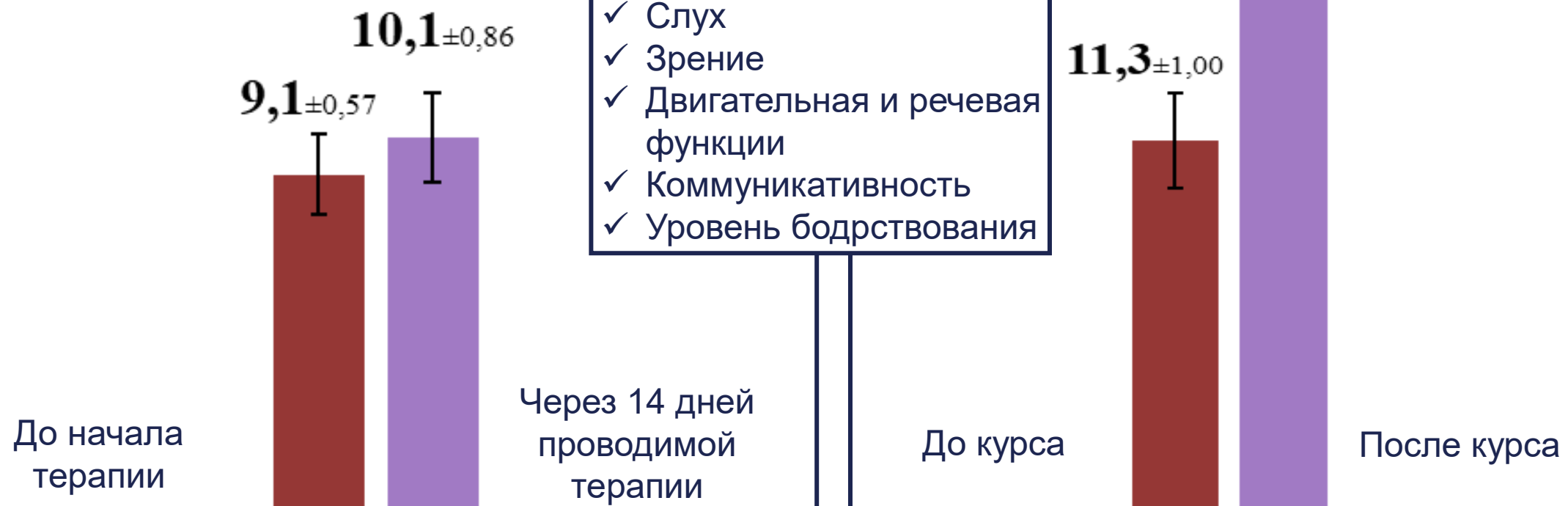
Пациенты в вегетативном состоянии, стандартная терапия и реабилитация + селективная церебральная гипотермия, баллы по шкале CRS-R (n=39)



