

# **Технология применения аппаратной терапевтической гипотермии на примере острого нарушения мозгового кровообращения.**

О.А.Шевелев, А.В.Бутров, М.В.Петрова, А.Н.Кондратьев, Д.В.Чебоксаров, А.В.Шестов,  
И.Е.Каленова, И.А.Шаринова

## **Обозначения и сокращения:**

ТГ – терапевтическая гипотермия;  
ОНМК – острые нарушения мозгового кровообращения;  
ВАК – возбуждающие аминокислоты;  
ПОЛ – перекисное окисление липидов;  
ВЧД – внутричерепное давление;  
СЛР – сердечно-легочная реанимация;  
КОС – кислотно-основное состояние;  
ОТГ – общая ТГ;  
ИВЛ – искусственная вентиляция легких;  
ФНБК – феномен не восстановленного кровотока;  
КЦГ – краниocereбральная (локальная) гипотермия;  
МК – мозговой кровоток;  
РТМ – радиотермометрия мозга;  
БАВ – биологически активные вещества;  
АТГ – аппаратная терапевтическая гипотермия;

## **1. Механизмы эффектов ТГ при поражении центральной нервной системы.**

Современными исследованиями в основном установлены динамика и последовательность развития молекулярных и биохимических механизмов патогенеза, запускаемых нейротравмой, глобальной и острой фокальной ишемией мозга, а также процессами реперфузии<sup>1</sup>. Типовой характер формирования вторичных повреждений церебральных катастроф, определяющих исходы заболеваний, сформировал стратегию терапии, в основе которой лежит принцип «the early the better», то есть, чем раньше начато лечение – тем лучше результат<sup>2</sup>. При этом, необходимо использование мультифакторных подходов, учитывающих базисную терапию поддержания жизненно важных функций организма, и патогенетическую - нейропротективную, направленную на восстановление перфузии, ограничение глутаматного каскада, уменьшение оксидантного стресса и перегрузки нейронов кальцием, уменьшение локального воспаления и апоптоза<sup>3</sup>.

Поиск средств и способов нейропротекции в последние 20 лет побудил проведение обширных исследований механизмов влияния ТГ на последствия глобальной ишемии, при нейротравме и ОНМК<sup>4</sup>.

---

<sup>1</sup> - Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. М; Мед., 2001, С. 327

<sup>2</sup> - Wang H., Barbut D., Tsai MS., Sun AS., Weil MH., Tang W. Intra-arrest selective brain cooling improves success of resuscitation in a porcine model of prolonged cardiac arrest//Resuscitation, 2010, 81(5), 617-21

<sup>3</sup> - Dietrich WD., Morphological manifestations of reperfusion injury in brain//Ann N Y Acad Sci., 1994, 723, 15-24--- Yellon DM., Hausenloy DJ. Myocardial reperfusion injury//N England J Med, 2007, 357, 1121-35

<sup>4</sup> - Dietrich WD., Morphological manifestations of reperfusion injury in brain//Ann N Y Acad Sci., 1994, 723, 15-24--- Yellon DM., Hausenloy DJ. Myocardial reperfusion injury//N England J Med, 2007, 357, 1121-35

### 1.1. Основные механизмы патогенеза повреждения нейронов при ишемии мозга.

Непосредственно с момента развития ОНМК или нейротравмы, чрезвычайно быстро формирующийся первичный очаг повреждения, резко нарастает энергетический дефицит нейронов<sup>5</sup>, сопровождающийся их возбуждением и массивным выбросом возбуждающих аминокислот (глутамат и аспартат)<sup>6</sup>. Гипоксия и недостаток субстрата быстро приводят к расстройствам трансмембранного потенциала, синаптической передачи, аксонального транспорта и потенциала действия<sup>7</sup>. Возбуждение усугубляет энергетический дефицит, усиливающий развитие эффектов «эксайтотоксичности», сопровождающихся резким выбросом ВАК<sup>8</sup>, нарушениями кальциевого гомеостаза нейронов<sup>9</sup>, развитием лактатацидоза<sup>10</sup>, накоплением свободно-радикальных соединений и активацией ПОЛ<sup>11</sup>.

Окислительный стресс и локальное воспаление<sup>12</sup> начинают проявляться в первые 2-3 часа ОНМК, достигая максимума через 12-36 часов, обеспечивая основу развития отдаленных последствий ишемии, которые в основном формируются ко 2-3-им суткам, чему также способствует активация апоптотической гибели нейронов<sup>13,14</sup>. На Рисунок 1 представлена последовательность и длительность развития основных механизмов патогенеза повреждения нейронов<sup>15</sup>.

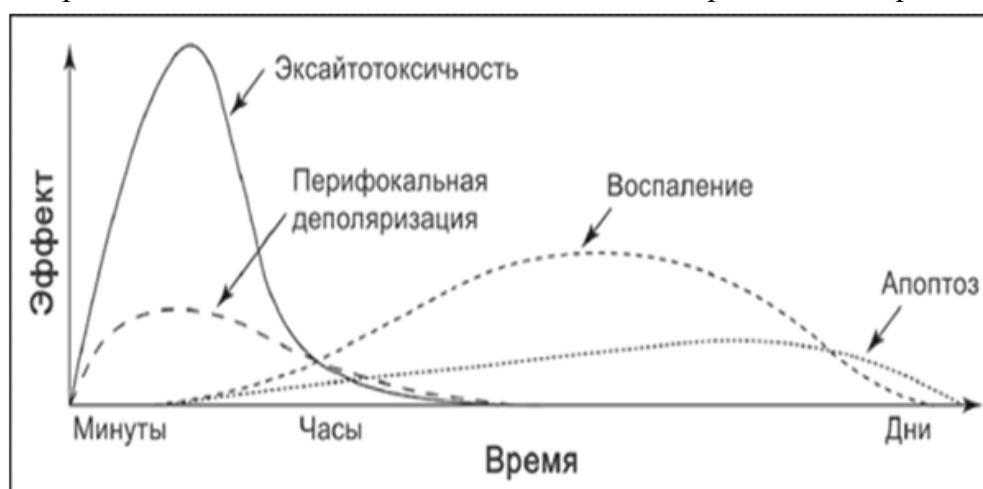


Рисунок 1. Основные механизмы повреждения нейронов в области пенумбры и периоды их развития

Области мозга в зоне ишемии необратимо повреждаются в течение 6–8 мин и формируют «ядерную» зону инфаркта, вокруг которой образуется «ишемическая полутень» или пенумбра.

<sup>5</sup> - Therapeutic Hypothermia After Cardiac Arrest. Clinical Application and Management Justin B. Lundbye Editor Springer, London, 2012, P. 122

<sup>6</sup> - Bust KM., Greeg DM., Hypoxic ischemic brain injury: pathophysiology, neuropathology and mechanisms// NeuroRehabilitation, 2010, 26, 5-13

<sup>7</sup> - Hoesch RE., Koenig MA., Geocadin RG. Coma after global ischemic brain injury: pathophysiology and emerging therapies//Crit Care Clin, 2008, 24, 25-44

<sup>8</sup> - Redmond JM., Gillinov AM., Zehr KJ. E.a. Glutamate exaitotoxicity: a mechanism of neurologic injury associated with hypothermic circulatory arrest//J Thorac Cardiovasc Surg, 1994, 107, 776-86

<sup>9</sup> - Szydlowska K., Tymianski M., Calcium, ischemia and exaitotoxicity/ Cell Calcium, 2010, 47, 122-9

<sup>10</sup> - Simon RP., Acidotoxicity tramps excitotoxicity in ischemic brain//Arch Neurol., 2006, 63, 1368-71

<sup>11</sup> - Wahlgren NG., Ahmed N. Neuroprotection in cerebral ischemia: facts and fancies – the need for new approaches// Cerebrovasc Dis., 2004, 17, Suppl 1, 153-66

<sup>12</sup> - Wong CH., Crakc PJ. Modulation of neuroinflammation and vascular response by oxidative stress following cerebral ischemia-reperfusion injury//Curr Med Chem., 2008, 15, 1-14

<sup>13</sup> - Brennan AM., Suh SW., Won SJ., e.a. NADPH oxidase ist he primary source of superoxide by NMDA receptor activation//Nat Neurosci., 2009, 12, 857-63

<sup>14</sup> - Eldadah BA., Faden AI., Caspase pathways, neuronal apoptosis, and CNS injury//J Neurotrauma, 2000, 17, 811-29

<sup>15</sup> - Eldadah BA., Faden AI., Caspase pathways, neuronal apoptosis, and CNS injury//J Neurotrauma, 2000, 17, 811-29

В области пенумбры в течение нескольких часов сохраняется метаболическая активность и присутствуют лишь функциональные изменения нейронов, сохранность которых в большой мере определяется уровнем перфузии этой области мозга. Некоторые отделы мозга оказываются особенно чувствительны к ишемии (гиппокамп, неокортекс мозжечок, полосатое тело, таламус)<sup>16</sup>.

*Восстановление адекватной перфузии и эффективная нейропротекция, направленные на сохранение нейронов «полутени», являются главной задачей терапии инсульта начиная с первых часов заболевания.*

Время жизни нейронов в области пенумбры определяет длительность «терапевтического окна» - периода, в течение которого лечебные мероприятия оказываются наиболее эффективными.

Тромболитическая терапия с применением рекомбинантного тканевого активатора плазминогена (tPA) на сегодняшний день является наиболее эффективным способом, восстановления кровотока и предотвращения необратимых изменений в ткани мозга<sup>17</sup>. Однако узость терапевтического окна, не превышающая 4-6 часов от дебюта ОНМК, и опасность развития геморрагических осложнений не позволяют использовать тромболитизис более чем в 10% случаев<sup>18</sup>.

Существенно, что восстановление кровотока, то есть реперфузия, также провоцирует развитие каскада патологических реакций<sup>19</sup>. Вначале развивается постишемическая гиперперфузия, резко усиливающая оксидантный стресс на фоне истощения эндогенных антиоксидантных систем, эффекты нейротоксичности нарастают. Далее может развиваться постишемическая гипоперфузия с нарушениями микроциркуляции и ФНБК<sup>20</sup>, что способно существенно ухудшить результаты терапии.

Основной комплекс повреждающих каскадов при реперфузии запускает свободнорадикальное окисление, причем повреждение мембран нейронов начинается через несколько минут после восстановления кровотока, чрезвычайно активно в первые часы и может продолжаться несколько дней<sup>21</sup>. Развитие воспаления активируется накоплением провоспалительных цитокинов и сопровождается инфильтрацией ткани мозга лейкоцитами<sup>22</sup>.

Фармакологическая нейропротекция направлена на конкретные механизмы патогенеза и требует использования широкого спектра препаратов. Используют антагонисты NMDA-рецепторов, например препараты магния. Ограничения возбуждающей нейротрансмиссии, в определенной степени, удастся добиться при помощи тормозных аминокислот (глицин, ГАМК).

Для подавления патогенетических реакций используют средства, обладающие антиоксидантными эффектами, препараты способствующие торможению местной воспалительной реакции (антагонисты провоспалительных цитокинов и молекул клеточной адгезии) и улучшению трофического обеспечения мозга (нейротрофины), а также нейроиммунотуляторы (нейропептиды), регуляторы рецепторных структур (ганглиозиды).

---

<sup>16</sup> - Bokesch PM., Halpin DP., Ranger WR. e/a/ Immediate –early gene expression in ovine brain after hypothermic circulatory arrest: effects of aptiganel//Ann Thorac Surg, 1997, 64, 1082-7

<sup>17</sup> - The NINDS rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. N Engl J Med 1995; 333:1581-1587

<sup>18</sup> - Thrombolytic therapy for stroke. Edited by P.D.Lyden. Totowa: Human Press, 2001-410

<sup>19</sup> - Dietrich WD., Morphological manifestations of reperfusion injury in brain//Ann N Y Acad Sci., 1994, 723, 15-24

<sup>20</sup> - Sterz F., Leonov Y., Safar P. E.a. Multifocal cerebral blood flow by Xe-CT and global cerebral metabolism after prolonged cardiac arrest in dogs. Reperfusion with open chest CPRcor cardiopulmonary bypass//Resuscitation, 1992, 24, 27-47

<sup>21</sup> - Ernster I. Biochemistry of reoxygenation injury//Crit Care Med, 1988, 16, 947-53

<sup>22</sup> - Wong CH., Crack PG Modulation of neuroinflammation and vascular response by oxidative stress following cerebral ischemia-reperfusion injury//Curr Med Chem, 2008, 15, 1-14

Дегидратационная терапия отека мозга и коррекция лихорадочных состояний также являются важной частью нейропротективной терапии<sup>23</sup>.

Таким образом, патогенетическая нейропротективная терапия ОНМК требует применения широкого круга препаратов различного типа действия.

## 1.2. ТГ – метод нейропротекции.

Совсем недавно Lampe JW. и Becker LB. (2011) была предложена обобщающая схема механизмов действия ТГ<sup>24</sup>. Представленная на Рисунок 2, она позволяет составить общую картину влияния процессов понижения температуры мозга на патогенетические механизмы повреждения нейронов в условиях тотальной ишемии и реперфузии.

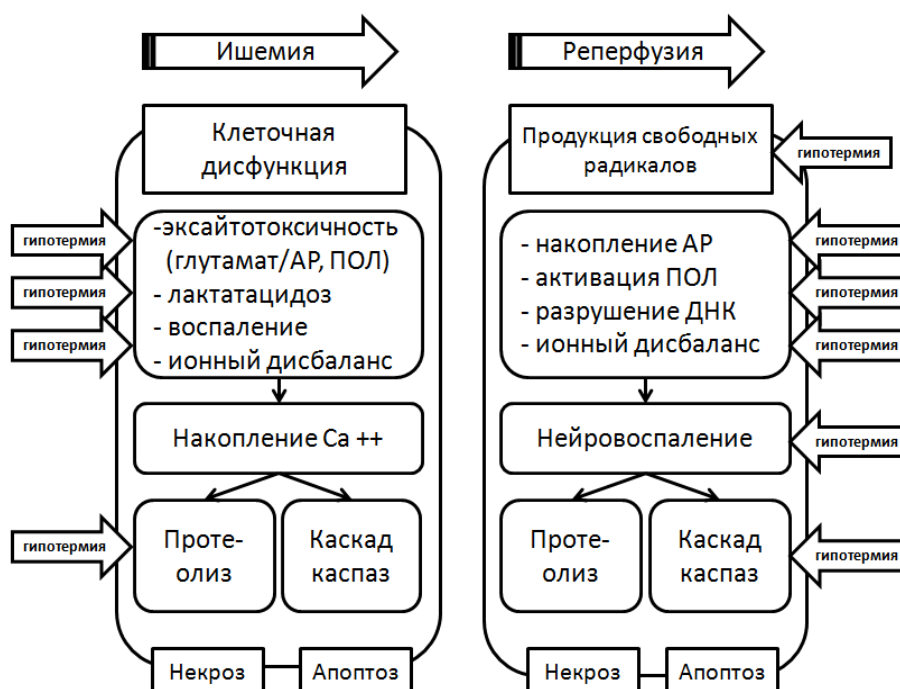


Рисунок 2. Схема механизмов терапевтического действия ТГ (по Lampe JW. и Becker LB., 2011)

Большой объём выполненных экспериментальных и клинических исследований позволяет вполне обоснованно рассматривать ТГ, как метод нейропротекции, оказывающий положительное влияние на большинство ключевых механизмов вторичных повреждений нейронов.

Так, депрессия метаболизма в клетках при понижении их температуры традиционно рассматривается как важная составляющая нейропротективного действия гипотермии<sup>25</sup>. Снижение потребности в кислороде, субстрате и АТФ способствует уменьшению реакций нейронов на ишемию, удлиняет период их жизни в условиях гипоперфузии. Уменьшается выброс ВАК, активность клеточного дыхания и продукции свободных радикалов, трансмембранная проницаемость, провоцируемые ишемическим каскадом<sup>26</sup>.

<sup>23</sup> - Гусев Е.И. Проблемы инсульта в России//Ж-л неврологии и психиатрии, 2003; 9 (Инсульт): 3-5

<sup>24</sup> - Lampe JW., Becker LB., State of the art in therapeutic hypothermia//Annu Rev Med., 2011, 11, 104-10

<sup>25</sup> - Azmoon S., Demarest C., Pucillo AL., e.a. Neurologic and cardiac benefits of therapeutic hypothermia//Cardiol Rev., 2011, 19, 108-114

<sup>26</sup> - Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest//N England J Med., 2002, 346, 549-56

Ограничение местного воспаления при ишемии и нейротравме в условиях ТГ<sup>27</sup> сопровождается снижением миграции лейкоцитов и инфильтрации ими ткани мозга<sup>28</sup>, снижается отек и уменьшается ВЧД<sup>29</sup>. В условиях гипотермии уменьшается объем повреждения нервной ткани и гибель нейронов, как по некробиотическому типу, так и путем апоптоза<sup>30</sup>. Существенно, что влияние ТГ на развитие патогенетических реакций показано как в острой фазе ишемии, так и в период реперфузии.

В большом экспериментальном исследовании эффектов ТГ при СЛР показано, что мягкая гипотермия (mild hypothermia, +32-34°C) повышает сохранность нейронов подкорковых структур и коры после 10 минутной остановки сердца у кошек, улучшает восстановление основных показателей гомеостаза (гликемия, КОС) и повышает выживаемость на 18-20% по сравнению с СЛР у животных с нормотермией<sup>31</sup>.

В тоже время в эксперименте показано, что после СЛР и реперфузии при моделировании инфаркта миокарда и воспроизведения умеренной общей гипотермии (moderate hypothermia, +29-32°C) ТГ несет высокий риск развития фибрилляции, но улучшает неврологический статус у собак<sup>32</sup>.

В экспериментальных работах, подтверждающих существенное ограничение морфологических последствий вторичных повреждений при острой ишемии мозга и общем охлаждении, подчеркивается влияние ТГ на патогенетические каскады, инициируемые реперфузией и делается вывод о возможности расширения терапевтического окна для фармакотерапии, в том числе тромболизиса, при раннем охлаждении<sup>33,34</sup>.

Европейская научная группа (Hypothermia After Cardiac Arrest – HACA) в 1993 г. опубликовала данные мультицентрового рандомизированного исследования, включившего 275 пациентов старше 18 лет, (9 центров в пяти странах) со стандартной мягкой ТГ (+32-34°C) после остановки сердца, фибрилляции и восстановления спонтанного кровообращения, но не более чем через 60 минут. ОТГ воспроизводили на протяжении 24 часов с последующим спонтанным согреванием. Позитивные неврологические исходы отмечены у 55% пациентов после ТГ и у 39% пациентов без ТГ с мета анализом спустя 6 месяцев<sup>35</sup>. Эти результаты хорошо совпадают с

---

<sup>27</sup> - Mirto N. Prandini<sup>I</sup>; Antonio Neves Filho<sup>II</sup>; Antonio J. Lapa<sup>III</sup>; João N. Stavale<sup>IV</sup> Mild hypothermia reduces polymorphonuclear leukocytes infiltration in induced brain inflammation Arq. Neuro-Psiquiatr. v.63 n.3b São Paulo sep. 2005

<sup>28</sup> - Mirto N. Prandini<sup>I</sup>; Antonio Neves Filho<sup>II</sup>; Antonio J. Lapa<sup>III</sup>; João N. Stavale<sup>IV</sup> Mild hypothermia reduces polymorphonuclear leukocytes infiltration in induced brain inflammation Arq. Neuro-Psiquiatr. v.63 n.3b São Paulo sep. 2005

<sup>29</sup> - Bernard SA., Buist M. Induced hypothermia in critical care medicine: a review//Crit Care Med., 2003, 31, 2041-51

<sup>30</sup> - Polderman KH., Mechanisms of action, physiological effects, and complications of hypothermia//Crit Care Med., 2009, 37, 186-202

<sup>31</sup> - Hossmann K.A. Resuscitation potentials after prolonged global cerebral ischemia in cats//Crit Care Med. 1988,16(10). 923-41

<sup>32</sup> - Leonov Y., Sterz F., Safar P., Radovsky A. Moderate hypothermia after cardiac arrest of 17 minutes in dogs. Effect on cerebral and cardiac outcome//Stroke, 1990, 21(11), 1600-6

<sup>33</sup> - Busto R., Dietrich W.D., Globus M.Y., Valdes I., Scheinberg P., Ginsberg M.D. Small differences in intras ischemic brain temperature critically determine the extent of ischemic neuronal injury//J. Cereb Blood Flow Metab., 1987, 7(6).729-38

<sup>34</sup> - Dietrich WD, Busto R., Alonso O., Globus MY, Ginsberg MD Intraischemic but not postischemic brain hypothermia protects chronically following global forebrain ischemia in rats// J. Cereb Blood Flow Metab, 1993, 13(4), 541-9

<sup>35</sup> - Hypothermia after cardiac arrest Study G Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest//N Engl J Med. 2002, 346(8), 549-56

данными «Nagao K. е.а.» (2002), в которых отмечен хороший неврологический статус у пациентов после СЛР и стандартной ТГ в 57% случаев<sup>36</sup>.

Австралийская группа изучения ТГ приводит данные о хорошей неврологической реабилитации у 49% больных, выживших после СЛР с применением ТГ и у 26% больных, которым ТГ не применялась<sup>37</sup>.

В условиях внегоспитальной остановки сердца риск гибели пациентов снижается на 20% при условии, что охлаждение начинают в первый час после восстановления сердечной деятельности<sup>38</sup>.

Несмотря на позитивный неврологический прогноз у пациентов после глобальной ишемии, результаты ТГ оказались существенно зависимы от типа согревания<sup>39</sup>. Так, показано, что высокий темп подъема температуры тела после мягкой ОТГ более 1°C/час (от +32 до +37°C) и особенно после умеренной ОТГ способен провоцировать грубые нарушения сердечного ритма<sup>40</sup>.

Большинство клинических результатов позитивного нейропротективного применения ТГ получено у больных после СЛР и при тяжелой нейротравме<sup>41</sup>, прежде всего потому, что методика общего охлаждения применялась в условиях медицинского сопровождения соответствующего состоянию больных и условиям применения ОТГ (атараксия, интубация, ИВЛ, миорелаксация).

Клиническая практика лишь у немногих пациентов, перенесших ишемический инсульт, требует интубации трахеи и вентиляции. Доказанные нейропротективные эффекты гипотермии предполагают наиболее успешное применение методики у больных средней тяжести и находящихся в сознании, а показаний к её применению будет существенно больше, если удастся избежать интубации и дополнительной седации пациентов<sup>42</sup>.

Данная предпосылка явилась основанием разработки методики очень мягкой гипотермии со снижением температуры теплового центра организма в пределах +35-36°C, что не требовало фармакологического подавления мышечной дрожи, применения ИВЛ и общей анестезии<sup>43</sup>. Однако, как известно, эффективность нейропротекции оказывается выше при более низких температурах.