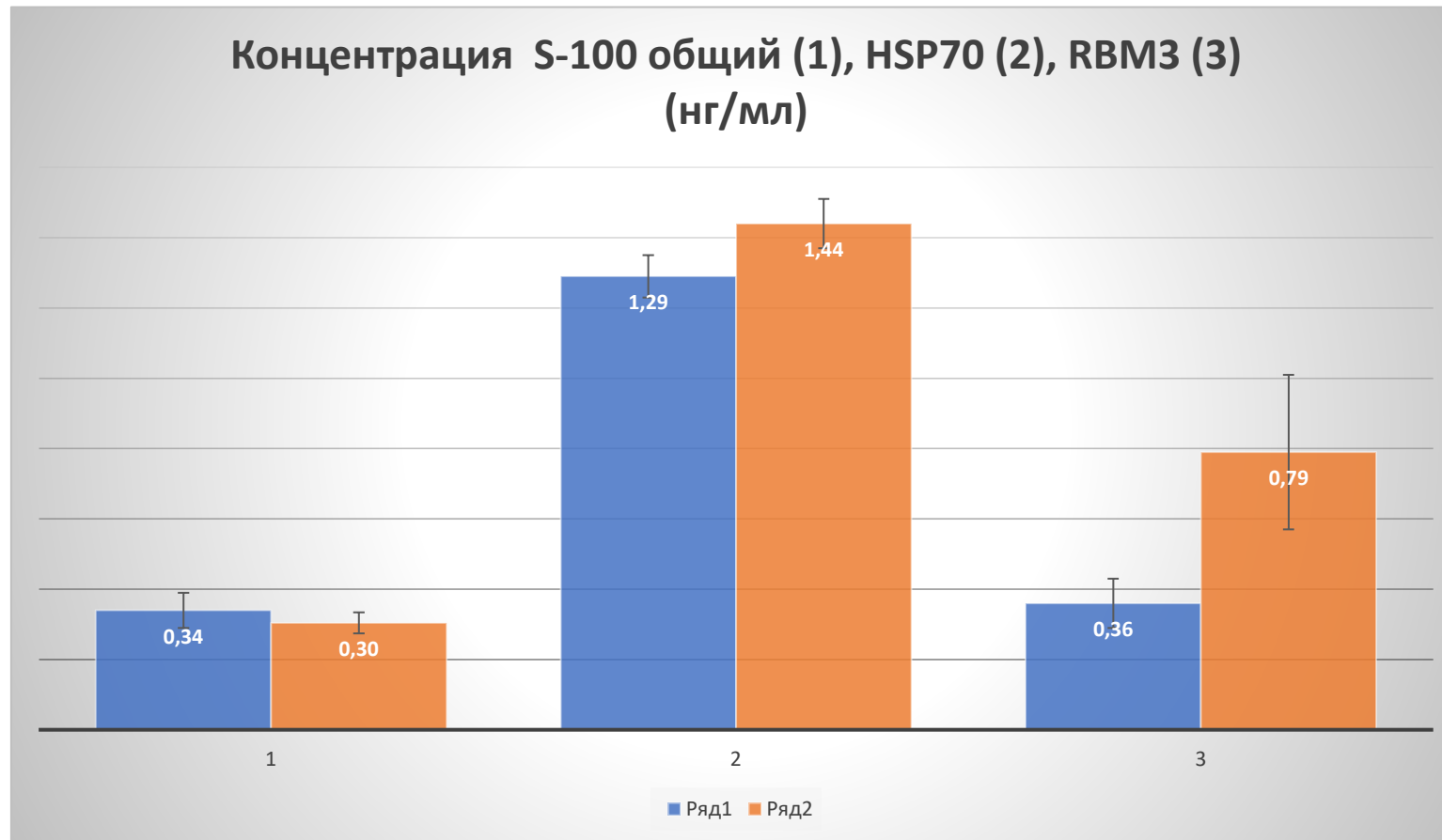
# Селективная гипотермия коры больших полушарий у пациентов с хроническими нарушениями сознания

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)



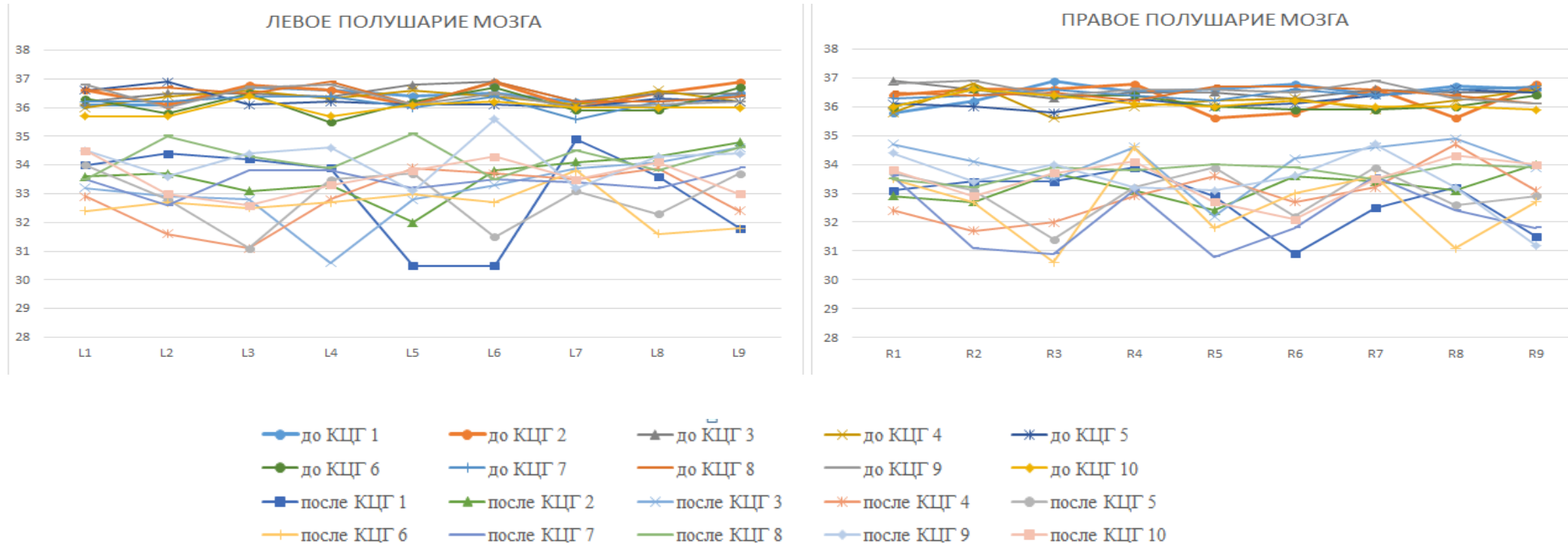
# Количественная оценка ММ в сыворотке крови у пациентов с ХНС после 10 сеансов СГКМ (иммуноферментный анализ, n=42)