В частности, при моделировании ишемического инсульта у крыс показано, что нейропротективные свойства ТГ начинают проявляться при температуре тела ниже +35°C,

---

<sup>36</sup> - Nagao K., Hayashi N., Kanmatsuse K., Arima K., Ohtsuki J., Kikushima K., Watanabe I. Cardiopulmonary cerebral resuscitation using emergency cardiopulmonary bypass, coronary reperfusion therapy and mild hypothermia in patients with cardiac arrest outside the hospital//J. Am Coll Cardiol, 2000. 36(3), 776-83

<sup>37</sup> - Holzer M. Bernard SA., Hachimi-Idrissi S., Roine RO., Sterz F., Mullenr M. Collaborative Group on Induced Hypothermia For Neuroprotection After Cardiac Arrest: systematic review and individual patient data meta-analysis//Crit Care Med. 2005, 33(2), 414-8

<sup>38</sup> - Holzer M. Bernard SA., Hachimi-Idrissi S., Roine RO., Sterz F., Mullenr M. Collaborative Group on Induced Hypothermia For Neuroprotection After Cardiac Arrest: systematic review and individual patient data meta-analysis//Crit Care Med. 2005, 33(2), 414-8

<sup>39</sup> - Hypothermia after cardiac arrest Study G Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest//N Engl J Med. 2002, 346(8), 549-56

<sup>40</sup> - Zeiner A., Holcer M., Sterz F., Behringer W., Schorkhuber W., Mullner M., Frass M., Siostzonek P., Ratheiser K., Kaff A., Laggner AN Mild resuscitative hypothermia to improve neurological outcome after cardiac arrest. A clinical feasibility trial. Hypothermia after cardiac arrest (HACA) Study Group//Stroke, 2000, 31(1), 86-94

<sup>41</sup> - J Neurotrauma. 2009 March ; 26(3): 387–391. doi:10.1089/neu.2008.0574. Thomas M Hemmen, MD, PhD

<sup>42</sup> - Lyden PD, Allgren RL, et al. Intravascular Cooling in the Treatment of Stroke (ICTuS): early clinical experience. J Stroke Cerebrovasc Dis 2005;14(3):107–14.

<sup>43</sup> - Kammergaard LP, Rasmussen BH, et al. Feasibility and safety of inducing modest hypothermia in awake patients with acute stroke through surface cooling: A case-control study: the Copenhagen Stroke Study. Stroke 2000;31(9):2251–6.

приводя к уменьшению объема инфаркта мозга на 44% по сравнению с животными с более высокой температурой<sup>44</sup>, причем достаточно охлаждать 3-4 часа, чтобы значительно сократить размер инфаркта мозга<sup>45</sup>.

Оценка клинических результатов применения ТГ при ишемическом инсульте часто оказывается затруднительной в связи с разнообразием применяемых методик, где существенно различались начало охлаждения, воспроизведение поверхностного или трансвенозного общего охлаждения разной глубины и длительности. Так, в объединенном исследовании проведен архивный анализ применения ОТГ у 423 пациентов, который не выявил существенных различий в контрольной и основной группах по смертности или успешности терапии через 1 и 3 месяца после инсульта<sup>46</sup>.

Тем не менее показан положительный эффект применения ТГ при ишемическом инсульте и перспективность применения методики общего охлаждения в сочетании с тромболитической терапией<sup>47</sup>. Отмечено также, что высокий нейропротективный потенциал ТГ позволяет достичь хороших клинических результатов, но в многоцентровых исследованиях оказывается статистически малозначимым в связи с неоднородностью выборки, разнообразием и высоким разбросом результатов, а перспективы развития методики связаны с сочетанием ТГ и фармакотерапии, а также с разработкой стандартных методик её применения при ишемическом инсульте<sup>48</sup>.

Значение методического исполнения ТГ при инсульте подчеркивается во многих работах. В частности в работе «Krieger» (2001)<sup>49</sup> показано, что быстрое согревание после гипотермии может привести к развитию реактивного отека мозга. В экспериментальной работе было обнаружено, что задержка в применении ТГ более 3-х часов от момента моделирования ишемии мозга существенно снижает эффективность сеанса гипотермии<sup>50</sup>, в это же время «Colbourne e.a.» (1993) в клинических исследованиях показали, что охлаждение в течение 24 часов позволяет достичь отчетливых нейропротективных эффектов, даже если лечение было отложено на 6 часов после дебюта ишемического инсульта<sup>51</sup>. Кроме того, оказывается очень важным обеспечить адекватную состоянию пациента длительность охлаждения, поскольку короткий период снижения температуры может не обеспечить достаточный уровень защиты нейронов, а развитие нежелательных сосудистых реакций при преждевременном согревании способно вызвать обратный результат. Здесь следует отметить, что ТГ снижает риск развития ФНБК после СЛР<sup>52</sup>.

Накоплены клинические данные об успешном сочетании ТГ с принятыми протоколами фармакологической терапии при ишемическом инсульте<sup>53</sup>, включая реперфузионную терапию<sup>54</sup>, препараты магния и антиоксиданты<sup>55</sup>.

---

<sup>44</sup> - van der Worp HB., Sena ES., Donnan GA. E.a. Hypothermia in animal models of acute ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis//Brain, 2007, 130, 3063-74

<sup>45</sup> - TM, Lyden PD. Induced hypothermia for acute stroke. Stroke 2007;38(2 Suppl):794-9.

<sup>46</sup> - Den Hertog HM., van der Worp HB., Tseng MC., Dippel DV. Cooling therapy for acute stroke. Cochrane Database Syst Rev. 2009, 130, 3063-74

<sup>47</sup> - Hemmen TM., Raman R., Guluma KZ. E.a. Intravenous thrombolysis plus hypothermia for acute treatment of ischemic stroke (ICTuS-L): final results//Stroke, 2010, 41, 2265-70

<sup>48</sup> - Hemmen TM., Lyden PD. Induced hypothermia for acute stroke//Stroke, 2007, 38, 794-9

<sup>49</sup> - Krieger DW, Yenari MA. Therapeutic hypothermia for acute ischemic stroke: what do laboratory studies teach us? Stroke 2004;35(6):1482-9.

<sup>50</sup> - Dietrich WD, Busto R, et al. Intracerebral but not postischemic brain hypothermia protects chronically following global forebrain ischemia in rats. J Cereb Blood Flow Metab 1993;13(4):541-9.

<sup>51</sup> - Colbourne F, Li H, et al. Indefatigable CA1 sector neuroprotection with mild hypothermia induced 6 hours after severe forebrain ischemia in rats. J Cereb Blood Flow Metab 1999;19(7):742-9.

<sup>52</sup> - Meybohm P., Gruenewald M., Albrecht M. e.a. Hypothermia and postconditioning after cardiopulmonary resuscitation reduce cardiac dysfunction by modulating inflammation, apoptosis and remodeling//PLoS One, 2009, 4, 7588

<sup>53</sup> - Tang XN., Liu L., Yenari MA. Combination therapy with hypothermia for treatment of cerebral ischemia//J Neurotrauma, 2009, 26, 325-31

Эффекты ТГ начинают себя проявлять только при достаточном уровне снижения температуры мозга и продолжаются в период эффективной гипотермии, проявляя выраженное воздействие на течение патологического процесса при условии включения охлаждения в комплексную терапию с учетом терапевтического окна, то есть желательно, в первые 24 часа от начала заболевания<sup>56</sup>.

К настоящему времени сформировались основные подходы применения ТГ при СЛР, нейротравме и ОНМК. У крайне тяжелых пациентов применяют ОТГ в соответствии с «Методическими рекомендациями Европейского Совета по реанимации» (2010). В целях осуществления температурного менеджмента и предупреждения нежелательных последствий центральной лихорадки, а также для потенцирования нейропротекторной терапии, предлагают использование очень мягкой гипотермии<sup>57</sup>. Кроме того следует учитывать позитивный опыт применения краниocereбрального охлаждения<sup>58</sup>, позволяющего индуцировать не только КЦГ, но и мягкую ОТГ.

Вне зависимости от выбора методики глубину и фокальность развития гипотермии требуется тщательно контролировать, что подразумевает применение в первую очередь аппаратной ТГ.

## **2. Современные методики аппаратной ТГ.**

Клинические результаты, полученные при использовании ТГ у больных, находящихся в неотложных состояниях, побудили развитие производства различных аппаратов для понижения общей и локальной температуры. В настоящее время выпускается более 15 типов различных аппаратов для неотложной медицины, которые можно разделить на следующие группы в соответствии с основными принципами охлаждения:

- аппараты для понижения температуры основного теплоносителя организма – крови;
- аппараты для отведения тепла от больших участков поверхности тела пациента;
- аппараты охлаждения краниальной части головы.

### **2.1. Понижение температуры крови.**

Эта группа аппаратов обеспечивает понижение температуры тела за счет охлаждения крови с помощью специальных теплообменных катетеров, по которым в замкнутом контуре циркулирует охлажденная до  $\sim +20^{\circ}\text{C}$  вода. Теплообменный катетер вводят в крупные вены, например подключичную или бедренную, где он фиксируется на срок до 72 часов (Рисунок 3). Помимо теплообменного порта, подключаемого к аппарату-гипотерму, катетер снабжен инфузионными портами, повышающими его функциональность.

---

<sup>54</sup> - Lyden, Кригер и соавт. 2006 Lyden PD, Krieger D, et al. Therapeutic hypothermia for acute stroke. International Journal of Stroke 2006;1(1):9–19

<sup>55</sup> - Zausinger S, Hungerhuber E, et al. Neurological impairment in rats after transient middle cerebral artery occlusion: a comparative study under various treatment paradigms. Brain Res 2000;863(12):94–105.

<sup>56</sup> - Jesse Dawson, Matthew Walters New and emerging treatments for stroke, Oxford Journals Medicine British Medical Bulletin, Volume 77-78, (1), P. 87-102. 2006

<sup>57</sup> - Kammergaard LP, Rasmussen BH, et al. Feasibility and safety of inducing modest hypothermia in awake patients with acute stroke through surface cooling: A case-control study: the Copenhagen Stroke Study. Stroke 2000;31(9):2251–6.

<sup>58</sup> - Дерягин М.Н. Краниocereбральная гипотермия в хирургии сонных артерий, Дисс. канд. мед. наук, Новосибирск, 2004



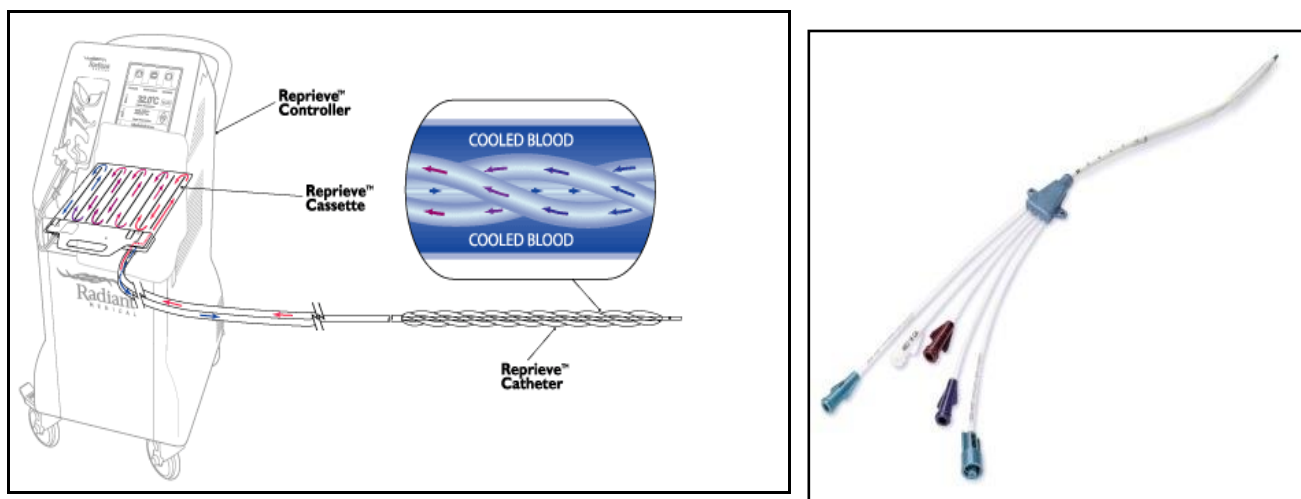


Рисунок 3. Схема аппаратов для внутреннего охлаждения крови (аппараты CoolGuard и Zol) и теплообменный внутривенный катетер.

Учитывая высокую эффективность конвекционной регуляции теплового баланса организма с помощью тока крови, данная методика позволяет обеспечить быстрое развитие ОТГ и понизить температуру тела до  $+32-35^{\circ}\text{C}$  за 45-60 минут. Наличие управляющей обратной связи по внутренней температуре теплового центра (по данным мониторинга температуры, в пищеводе, прямой кишке или мочевом пузыре) позволяет с высокой точностью поддерживать задаваемый уровень температуры тела.

На сегодняшний день это, пожалуй, самая точная методика температурного менеджмента, позволяющая не только с необходимым темпом понижать базальную температуру, с высокой точностью удерживать её на заданном уровне, но и обеспечить необходимую скорость согревания пациентов при развитии нежелательной гипотермии или выведении пациента из сеанса ОТГ.

Основными недостатками методики являются её инвазивность, опасность инфицирования и дислокации катетера, тромбоз, а также ограниченность применения, в связи с тем, что она направлена на индукцию только ОТГ, а не снижение температуры головного мозга, что принципиально важно для улучшения состояния нейронов в области «полутени».

## 2.2. Отведение тепла от больших участков поверхности тела пациента.

Эта группа методик основана на поверхностном отведении тепла с помощью матрасов, одеял, манжет, воротников, головных повязок, аппликаторов больших размеров, обеспечивающих охлаждение конечностей и проекций магистральных сосудов. Аппликаторы представляют собой замкнутые полости с трубками, по которым принудительно циркулирует вода, охлажденная до  $\sim +5^{\circ}\text{C}$  (Рисунок 4).

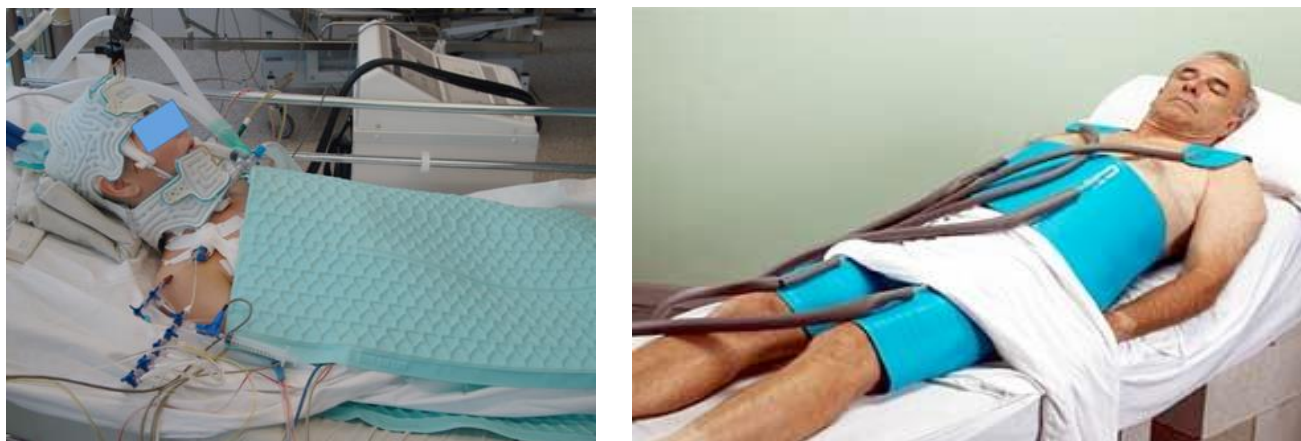


Рисунок 4. Аппараты индукции ОТГ при поверхностном отведении тепла ("Blankentrol" - слева и "ArcticSun" - справа).

Контакт аппликаторов большой площади с поверхностью кожи, в том числе в области проекции крупных сосудов, позволяет энергично отводить тепло и в течение 45-60 минут достичь

искомого уровня снижения температуры теплового центра.

Аппаратное обеспечение методики также включает управляющую обратную связь по данным мониторинга температуры теплового центра организма, что позволяет достаточно точно удерживать температуру тела в задаваемых пределах.

К числу достоинств данной группы методик следует отнести простоту их воспроизведения. В тоже время, они ориентированы только на индукцию ОТГ, хотя в некоторых устройствах присутствуют аксессуаров для охлаждения поверхности головы (аппликаторы в виде головных повязок) и шеи (аппликаторы-воротники) для охлаждения проекций сонных и вертебробазиллярных сосудов.

Группы методик ОТГ (разделы 2.1 и 2.2) требуют обязательной глубокой седации, применения ИВЛ и препаратов, блокирующих эндогенные механизмы терморегуляции и мышечную дрожь. Понижение температуры тела пациента ограничено уровнем мягкой гипотермии (в пределах +32-35°C) в целях уменьшения риска развития осложнений.

Данные качественные характеристики методик существенно ограничивают объем их применения и сужают большие потенциальные возможности нейропротекции, которые могут быть достигнуты при понижении температуры мозга. Следует привести некоторые аргументы, поясняющие это утверждение:

- 1) Инструментальное и фармакологическое сопровождение ОТГ делает её неприемлемой в случаях развития ишемического инсульта средней тяжести, когда пациент находится в сознании, а глубокая седация делает невозможным контроль неврологического статуса пациента. В тоже время - это большая группа больных, требующая проведения нейропротективной терапии, и, что особенно важно, наиболее перспективная в части позитивного неврологического прогноза течения заболевания.
- 2) Допустимый уровень понижения температуры тела ограничен диапазоном +32-35°C, что в первую очередь связано с риском развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы, тогда как допустимый уровень понижения температуры мозга существенно ниже. При +25-27°C развивается обратимая депрессия метаболизма, сопровождающаяся выраженным подавлением сигнальных взаимодействий в головном мозге, падает биоэлектрическая активность по данным ЭЭГ, которые при согревании быстро восстанавливаются как и способность к ауторегуляции мозгового кровотока<sup>59</sup>.

Кроме того, выше мы приводили данные о том, что эффекты нейропротекции прогredientно нарастают по мере снижения температуры мозга, в частности понижение температуры на 1°C обеспечивает повышение устойчивости нейронов к гипоксии и уменьшает потребление кислорода на 5-7%. При ОТГ удастся понизить температуру мозга не ниже базальной, то есть на 3-5°C, тогда как локальное понижение температуры мозга вполне допустимо на 10-12°C, что могло бы повысить эффективность ТГ.

- 3) В области «полутени» при инсульте нарушается микроциркуляция, развивается отек, приводящий к компрессии мелких, средних и магистральных сосудов, в связи с чем доставка холодной крови затруднена в первую очередь к тем областям мозга, которые более всего нуждаются в понижении температуры.
- 4) При ишемическом инсульте в области ядра инсульта и «полутени» развивается воспаление, формируются области с предельно высоким теплообразованием – локусы «пожара обмена», очаговая гипертермия, в результате чего температура отдельных участков мозга достигать критических значений – до +41°C и выше и, практически всегда превышает базальную температуру<sup>60,61</sup>. В этих условиях недостаточный локальный кровоток не может обеспечить

---

<sup>59</sup> - Литасова Е.Е., Власов Ю.А., Окунева Г.Н. с соавт. Клиническая физиология искусственной гипотермии. ред. Е.Н.Мешалкин, Новосибирск, 1997, С. 564

<sup>60</sup> - William N. Whiteley, Ralph Thomas, Gordon Lowe Do acute phase markers explain body temperature and brain temperature after ischemic stroke?// Neurology® 2012;79:152–158

эффективную конвекцию и отведение тепла от разогретых участков мозга. Понижение температуры осуществляется за счет теплопроводения, то есть энергия теплоты передается от относительно разогретых участков мозга – к более холодным. Данный тип теплопередачи значительно менее эффективен, чем конвекционный, а тепловой поток зависит от теплопроводности и теплоемкости тканей, уровня метаболической активности в очаге и  $\Delta t^{\circ}\text{C}$  теплый/холодный, которая в условиях ОТГ не велика.

### 2.3. Аппаратная КЦГ.

В большой степени недостатки описанных подходов воспроизведения ОТГ компенсирует методика индукции КЦГ, основу которой составляет поверхностное отведение тепла от краниальной части головы (волосистая часть головы, скальп – SCALP)<sup>62</sup>.

В западной медицине применение КЦГ у взрослых пациентов продолжает оставаться достаточно редким в связи с доминирующим предположением, о том, что вызвать понижение температуры мозга возможно только при условии общего охлаждения организма. В этом случае, охлажденная до  $+32-35^{\circ}\text{C}$  кровь, притекая от теплового центра организма обеспечивает конвекционное теплоотведение, понижая температуру в объеме мозга. Мнение о невозможности преодоления центральных теплопритоков крови к мозгу, используя только охлаждение поверхности скальпа, до настоящего времени сдерживало применение КЦГ.

## 3. Технология проекта.

### 3.1. Управляемая КЦГ.

Отечественный опыт, полученный в XX веке, и современные исследования особенностей вариаций температуры мозга у здоровых лиц и пациентов с ОНМК и ЧМТ<sup>63</sup> позволяют убедительно показать, что охлаждение поверхности волосистой части головы способно индуцировать гипотермию головного мозга разного уровня<sup>64</sup> в зависимости от интенсивности теплоотведения и экспозиции холодового воздействия.

В частности было показано, что при помощи КЦГ удастся обеспечить эффективную интраоперационную защиту головного мозга в период временной окклюзии внутренней сонной артерии при каротидной эндартерэктомии<sup>65</sup>.

Краниocereбральное охлаждение с достижением температуры в носоглотке  $+33-34^{\circ}\text{C}$  у больных с одно- и двусторонним атеросклеротическим поражением сонных артерий в условиях многокомпонентной общей анестезии позволило безопасно выполнять длительную (окклюзия до 60 минут) хирургическую реконструкцию внутренней сонной артерии. Существенно, что в работе Дерягина М.Н. (2004) КЦГ индуцировали при помощи матерчатой шапочки, в которую закладывали колотый лед. При этом в течение всего хода операции удавалось не только индуцировать гипотермию мозга, но и мягкую ОТГ.

При разработке современной технологии и оборудования для КЦГ предшествовали работы, позволившие детализировать особенности развития гипотермии при изолированном охлаждении области скальпа<sup>66,67,68,69,70,71</sup>.

---

<sup>61</sup> - Bartosz Karaszewski, Joanna M. Wardlaw, Ian Marshall Early brain temperature elevation and anaerobic metabolism in human acute ischaemic stroke// Brain 2009: 132; 955–964

<sup>62</sup> - от англ/лат.- *scalp* от лат. *scalpere* — резать или Skin, Connective tissue, Aponeurosis, Loose areolar connective tissue, Pericranium- periosteum, волосистая часть головы

<sup>63</sup> - Колесов С.Н. Диагностические возможности тепловидения в нейрохирургии, Автореф.дис.канд.мед.наук.- М.,1980.-28 с.