Без динамики BDNF, HSP60, HSP90, CIRBP

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

до КЦГ  
после КЦГ

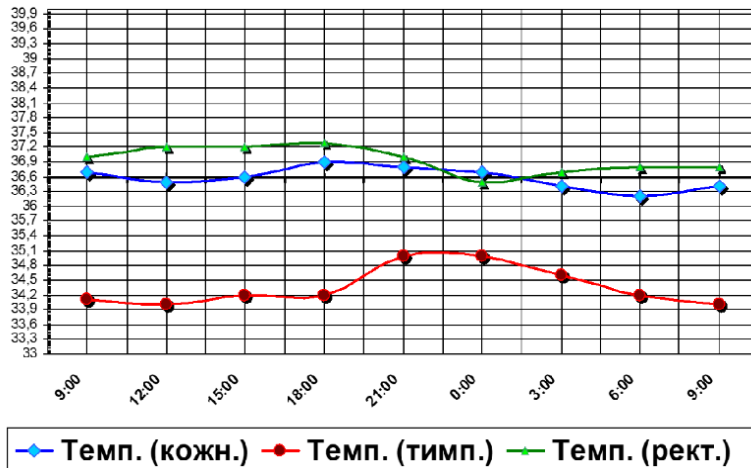


Дисперсия значений температуры перед первым сеансом КЦГ составила 0,159510582, а при значимом повышении уровня сознания по шкале CRS-R после курса процедур достоверно повысилась до 1,795277778 ( $p < 0,05$ ).