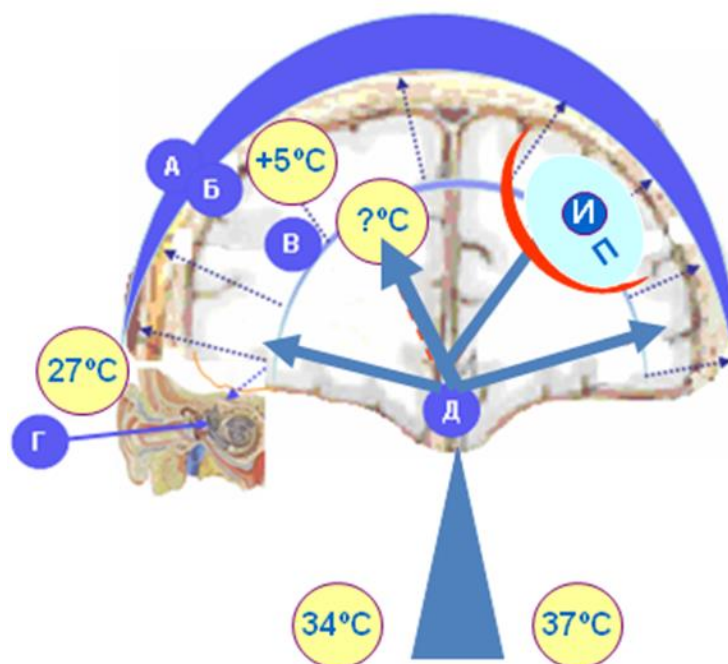
<sup>64</sup> - Obdulia Ley, Yildiz Bayazitoglu Effect of physiology on the temperature distribution of a layered head with external convection//International Journal of Heat and Mass Transfer, 46, 2003, 3233–3241

<sup>65</sup> - Дерягин М.Н. Краниocereбральная гипотермия в хирургии сонных артерий, Дисс. канд. мед. наук, Новосибирск, 2004

<sup>66</sup> - Шевелев О.А., Бутров А.В., Евдокимов Е.А. и др. Краниocereбральная гипотермия – методика защиты мозга в неотложных состояниях// Новости анестезиологии и реаниматологии, №1, Москва, 2009, С.15-19

При КЦГ (Рисунок 5) охлаждение кожи головы с помощью шлема (А) позволяет сформировать гипотермию кожи и подкожных тканей, костей черепа (Б).

Температурный мониторинг демонстрирует понижение температуры на 3-4°C в слуховом проходе (Г). Анатомически эта область близка коре височной доли.



**Р и с у н о к 5. КЦГ.**

Центральные теплопритоки (Д) затрудняют формирование гипотермии в объеме мозга.

Очень важно, что при формировании очага повреждения, при отеке мозга (И), кровотоков в пораженном полушарии резко затруднен. Холодная кровь при общей гипотермии (В) не может охладить область повреждения.

Также важно отметить, что при развитии общей гипотермии (ОТГ) условия для равномерного охлаждения мозга улучшаются.

В области плотного контакта шлема с поверхностью головы обеспечивается энергичное теплоотведение, позволяющее уже через 1 час добиться понижения температуры больших областей головного мозга на 2-4°C.

При  $\Delta t = 30^\circ\text{C}$  между поверхностью мозга и кожей скальпа ( $5^\circ\text{C}$  – температура шлема и кожи скальпа,  $36^\circ\text{C}$  – температура коры головного мозга) КЦГ за счет поверхностного отведения тепла (теплопроводение) способна обеспечить интенсивность теплоотведения до 60 Вт (общая теплопродуктивность организма в покое - около 100 Вт), понизить температуру поверхности мозга и индуцировать условия развития общей мягкой гипотермии.

<sup>67</sup> - Шевелев О.А. Криотерапия в России В сб. Национальные приоритеты развития России: образование, наука, инновации, М., Инноватика, 2009, С.337-340

<sup>68</sup> - Шевелев О.А., Бутров А.В. Технологии лечебной гипотермии в интенсивной терапии и реаниматологии// Неотложная медицина. №3, 2010, С.45-49

<sup>69</sup> - Шевелев О.А., Бутров А.В. Технологии лечебной гипотермии в интенсивной терапии и реаниматологии// Неотложная медицина. №3, 2010. С.45-49

<sup>70</sup> - Шевелев О.А., Бутров А.В., Каленова И.Е., Шаримова И.А. Краниocereбральная гипотермия в терапии ишемического инсульта//Укр. ж-л Боль, обезболивание и интенсивная терапия, №1, 2012, С.605-608

<sup>71</sup> - Шевелев О.А., Бутров А.В., Каленова И.Е., Шарина И.А. Коррекция неврологического статуса у больных в острейшем периоде ишемического инсульта методом терапевтической гипотермии// Российский нейрохирургический журнал, Том IV, Балтийский форум, 2012, С. 69-70

Увеличение длительности экспозиции до 4-х часов приводит к значительному снижению температуры мозга без изменений базальной температуры.

Проведение процедур КЦГ длительностью более 8 часов у пациентов в сознании обеспечивает развитие очень мягкой ОТГ ( $+35-36^{\circ}\text{C}$ ) без мышечной дрожи и не требует дополнительной седации.

У больных, находящихся в коме, лечебном наркозе, в условиях интубации и ИВЛ, то есть в условиях подавления реакций терморегуляции и термогенеза, КЦГ приводит к развитию мягкой гипотермии ( $+32-33^{\circ}\text{C}$ ) в течение 4-8 часов охлаждения скальпа. При этом тимпаническая температура оказывается всегда ниже базальной на  $2-4^{\circ}\text{C}$  (Рисунок 6). По этим параметрам индуцируемая ТГ в полной мере соответствует «Рекомендациям Европейского Совета по Реанимации-2010».

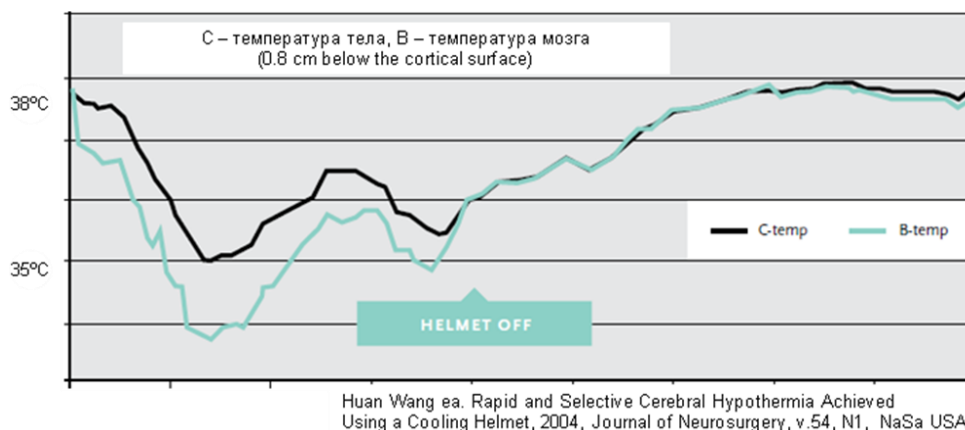


Рисунок 6. Графики температуры тела и мозга при КЦГ.

КЦГ в сравнении с ОТГ имеет ряд существенных преимуществ:

- КЦГ применима всегда.
- ОТГ не применима у больных в сознании, т.к. требует инструментального и фармакологического сопровождения (седация, миорелаксация, ИВЛ).
- Допустимый уровень понижения температуры тела при гипотермии до  $32^{\circ}\text{C}$ , что не позволяет достичь требуемого охлаждения мозга ( $25-27^{\circ}\text{C}$ ) при применении ОТГ в отличие от КЦГ.
- При КЦГ нейропротекция более эффективна, т.к. эффекты нейропротекции проградентно нарастают по мере снижения температуры тканей.
- При применении ОТГ отек мозга при церебральных катастрофах затрудняет доставку охлажденной крови к очагам повреждения.
- Имеются осложнения при ОТГ, которые обусловили отказ от методики в 70-х – 80-х годах XX века:
  - Депрессия кардиоваскулярной системы (снижение АД, сердечного выброса, торможение предсердно-желудочкового проведения, фибрилляция, асистолия).
  - Повышение кровоточивости.
  - Угнетение функции и метаболизма внутренних органов.
  - Увеличение гнойно-септических осложнений.
- У пациентов, находящихся в медикаментозном наркозе и коме, КЦГ позволяет достичь мягкой ОТГ (не ниже  $32^{\circ}\text{C}$ ).
- КЦГ вызывает быстрый регресс неврологического дефицита у больных ишемическим инсультом в первые-вторые сутки дебюта патологии.
- КЦГ эффективно купирует нейрогенную лихорадку и нормализует температуру в очагах



гипертермии коры мозга.

На основании результатов выполненных исследований был создан аппарат терапевтической гипотермии «АТГ-01», обеспечивающий управляемую КЦГ - поверхностное отведение тепла от волосистой части головы с помощью шлемов, содержащих каналы, по которым принудительно циркулирует хладоноситель с регулируемой температурой. В аппарате реализованы технические решения, защищенные Патентами РФ<sup>72,73,74,75,76</sup>.

Аппаратное обеспечение методики включает управляющую обратную связь по данным мониторинга температуры кожи под шлемом и тимпанической температуры, что позволяет достаточно точно удерживать уровень отведения тепла в задаваемых пределах.

К числу достоинств данной методики следует отнести простоту воспроизведения, возможность индукции гипотермии головного мозга у бодрствующих пациентов, а также уменьшение холодовой нагрузки на организм, что предупреждает развитие осложнений ОТГ.

### **3.2. Особенности индукции ТГ при КЦГ у здоровых лиц.**

Одной из важных проблем клинического применения КЦГ в остром периоде ишемического инсульта является мониторинг температуры головного мозга в процессе индукции гипотермии. Это необходимо в связи с определением допустимого и безопасного уровня понижения температуры мозга, а также для оценки эффективности индукции гипотермии в остром периоде ишемии, сопровождающемся значительными сосудистыми и метаболическими расстройствами.

Известно, что в условиях нормы общий МК у человека в покое колеблется около 55 мл/100 г/мин, что составляет 15-20% сердечного выброса. Динамические вариации МК связаны с удовлетворением общих и локальных метаболических потребностей и определяются уровнем системного артериального давления, что в совокупности отражает основные тенденции в ауторегуляции МК.

Метаболизм головного мозга чрезвычайно высок и сопровождается высвобождением теплоты в объеме не менее 20% общей теплопродукции организма в покое, при массе мозга всего около 1,5% от общей массы тела<sup>77</sup>. Избыток образующейся теплоты удаляется конвекционно, причем  $\Delta t$  притекающей артериальной и оттекающей венозной крови в норме очень невелика и составляет около 0,2 – 0,27°C, обеспечивая теплоотведение на уровне 12-13 ккал/час. Не следует уменьшать и роль теплопроводности в процессах терморегуляции мозга. Показано, что при  $\Delta t$  между поверхностью мозга (+37°C) и кожей скальпа (+32°C) в 4,7-5°C тепловой поток наружу также составит около 12,4 ккал/час или 14,4 Вт<sup>78</sup>. Учитывая, что теплопродуктивность мозга составляет в норме около 20 Вт, конвекция и теплопроводность в полной мере способны обеспечить термогомеостаз мозга, предупреждая его перегрев, а центральные конвекционные притоки тепла - переохлаждение.

Таким образом, краниocereбральное теплоотведение должно быть направлено как на преодоление собственной высокой теплопродукции мозга, так и центральных теплопритоков. Очевидно, у лихорадящих пациентов эта задача становится более сложной.

---

<sup>72</sup> - Усышкин И.М., Шевелев О.А. Аппликатор для гипотермии, Патент РФ № 74563 от 15.02.2008

<sup>73</sup> - Усышкин И.М., Шевелев О.А. Устройство для локального охлаждения и/или согревания тела человека, Патент РФ №94149 от 20.03.2010

<sup>74</sup> - Усышкин И.М., Шевелев О.А. Устройство для охлаждения наружных покровов головы и головного мозга человека, Патент РФ №96762 от 20.08.2010

<sup>75</sup> - Галкин И.И., Агишев С.А., Костенко А.Ю. и др. Теплообменник для систем локального охлаждения тела человека, Патент РФ №97504 от 10.09.2010

<sup>76</sup> - Усышкин И.М., Шевелев О.А. Устройство для локального охлаждения тела человека Патент РФ (пром. образец) №83369 от 16.10.2012

<sup>77</sup> - Физиология терморегуляции. Л., Наука, 1984, С.470.

<sup>78</sup> - Гомеостаз на разных уровнях организации биосистем. Наука, Сибирское отделение, 1991, С. 233.

Энергичное поверхностное отведение тепла за счет теплопроводности при высоких значениях  $\Delta t$  будет способствовать формированию температурных градиентов на разных уровнях: кожа скальпа/поверхность коры мозга/подкорковые структуры/основание мозга в области центральных притоков тепла. В таких условиях не следует рассчитывать на успешность быстрого и равномерного понижения температуры в объеме мозга.

Тем не менее, при прямом измерении температуры мозга в условиях КЦГ были получены доказательства развития локальной гипотермии. Так, в работе William Olivero<sup>79</sup> было показано, что у нейрохирургических больных через 3-4 часа КЦГ и в условиях очень мягкой гипотермии, достигаемой в том числе за счет охлаждения каротидных областей, температура мозга, измеряемая датчиком, имплантированным на глубину 0,8 см в паренхиму мозга, была ниже базальной на 2,4°C. В этой методике кожу скальпа и каротидные области охлаждали с помощью трубчатого шлема и воротника-криоаппликатора, в которых циркулировала холодная вода (около +5°C).

Инвазивное измерение температуры мозга у больных с инсультом невозможно. Однако известны методики радиотермометрии, позволяющие оценить уровень температуры на глубине около 5 см от поверхности скальпа, что соответствует уровню поверхностных слоев коры головного мозга<sup>80</sup>. Мощность электромагнитного излучения в дециметровом диапазоне оказывается пропорциональной уровню метаболической активности глубоких тканей и, соответственно, уровню их температуры<sup>81</sup>.

Применение РТМ позволило выявить явление термогетерогенности коры больших полушарий в покое и при функциональных нагрузках, которая сопровождалась появлением областей с градиентом температуры 1-1,5°C<sup>82</sup>. Методику РТМ применяют при функциональных исследованиях мозга<sup>83</sup> и для диагностики сосудистых расстройств<sup>84</sup>.

В целях исследования особенностей индукции гипотермии при краниocereбральном охлаждении нами было проведено термокартирование мозга методом РТМ при помощи аппарата «РТМ-01»<sup>85</sup>. У 20 здоровых индивидуумов после предварительного термокартирования проводили КЦГ с помощью аппарата «АТГ-01» длительностью 4 часа, стабилизируя температуру кожи всей поверхности скальпа на уровне +3-5°C. При термокартировании поверхности мозга до КЦГ максимальный градиент температуры различных областей коры головного мозга составил 1,9°C, а картина распределения температурных полей левого (А) и правого (Б) полушарий была практически симметрична (Рисунок 7). Измерения проводили по 9 точкам для правого и левого полушария в проекциях, как это показано на Рисунок 8.

Усредненные температуры левого и правого полушария практически не отличались (А -36,74 ± 0,37, Б - 36,64 ± 0,32°C). Через 4 часа индукции КЦГ картина распределения температуры коры

---

<sup>79</sup> - William Olivero Patients were randomly assigned to groups receiving either the cooling helmet or no cooling, and brain temperatures// J of Neurosurgery, 4(4), 2004, 232-39

<sup>80</sup> - Будякин Г.И., Кривонос М.А, Вологодин М.У. Первый опыт тепловизионного исследования в динамике острых травматических внутричерепных гематом и очагов ушиба. // Черепномозговая травма и ее осложнения.-Л.,1981.-с. 33-25.

<sup>81</sup> - Густов А. В., Цейтлина В.Н. Дециметровая радиотермометрия в дифференциальной диагностике опухолей и сосудистых заболеваний головного мозга // Тепловидение в медицине.-Киев,1984.-С.19.

<sup>82</sup> - Густов А.В., Троицкий В.С., Горбачев В.П. Исследование кранио-церебральной температуры методом дециметровой радиотермометрии // Физиология человека,1985.-Т.11,№1.-С.151-154.

<sup>83</sup> - В.Л. Анзимилов, Н.А.Архипова и др. Динамическое терморadiокартирование коры головного мозга при функциональных нагрузках.- Радиотехника, 1991, 8, с.74.

<sup>84</sup> - Е.В. Петрова, Н.Б. Холодова, А.Г. Сельский, В.И. Пасечник, А.В. Янович. Динамическое исследование температурных полей головного мозга человека.- Физиология человека, 2001, т.27, №1, с.23 - 30.

<sup>85</sup> - Шевелев О.А., Бутров А.В., Чебоксаров Д.В., Ходорович Н.А. Неинвазивное суточное термокартирование головного мозга в динамике ишемического инсульта при краниocereбральной гипотермии//Вестник РУДН, серия Медицина, 2012, №7, С. 62-64

больших полушарий существенно менялась (рис. 11). Максимальный градиент температуры в различных отделах коры достигал  $9,4^{\circ}\text{C}$ , но в целом усредненная температура левого (А) и правого (Б) полушарий не отличались ( $A - 32,4 \pm 0,83$ ,  $B - 32,6 \pm 0,91$ ), демонстрируя эффект снижения температуры поверхности мозга в обоих полушариях после КЦГ более чем на  $4^{\circ}\text{C}$ . В отдельных участках коры температура понизилась до  $+27,4^{\circ}\text{C}$ . Такое глубокое локальное охлаждение не вызывало каких-либо неприятных ощущений и здоровых лиц, хорошо переносилось. После процедуры у 3-х испытуемых была отмечена сонливость. Изменений со стороны сердечно-сосудистой системы и системы дыхания не было.

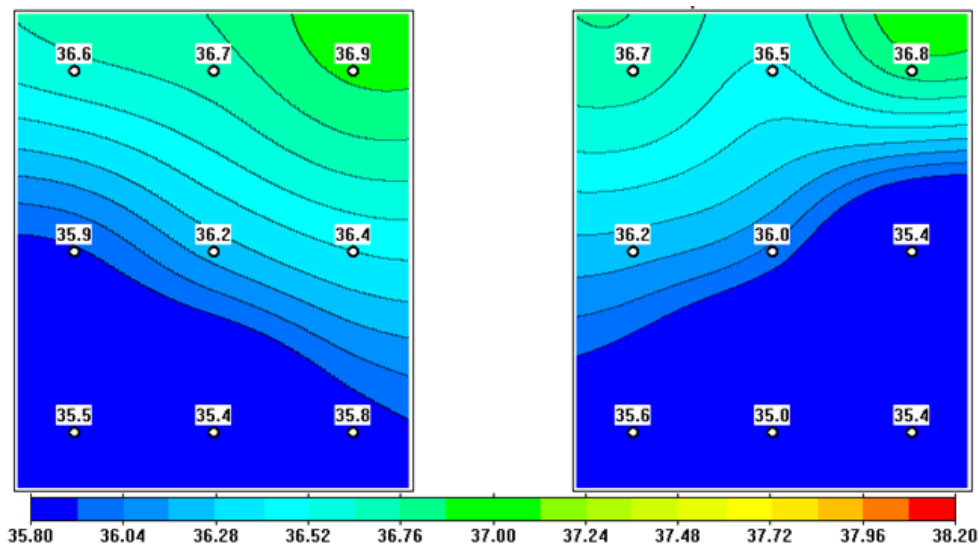


Рисунок 7. Термографическая карта мозга здорового индивидуума.



Рисунок 8. Области измерения для построения термограммы коры мозга.

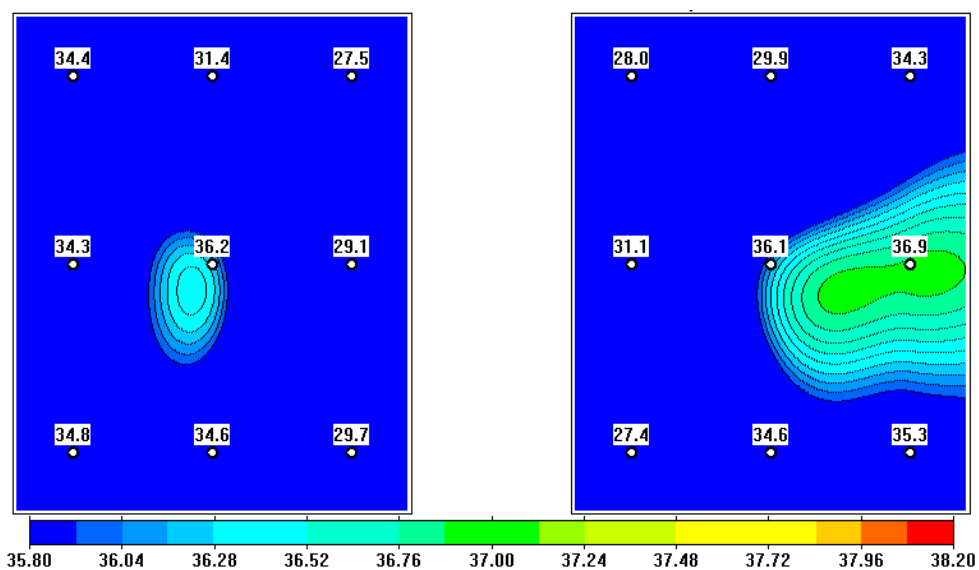


Рисунок 9. Термографическая карта мозга здорового индивидуума после 4 часов индукции КЦГ (А - левое полушарие, Б - правое полушарие).



В данном исследовании важно было не только показать возможности индукции КЦГ с помощью применяемой методики, но и подтвердить правомочность использования тимпанической температуры для контроля индукции гипотермии мозга. Так, усредненная тимпаническая температура (левый и правый слуховой проход) до КЦГ составила  $+36,5 \pm 0,79^{\circ}\text{C}$ , а после 4-х часового сеанса КЦГ –  $+32,2 \pm 0,67^{\circ}\text{C}$ , также демонстрируя понижение температуры на  $4,3^{\circ}\text{C}$ . При этом усредненная температура в точках (Рисунок 9), находящихся в проекции височных долей коры и наиболее близких к области измерения тимпанической температуры, до КЦГ составила  $+36,6 \pm 0,47^{\circ}\text{C}$ , а после КЦГ –  $+32,9 \pm 0,76^{\circ}\text{C}$  и не выявила достоверных отличий от значений температур, зарегистрированных во внутренней части слухового прохода.