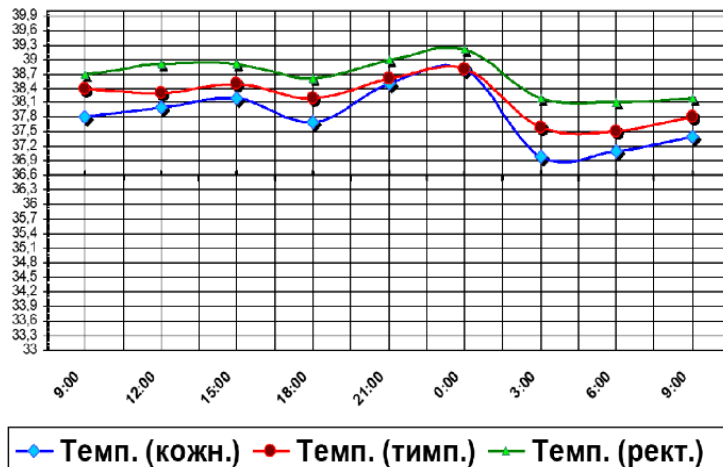


# СЕПСИС: Количество ИВЛ-дней и динамика температуры

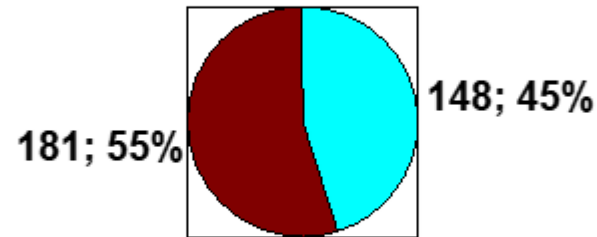
## Основная группа



## Группа сравнения

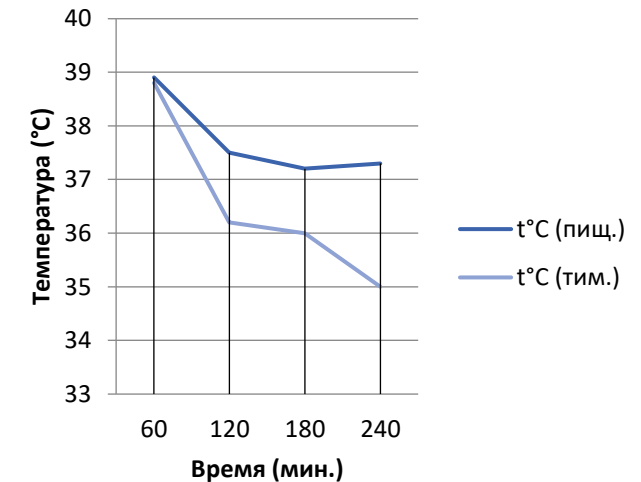


## ИВЛ-дни (всего 329)



■ Основная группа ■ Группа контроля

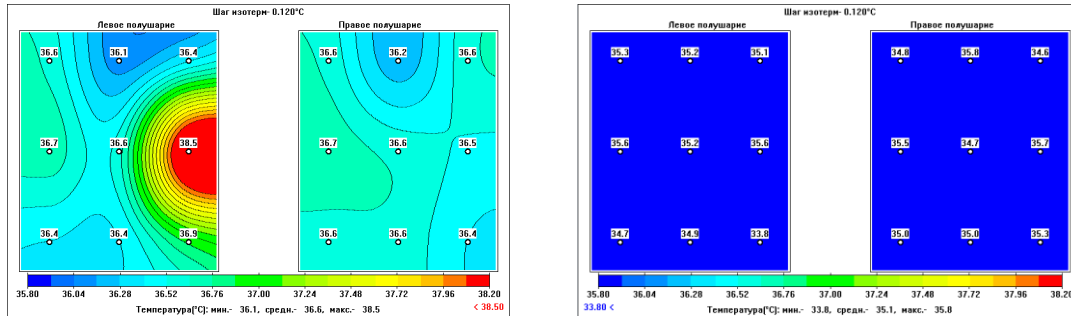
## Сепсис при COVID-19



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


# КЦГ в спорте

(единоборства, циклические виды спорта)

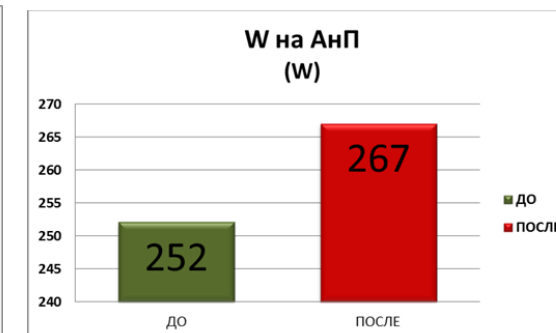
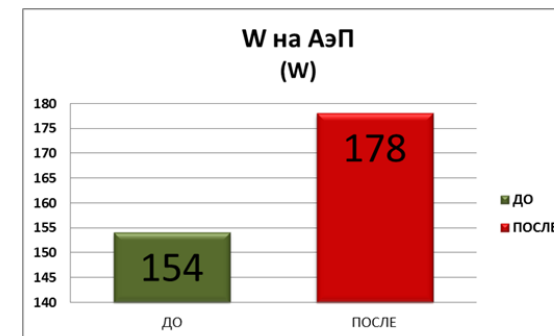


1. КЦГ эффективно купирует церебральную очаговую и общую гипертермию, оказывая нейропротекторный эффект.
2. Превентивная процедура КЦГ повышает устойчивость к спортивным ЧМТ разной степени тяжести.
3. Превентивная процедура КЦГ повышает аэробную производительность на 12,5% и анаэробную на 6,2%
4. Неинвазивная 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!*