Приведенные результаты демонстрируют информативность РТМ-диагностики и, что весьма важно, подтверждают правомочности использования тимпанической температуры в целях интегральной оценки динамики развития гипотермии при КЦГ. Регистрация тимпанической температуры позволяет не только упростить методику оценки динамики развития локальной гипотермии, но и использовать этот параметр в качестве управляющего сигнала обратной связи при аппаратной КЦГ.

В работах по тепло-массо-обмену на основании тепловых моделей головного мозга показано, что увеличение теплового потока за счет увеличения  $\Delta t^{\circ}\text{C}$  скальп/поверхность мозга и длительности экспозиции холодового воздействия позволит только путем теплопроводности обеспечить снижение температуры глубоких структур головного мозга. В частности, к 4-му часу процедуры КЦГ температура коры мозга по нашим данным понижается более чем на  $4^{\circ}\text{C}$ , что формирует тепловой поток к наружи, понижая температуру подкорковых структур в связи с формированием нового градиента температур - охлажденная кора/подкорковые структуры. Таким образом происходит смещение теплового центра мозга к его основанию, то есть областям центральных теплопритоков. При этом глубина проникновения гипотермии или смещение теплового центра может происходить со скоростью  $0,9 \text{ см/час}^{86}$ . При соответствующей мощности и длительности теплоотведения формируется локальная церебральная гипотермия. Оттекающая от головного мозга охлажденная кровь в условиях достаточно большой экспозиции гипотермического воздействия, что еще более выражено в условиях подавлении реакций термогенеза, способна индуцировать мягкую общую гипотермию.

### **3.3. Особенности индукции ТГ при КЦГ у больных инсультом.**

Известно, что нейротравма и сосудистые церебральные катастрофы практически всегда приводят к значительному подъему локальной температуры мозга и ликвора<sup>87,88,89,90</sup>. При этом температура мозга оказывается выше температуры тела как у лихорадящих больных, так и при нормотермии<sup>91</sup>.

---

<sup>86</sup> - Obdulia Ley, Yildiz Bayazitoglu Effect of physiology on the temperature distribution of a layered head with external convection//International Journal of Heat and Mass Transfer, 46, 2003, 3233–3241

<sup>87</sup> - Арутюнов А.И., Семенов Н.В. О температуре мозга и ликвора его полостей в клинике и эксперименте. // Труды Киевского НИИ психоневрологии. -Киев,1949.-Т. 12, с. 150-157.

<sup>88</sup> - Густов А.В., Троицкий В.С., Горбачев В.П. Исследование кранио-церебральной температуры методом дециметровой радиотермометрии // Физиология человека,1985.-Т.11,N.1.-С.151-154

<sup>89</sup> - Ковальзон А.И. Температура мозга // Журн. высшей нервной деятельности. -1969.-Т.19, N 3.-С. 516-524

<sup>90</sup> - Колесов С.Н., Орлов И.Я., Лебедев В.С. Перспективы развития теплорадиотермометрии в нейрохирургии// Травматическое сдавление головного мозга: Тр.Горьковского НИИТО под ред. проф. А.П.Фраермана.- Горький,1990.-с.123-129.

<sup>91</sup> - Busto (Busto R., Deitrich W.D., Globus M.Y., Valdes I., Scheinberg P., Ginsberg M.D. Small differences in intraschemic brain temperature critically determine the extent of ischemic neuronal injury//J. Cereb Blood Flow Metab., 1987, 7(6).729-38

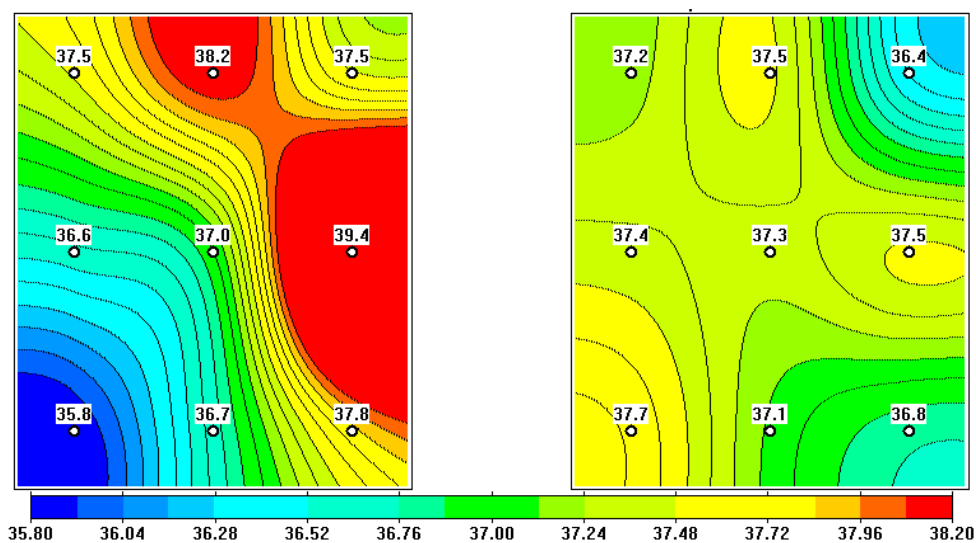
Локальная гипертермия мозга обусловлена развитием воспаления и активацией ПОЛ<sup>92</sup>, существенным увеличением выделения тепла при повышении нейрональной активности в условиях глутаматной активации, ишемии и энергетического дефицита<sup>93</sup>. Воспаление сопровождается инфильтрацией ткани мозга лейкоцитами, выделением БАВ и провоспалительных цитокинов, высвобождающихся не только из лейкоцитов, но и из разрушающихся аксонов<sup>94</sup>. «Пожар обмена» охватывает области первичных и вторичных повреждений, способствуя расширению объёма повреждений<sup>95</sup>. Локальная гипертермия грубо нарушает центральную терморегуляцию и приводит к развитию нейрогенной лихорадки<sup>96</sup>.

В условиях локальной церебральной и общей гипертермии процессы индукции КЦГ имеют свои особенности.

У 20 пациентов с левосторонним ишемическим инсультом давностью не более 24 часов проводили термокартирование коры головного мозга с использованием аппарата «РТМ-01» также как и при исследовании у здоровых лиц, после чего индуцировали 4-х часовую КЦГ, стабилизируя температуру поверхности скальпа на уровне +3-5°C при помощи гипотермических шлемов аппарата «АТГ-01». Все пациенты были с инсультом средней тяжести (NIHSS<sup>97</sup> – в пределах 8-15 баллов), в различной степени сохраненного сознания, без ИВЛ и дополнительной седации.

Типичная картина распределения температурных полей у больных ишемическим инсультом приведена на Рисунок 10.

В первую очередь обращает внимание выраженная температурная гетерогенность коры мозга, проявляющаяся в появлении «разогретых» и относительно «холодных» участков коры больших полушарий.



**Рисунок 10.** Картина распределения температурных полей у больной ишемическим инсультом (первые сутки, 2 очага в левом полушарии - Ф, подтверждены КТ, Б - правое полушарие).

<sup>92</sup> - Wong CH., Crack PG Modulation of neuroinflammation and vascular response by oxidative stress following cerebral ischemia-reperfusion injury//Curr Med Chem, 2008, 15, 1-14

<sup>93</sup> - Halliwell B., Free radicals, antioxidants, and human disease: curiosity, cause, or consequence?//Lancet, 1994, 344, 721-4

<sup>94</sup> - Sugawara T., Chan PH., Reactive oxygen radicals and pathogenesis of neuronal death after cerebral ischemia//Antioxid Redox Signal, 2003, 5, 597-607

<sup>95</sup> - Wong CH., Crack PJ. Modulation of neuroinflammation and vascular response by oxidative stress following cerebral ischemia-reperfusion injury//Curr Med Chem., 2008, 15, 1-14

<sup>96</sup> - Hypothermia after Cardiac Arrest Study G. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest//N England J Med., 2002, 346(8), 557-63

<sup>97</sup> - Шкала инсульта Национального института здоровья, National Institutes of Health Stroke Scale, Brott T., Adams H.P., 1989

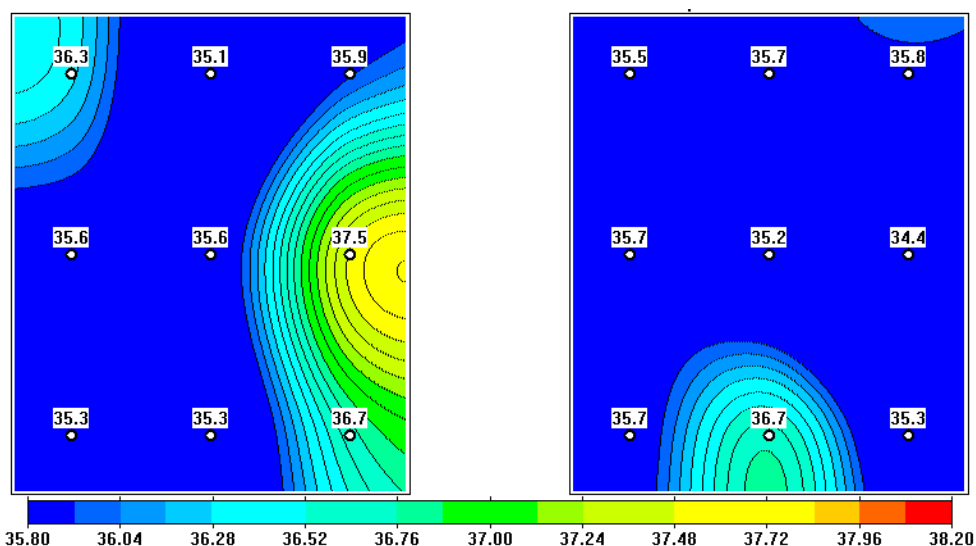
В пораженном полушарии максимальный температурный градиент достигал 3,5-4°C (у здоровых лиц – не более 1,9°C). В противоположном полушарии этот градиент был существенно ниже – около 1,5-2°C. Усредненные температуры левого пораженного и правого полушария практически не отличались (А -  $+38,0 \pm 0,45$ ; Б -  $+37,94 \pm 0,28^\circ\text{C}$ ), а усредненный подъем температуры по обоим полушариям по сравнению со здоровыми составил 1,3°C. В области очага ишемического повреждения и полутени подъем температуры был особенно выражен и достигал  $+38,7 \pm 0,54^\circ\text{C}$ . В одном случае температура в очаге составила  $+42^\circ\text{C}$ .

Эти данные хорошо совпадают с экспериментальными и клиническими результатами, полученными при прямом измерении температуры мозга в условиях фокальной ишемии мозга<sup>98,99</sup>.

Через 4 часа индукции КЦГ термокартограмма коры больших полушарий существенно изменилась (Рисунок 11).

Температура понизилась в очаге ишемии, вне очага в пораженном и интактном полушариях. Усредненная температура в левом полушарии достигла  $+36,2 \pm 0,27^\circ\text{C}$ , в правом –  $+36,8 \pm 0,18^\circ\text{C}$ . Динамика изменений тимпанической температуры имела такую же тенденцию: до КЦГ –  $+37,8 \pm 0,59^\circ\text{C}$ , после КЦГ –  $+36,2 \pm 0,68^\circ\text{C}$ .

Видно, что 4-х часовой сеанс КЦГ у больных ишемическим инсультом не так значительно понижал температуру коры мозга как у здоровых лиц, но важно отметить, что в «горячих» областях температура понизилась на 2-3°C, достигая практически нормальных значений. Термогетерогенность поверхности мозга заметно сглаживалась.



**Рисунок 11. Картина распределения температурных полей у больной ишемическим инсультом после 4-х часового сеанса КЦГ (первые сутки, 2 очага в левом полушарии - А, Б - правое полушарие).**

Следует подчеркнуть, что у больных ишемическим инсультом существенно повышена теплопродуктивность мозга, что, обуславливает большую сопротивляемость холодным нагрузкам и сопровождается снижением темпа падения температуры. Кроме того индукцию гипотермии сдерживает лихорадка, что было особенно заметно при подъеме базальной температуры выше  $38^\circ\text{C}$ . В этих случаях развитие локальной гипотермии замедляется не только в связи с локальной гипертермией, но и повышенными центральными теплопритоками к мозгу. Тем не менее у лихорадящих больных удастся нормализовать базальную температуру с помощью КЦГ.

Глубокое понижения температуры поверхности скальпа и стабилизация её на уровне  $+3-5^\circ\text{C}$  обеспечивает достаточно высокую  $\Delta t^\circ\text{C}$  кожа/поверхность головного мозга, что позволяет

<sup>98</sup> - Bartosz Karaszewski, Joanna M. Wardlaw, Ian Marshall Early brain temperature elevation and anaerobic metabolism in human acute ischaemic stroke// Brain 2009; 132; 955–964

<sup>99</sup> - William N. Whiteley, Ralph Thomas, Gordon Lowe Do acute phase markers explain body temperature and brain temperature after ischemic stroke?// Neurology® 2012;79:152–158

сформировать высокий уровень отведения тепла и преодолеть собственную теплопродуктивность организма, на что требуется больший промежуток времени.

Важно подчеркнуть, что индуцируемое глубокое местное охлаждение кожи оказывается безопасно, не вызывает холодового повреждения тканей, развития каких либо воспалительных процессов. Применение КЦГ допустимо у бодрствующих здоровых лиц и больных с ишемическим инсультом без применения седативных средств, при этом была продемонстрирована хорошая индивидуальную переносимость длительных процедур.

#### **3.4. Принцип работы аппарата терапевтической гипотермии «АТГ-01».**

Принцип действия аппарата основан на технологии управляемой КЦГ - управляемом охлаждении шлемов-криоаппликаторов, обеспечивающих контактное отведение тепла от волосистой части кожи головы.

Управление уровнем теплоотведения осуществляется на основании обратной связи по заданной и реальной температуре хладоносителя в баке, температуре криоаппликатора, кожи головы в области охлаждения и во внутренней части наружного слухового прохода (тимпаническая температура).

Охлаждение хладоносителя в баке производится компрессионным хладоагрегатом с производительностью по холоду 350...450 Вт. Подача хладоносителя в шлемы-криоаппликаторы регулируется автоматически за счет срабатывания клапанов с электромагнитным приводом. Подача хладоносителя и прекращение циркуляции (срабатывание клапанов) осуществляется при достижении заданных значений контролируемых температур.

Аппарат выполнен в виде малогабаритного передвижного напольного устройства. На передней панели находятся шесть быстроразъёмных соединений для подключения аппликаторов и термодатчиков (2 электрических и 4 гидравлических).

Значения текущих температур отражаются на дисплеях, расположенных на верхней панели аппарата.

#### **3.5. Технология проведения процедуры управляемой КЦГ.**

Технология проведения процедуры управляемой КЦГ показана на примере Протокола проведения процедуры ТГ в варианте КЦГ для терапии пациентов в острую фазу ишемического инсульта. Данный Протокол разработан на основании опыта применения КЦГ у больных ишемическим инсультом в отделении ОНМК Больницы №1 УДП и на клинической базе кафедры анестезиологии и реаниматологии Российского университета дружбы народов с учетом международных рекомендаций и известных протоколов ОТГ Американской Ассоциации Гипотермической медицины («American Society of Hypothermic Medicine», «Intensive Cold Emergency Care», <http://www.med.upenn.edu/resuscitation/hypothermia/protocols.shtml>). В работу было включено 80 пациентов с ишемическим инсультом.

### **ПРОТОКОЛ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ КРАНИОЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ГИПОТЕРМИИ**

☐ **Оценка соответствия состояния пациента и диагноза заболевания показаниям и противопоказаниям к применению методики, то есть критериям включения и исключения.**

*Критерии включения «Inclusion Criteria»:*

- Пациенты в первые 24 часа дебюта ишемического инсульта после нейровизуализации.
- Предпочтительно с подъемом температуры тела или тимпанической температуры выше 38°C.
- В условиях сохраненного сознания без седации или с нарушением сознания разной степени тяжести в условиях эндотрахеальной интубации и вентиляции легких, включая коматозных больных.

- Протокол может быть выполнен при систолическом давлении не ниже 90 мм рт. ст., ЧСС не ниже 60/мин

*Критерии исключения «Exclusion Criteria»:*

- жизнеопасные аритмии,
- сепсис,
- терминальные заболевания,
- наружные и внутренние кровотечения,
- исходная температура тела  $<34^{\circ}\text{C}$ .
- отек легких,
- ЧСС ниже 60/мин,
- АД-систолическое ниже 90 мм рт. ст.

*Диагностика:*

- Основной диагноз:
- Сопутствующий диагноз:
- Конкурирующий диагноз:
- Возраст:
- Рост:
- Вес:
- Аллергии:
- Время с момента начала заболевания:
- АД:
- ЧСС:
- Уровень сознания по шкале комы Глазго:
- Оценка неврологического дефицита по шкале NIHSS:
- Характеристика дыхания (наличие спонтанных дыхательных движений, отсутствие дыхания, нерегулярное или агональное дыхание):
- Показания к интубации / ИВЛ:
- Седация:
- Базовая терапия на начало КЦГ (препарат/дозы):
- Данные КТ / МРТ:
- Данные УЗИ сосудов головного мозга:
- Проверить наличие беременности у женщин  $<50$  лет (проконсультироваться):
- Коагулопатия или неконтролируемое кровотечение:
- Антикоагулянтная/тромболитическая терапия:
- Температура тела (область измерения):
- Тимпаническая температура:
- Лабораторные исследования:
  - Общий анализ крови + тромбоциты:
  - Глюкоза:

- SpO<sub>2</sub>, индекс оксигенации:
- Оценка кислотно-основного состояния и газов крови (pCO<sub>2</sub>, pO<sub>2</sub>, pH, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>, BE):
- ПТ, МНО, АЧТВ (рекомендовано):
- Оценка основных микроэлементов (Ca<sup>2+</sup>, Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Cl<sup>-</sup>, Mg<sup>2+</sup>, фосфор) (рекомендовано):
- Функция почек (мочевина, креатинин, СКФ) (рекомендовано):
- КФК, Миоглобин, Тропонин, D-димер (рекомендовано):
- Мозговой натрийуретический пептид (рекомендовано):

☐ **Принятие решения о допустимости проведения процедуры.**

*ПРОЦЕДУРА КЦГ (время проведения процедуры):*

☐ **Индукция гипотермии.**

▪ *Подготовка к процедуре:*

- подготовить «АТГ-01» к работе,
- одеть шлем пациенту,
- зафиксировать шлем с помощью наружного теплоизолирующего шлема,
- разместить температурные датчики на шлеме, в слуховом проходе,
- регистрировать температуру тела,

▪ *Процедура:*

- **Цель:** Добиться снижения тимпанической температуры ниже +34, но не ниже 27°C, поддерживать в течение всей процедуры базальную температуру не ниже +32°C.
- **ВНИМАНИЕ!** При отклонении температуры ниже рекомендуемых, процедуру прекратить, согреть пациента (накрыть одеялом, грелки к ногам).
- Контроль дыхательной системы (SpO<sub>2</sub>, ЧДД), следить, чтобы сатурация не была < 90%, 10 ≤ ЧДД ≤ 30.
- Постоянный контроль гемодинамических параметров (АД, ЧСС). Следите за тем, чтобы АД было ≥ 90/40; 250/120 ≤, ЧСС ≥ 50; 140 ≤. При отклонениях показателей гемодинамики и дыхательной системы прекратите охлаждение.
- Если температура тела пациента ≥ 38°C в течение 12 часов после завершения процедуры, используйте антипиретики, повторите КЦГ.
- Если у пациента возникают нарушения спонтанного кровообращения прекратите охлаждение.
- Старайтесь начать гипотермию как можно раньше.
- Журнал процедуры КЦГ:

| Время процедуры | Параметр        | Значение параметра |
|-----------------|-----------------|--------------------|
| 0,5 часа        | Т тела          |                    |
|                 | Т тимпаническая |                    |
|                 | АД              |                    |
|                 | ЧСС             |                    |
| 1 час           | Т тела          |                    |
|                 | Т тимпаническая |                    |
|                 | АД              |                    |
|                 | ЧСС             |                    |

|                   |                 |  |
|-------------------|-----------------|--|
| 2 часа            | Т тела          |  |
|                   | Т тимпаническая |  |
|                   | АД              |  |
|                   | ЧСС             |  |
| 4 часа            | Т тела          |  |
|                   | Т тимпаническая |  |
|                   | АД              |  |
|                   | ЧСС             |  |
| 8 часов           | Т тела          |  |
|                   | Т тимпаническая |  |
|                   | АД              |  |
|                   | ЧСС             |  |
|                   | NIHSS/Глазго    |  |
|                   | Объем инфузии   |  |
|                   | Препараты       |  |
| 16 часов          | Т тела          |  |
|                   | Т тимпаническая |  |
|                   | АД              |  |
|                   | ЧСС             |  |
|                   | NIHSS/Глазго    |  |
|                   | Объем инфузии   |  |
|                   | Препараты       |  |
| 24 часа           | Т тела          |  |
|                   | Т тимпаническая |  |
|                   | АД              |  |
|                   | ЧСС             |  |
|                   | NIHSS/Глазго    |  |
|                   | Объем инфузии   |  |
|                   | Препараты       |  |
| Согревание 30 мин | Т тела          |  |
|                   | Т тимпаническая |  |
|                   | АД              |  |
|                   | ЧСС             |  |
| Согревание 60 мин | Т тела          |  |
|                   | Т тимпаническая |  |
|                   | АД              |  |
|                   | ЧСС             |  |
|                   | NIHSS/Глазго    |  |
|                   | Объем инфузии   |  |
|                   | Препараты       |  |

В журнал процедуры КЦГ вносятся данные в соответствии с указанными периодами проведения процедуры. Однако рекомендуемая периодичность контроля тимпанической температуры и температуры тела – каждые 30 минут.

- *Завершение процедуры КЦГ:*



- Выключите процедуру, контролируйте температуру шлема 30 минут, при согревании шлема до комнатной температуры (22-25°C) снимите шлем.
- Контролируйте температуру тела в течении часа после завершения КЦГ.
- Повторите лабораторные исследования после процедуры, внесите в протокол
- Повторите УЗИДГ, внесите в протокол.
- Комментируйте результат:

Данный протокол реализуется в тех случаях, когда температура тела пациента соответствует нормотермии (не ниже +36°C) или понижается до +35°C, но не ниже, и не сопровождается появлением признаков озноба или мышечной дрожи, а пациент находится в сознании и контакт с ним сохранен. Если же тимпаническая температура и температура тела продолжает понижаться, необходимо проконтролировать автоматическое отключение охлаждения в аппарате для индукции гипотермии в соответствии с инструкцией его применения, а при появлении озноба и мышечной дрожи прекратить процедуру.

В случаях глубокого угнетения сознания, необходимости интубации и применения ИВЛ, Протокол процедуры дополняется рекомендациями по проведению ОТГ.